



# UNIVERSITÀ DI PARMA

Dipartimento Di Scienze Medico – Veterinarie  
Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Medicina Veterinaria

---

## **PERSISTENZA DEL DOTTO ARTERIOSO DI BOTALLO NEL CANE E NEL GATTO: STATO DELL'ARTE**

PATENT DUCTUS ARTERIOSUS IN DOGS AND CATS:  
STATE OF ART

Relatore:

*Chiar.ma Prof.ssa Serena Crosara*

Laureanda:

*Sara Maggi*

---

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

# INDICE

<b>RIASSUNTO</b> .....	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>4</b>
<b>1 ANATOMIA</b> .....	<b>5</b>
<b>1.1 Embriologia</b> .....	<b>5</b>
<b>1.2 Istologia e fisiologica chiusura del dotto</b> .....	<b>5</b>
1.2.1 Tonaca intima .....	6
1.2.2 Tonaca media .....	7
1.2.3 Cambiamenti degenerativi .....	9
<b>1.3 Grading</b> .....	<b>10</b>
<b>1.4 Morfologia</b> .....	<b>12</b>
<b>1.5 Classificazione angiografica</b> .....	<b>13</b>
<b>2 EPIDEMIOLOGIA</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1 Incidenza</b> .....	<b>16</b>
<b>2.2 Fattori genetici</b> .....	<b>17</b>
<b>3 FISIOPATOLOGIA</b> .....	<b>19</b>
<b>3.1 PDA con shunt da sinistra a destra</b> .....	<b>19</b>
<b>3.2 PDA con shunt da destra a sinistra e sindrome di Eisenmenger</b> .....	<b>20</b>
<b>3.3 Reperti clinici</b> .....	<b>22</b>
<b>4 DIAGNOSI</b> .....	<b>25</b>
<b>4.1 Visita clinica</b> .....	<b>25</b>
<b>4.2 Esame radiografico</b> .....	<b>27</b>
<b>4.3 Esame elettrocardiografico</b> .....	<b>31</b>
<b>4.4 Esame ecocardiografico</b> .....	<b>32</b>
4.4.1 Ecocardiografia transtoracica.....	32
4.4.2 Ecocardiografia transesofagea e tridimensionale .....	35
<b>4.5 Esame angiografico</b> .....	<b>36</b>

<b>5</b>	<b>TRATTAMENTO</b>	<b>40</b>
5.1	Legatura chirurgica	41
5.2	Occlusione transcatetere	43
5.2.1	Amplatz Canine Duct Occluder (ACDO)	45
5.2.2	Coil	48
5.3	Trattamento medico	50
<b>6</b>	<b>PDA NEL GATTO</b>	<b>51</b>
	<b>CONCLUSIONI</b>	<b>54</b>
	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>55</b>

## **RIASSUNTO**

La persistenza del dotto arterioso di Botallo (PDA) è una delle patologie cardiache congenite più comunemente riscontrate nei cani, mentre risulta rara nel gatto: si tratta di una patologia ereditaria su base genetica ed è più frequente in alcune razze. L'eziopatogenesi prevede una mancata contrazione del muscolo duttale a causa di un'alterazione istologica della struttura parietale: il dotto, dopo la vita fetale, rimane pervio lasciando passare una percentuale di flusso ematico più o meno consistente in base al grado della patologia. Esistono diverse tipologie di dotto classificate secondo la morfologia presentata e il flusso al suo interno scorre tipicamente da sinistra a destra, sebbene in rari casi possa presentarsi uno shunt destro-sinistro. A questa anomalia sono associate numerose alterazioni emodinamiche a carico del cuore sinistro, e alle volte anche del cuore destro, che possono comportare la morte dell'animale. Una volta diagnosticato e valutato il PDA tramite visita clinica, esame radiografico, ecocardiografico ed angiografico, il tipico PDA sinistro-destro è suscettibile di procedure mininvasive o chirurgiche in toracotomia per la sua occlusione. Una volta che il PDA è corretto, la maggior parte dei pazienti ha un recupero della funzionalità cardiaca e un rimodellamento dei tessuti del miocardio, con conseguente eccellente prognosi a lungo termine.

## **ABSTRACT**

Patent ductus arteriosus (PDA) is one of the most common congenital heart diseases in dogs, while it is rare in cats: it is a hereditary genetic disease and it is more frequent in some breeds. The etiopathogenesis involves a lack of contraction of the ductal muscle due to a histological alteration of the parietal structure leaving a passageway for blood flow. There are different types of ducts according to the morphology presented. The blood typically flows from left to right, although in rare cases a right-to-left shunt may occur. This anomaly is associated with numerous haemodynamic changes in the left heart and sometimes even in the right heart, which can lead to the death of the animal. Once PDA has been diagnosed and evaluated through clinical examination, radiographic, echocardiographic and angiographic examination, the typical left-right PDA is susceptible to minimally invasive or surgical procedures in thoracotomy for its occlusion. Once the PDA is corrected, most patients experience recovery of heart function and remodeling of myocardial tissues, resulting in an excellent long-term prognosis.



# 1 ANATOMIA

## **1.1 Embriologia**

Il dotto arterioso di Botallo è una struttura vascolare presente durante la vita fetale che deriva dal sesto arco aortico sinistro dell'embrione. Nel normale sviluppo cardiovascolare, le porzioni prossimali della sesta coppia di arterie dell'arco aortico embrionale danno origine ai rami destro e sinistro dell'arteria polmonare, mentre la porzione distale del sesto arco sinistro conserva la connessione con l'aorta dorsale, costituendo il dotto arterioso (Broaddus, 2010; Pelagalli, et al., 2009; Bergwerff, et al., 1999). La suddetta struttura arteriosa si estende, pertanto, dalla biforcazione dell'arteria polmonare principale alla porzione ventrale dell'aorta discendente, sboccando tra l'arteria succlavia sinistra e le arterie intercostali. In tal modo, la maggior parte del flusso di sangue poco ossigenato derivante dal ventricolo destro viene deviato verso l'aorta e di conseguenza verso la placenta, bypassando i polmoni fetali, non ancora funzionanti e caratterizzati da elevate resistenze (Buchanan, 2001; Gittenberger-de Groot, et al., 1985; Patterson, 1976). Con il parto, l'inizio della respirazione e il conseguente aumento della tensione di ossigeno si instaura un fisiologico processo che porta alla contrazione del dotto di Botallo entro le prime ore di vita e, sebbene possa essere pervio nei cuccioli di età inferiore ai 4 giorni, di solito si chiude permanentemente da 7 a 10 giorni dopo la nascita. (Buchanan, 2001; Patterson, 1976; House, et al., 1968). La persistenza del dotto arterioso oltre il primo periodo neonatale è chiamata persistenza del dotto arterioso di Botallo (Patent Ductus Arteriosus - PDA) ed è il primo o secondo difetto cardiaco congenito più comunemente diagnosticato nei cani, a seconda degli studi. La presenza di questa struttura comporta la comunicazione tra la circolazione sistemica e quella polmonare che normalmente dovrebbero essere separate; questa comunicazione prende il nome di shunt (Beijerink, et al., 2017).

## **1.2 Istologia e fisiologica chiusura del dotto**

Apparentemente, la chiusura duttale procede dall'estremità polmonare all'estremità aortica: per questo motivo per comprendere appieno i cambiamenti istologici che portano alla sua chiusura è necessario studiare l'intera lunghezza del vaso. Infatti, a termine gestazione l'estremità polmonare risulta essere ad uno stadio evolutivo più avanzato rispetto alla controparte aortica. Di seguito verranno pertanto descritte le diverse fasi

riguardanti i cambiamenti dell'architettura della parete duttale (in particolare tonaca intima e media) che procedono gradualmente fino ad arrivare alla chiusura del dotto (Gittenberger-de Groot, et al., 1985).

### **1.2.1 Tonaca intima**

La tonaca intima è lo strato cellulare più interno e a contatto col lume del dotto, al quale seguono la tonaca media e la tonaca avventizia (strato più esterno); nella struttura sopra citata possono essere individuate due regioni:

- Endotelio: è formato da cellule endoteliali che, diverse ore dopo la nascita, oltre al monostrato superficiale a contatto col lume, formano agglomerati e filamenti che si proiettano nella regione sottostante subendoteliale. Queste cellule hanno, inoltre, una membrana basale mal definita. Dopo il primo giorno di vita, le cellule endoteliali che delimitano il lume appaiono in stretta apposizione apicale e presentano molte vescicole pinocitotiche. Durante questo primo stadio di chiusura, l'obliterazione è apparentemente mantenuta soltanto dalla contrazione delle cellule muscolari lisce della tonaca media.
- Regione subendoteliale: tra l'endotelio e la lamina elastica interna sottostante (facente parte della tonaca media) è presente uno spazio contenente solo poche cellule, classificabile come edema. Questo edema subendoteliale è già presente al momento del primo atto respiratorio. Nelle ore dopo la nascita, l'edema diventa più marcato e il lume del dotto arterioso si restringe, caratteristica ancora più evidente osservando l'architettura situata in direzione dell'arteria polmonare. In questa regione intimale, oltre ai filamenti di cellule endoteliali, si incuneano delle piccole cellule a forma di fuso (si ipotizza si tratti di cellule muscolari lisce indifferenziate) provenienti dalla tonaca media e che attraversano quindi la lamina elastica interna. A causa dei cambiamenti della regione in questione, la lamina elastica interna acquisisce un aspetto frammentato e meno distinguibile. Dopo il primo giorno di vita, le cellule fuse provenienti dalla tonaca media si distribuiscono, apparentemente in modo casuale, nella regione subendoteliale.

Nei soggetti che invece presentano un dotto arterioso con una chiusura anormale, la tonaca intima manca dell'edema subendoteliale e le cellule endoteliali aderiscono strettamente alla lamina elastica interna, invece che ripiegarsi nella regione sottostante.

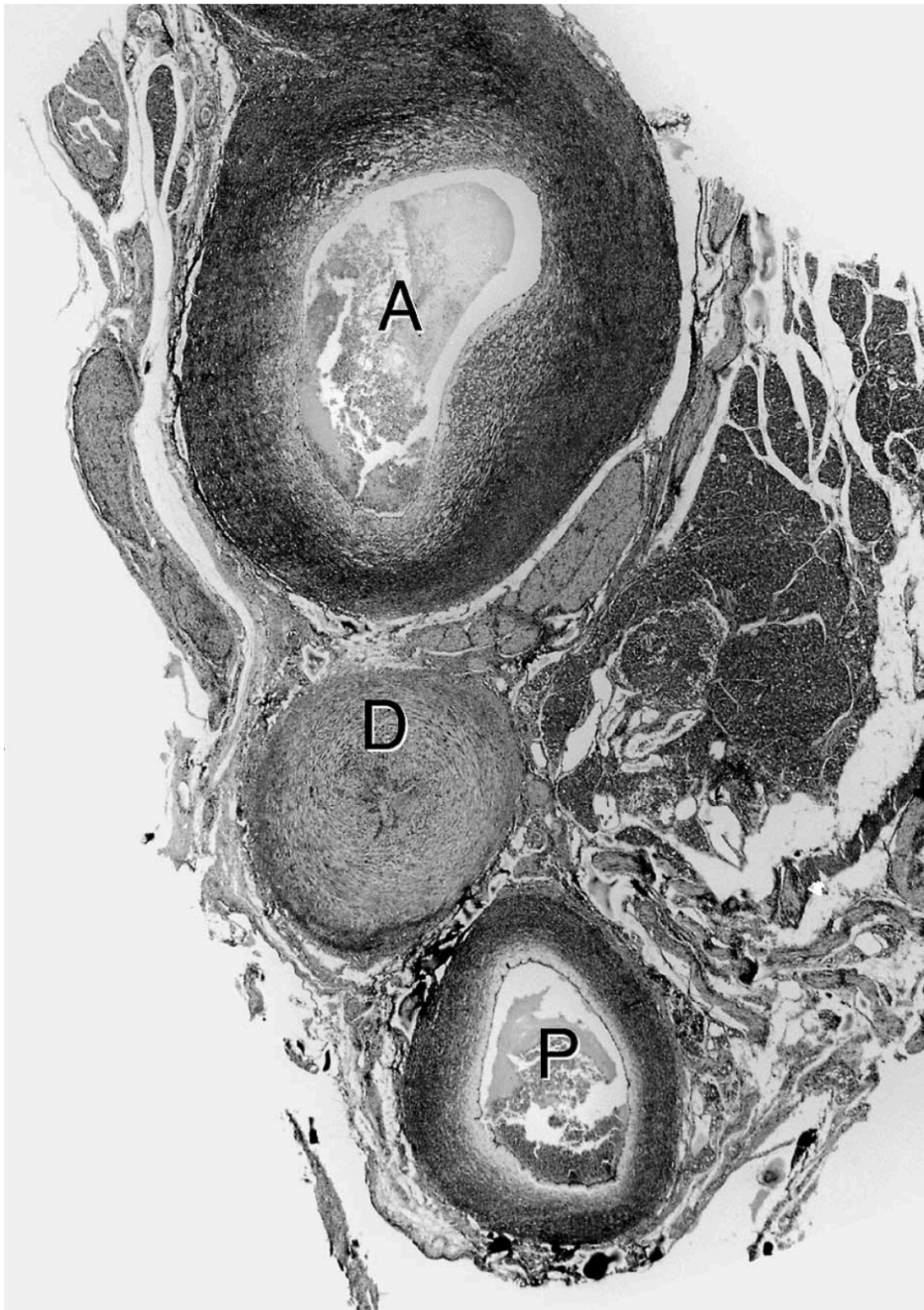
Quando è presente una tonaca intima alterata solitamente è associata un'alterazione anche della tonaca media sottostante (Gittenberger-de Groot, et al., 1985).

### **1.2.2 *Tonaca media***

La tonaca media è lo strato cellulare adiacente la tonaca intima ed è caratterizzata principalmente da cellule muscolari lisce (la parete del dotto arterioso è costituita per circa il 98% da muscolatura liscia) e lamelle elastiche: queste componenti sono rapportate diversamente in base alla zona duttale presa in considerazione. Infatti, la struttura della tonaca media risulta essere diversa nelle varie parti del dotto di Botallo. Pertanto, dalla parte aortica del dotto, in direzione della arteria polmonare, la tonaca media presenta:

- nella parte adiacente l'aorta, una struttura tipica delle arterie elastiche: lamelle elastiche regolari alternate a strati di cellule muscolari lisce (tonaca media aortica);
- nella regione di dotto libera, la tonaca media aortica lascia gradualmente spazio ad una struttura mista: tessuto muscolare ed elastico con un pattern che diviene sempre più disorganizzato in direzione dell'arteria polmonare (tonaca media mista);
- nella zona duttale più vicina all'arteria polmonare il dotto si caratterizza di un aspetto prettamente duttale: grandi cellule muscolari lisce che acquisiscono un orientamento da circonferenziale a spirale e manca una lamina elastica regolarmente strutturata (tonaca media duttale).
- all'estremità polmonare, il dotto arterioso si fonde piuttosto bruscamente con la parete vascolare più elastica del tronco polmonare e delle arterie (Buchanan, 2001; Gittenberger-de Groot, et al., 1985).

Macroscopicamente, la massa muscolare del dotto (DMM) può essere considerata come un cilindro muscolare distinto posizionato tra due arterie elastiche (Figura 1). La distribuzione del muscolo del dotto normale è pressoché circonferenziale (Buchanan, 2001).



**Figura 1:** Sezione istologica trasversale di un dotto arterioso (D) fisiologicamente ristretto, in un meticcio di 3 giorni. La muscolatura liscia del dotto è distribuita uniformemente su tutta la parete e risulta principalmente circonferenziale e contratta. La lamina elastica interna è frammentata. La parete aortica (A) e la parete dell'arteria polmonare (P) hanno fibre elastiche più spesse e le cellule hanno meno citoplasma. Da: Buchanan JW. Patent ductus arteriosus. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*. 1994.

Durante la vita fetale la pervietà del dotto arterioso è mantenuta da diversi fattori. Tra i più importanti vi sono: la tensione di ossigeno fetale relativamente bassa e livelli circolanti elevati di prostaglandine (PGE<sub>2</sub>) e prostacicline (PGI<sub>2</sub>), prodotti sia localmente (per il ridotto metabolismo polmonare) che a livello placentare. Con il primo atto respiratorio le resistenze polmonari crollano, il flusso nel dotto si inverte e il conseguente aumento della tensione arteriosa di ossigeno inibisce i canali del potassio voltaggio-dipendenti della muscolatura liscia; il tutto si traduce in un afflusso di calcio e nella contrazione duttale. I livelli di PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub>, che promuovevano la vasodilatazione duttale, diminuiscono a causa del metabolismo nei polmoni ora funzionanti e dell'eliminazione della sorgente placentare. Le fibre muscolari lisce medialmente si contraggono, provocando ispessimento della parete, obliterazione del lume e accorciamento del dotto arterioso (MacDonald, 2006; Patterson, 1976; Patterson, et al., 1971; Heymann, et al., 1975; Schneider, et al., 2006; Coceani, et al., 1973).

In caso di dotto arterioso pervio anche la tonaca media risulta alterata; l'estensione della tonaca media di tipo aortico e di tipo misto si estende su una porzione maggiore della parete duttale rispetto alla condizione fisiologica (Patterson, et al., 1971). In tal modo, l'architettura nel segmento interessato è molto più elastica e compatta di quella di una normale parete duttale e questo fenomeno è accompagnato da una ridotta capacità del dotto di restringersi. Nel dotto persistente, inoltre, le piccole cellule fusate che migrano dalla tonaca media alla regione subendotale sono molto meno numerose o più difficili da rilevare (Gittenberger-de Groot, et al., 1985). L'entità dell'estensione del tessuto elastico anomalo varia in base al soggetto: maggiore è l'estensione di questo segmento, minore è la massa muscolare del dotto (incompleto accerchiamento) e maggiore è il grado di anomalia presente. L'incapacità del muscolo di circondare il lume preclude quindi la completa stenosi e occlusione duttale (Buchanan, 2001).

### ***1.2.3 Cambiamenti degenerativi***

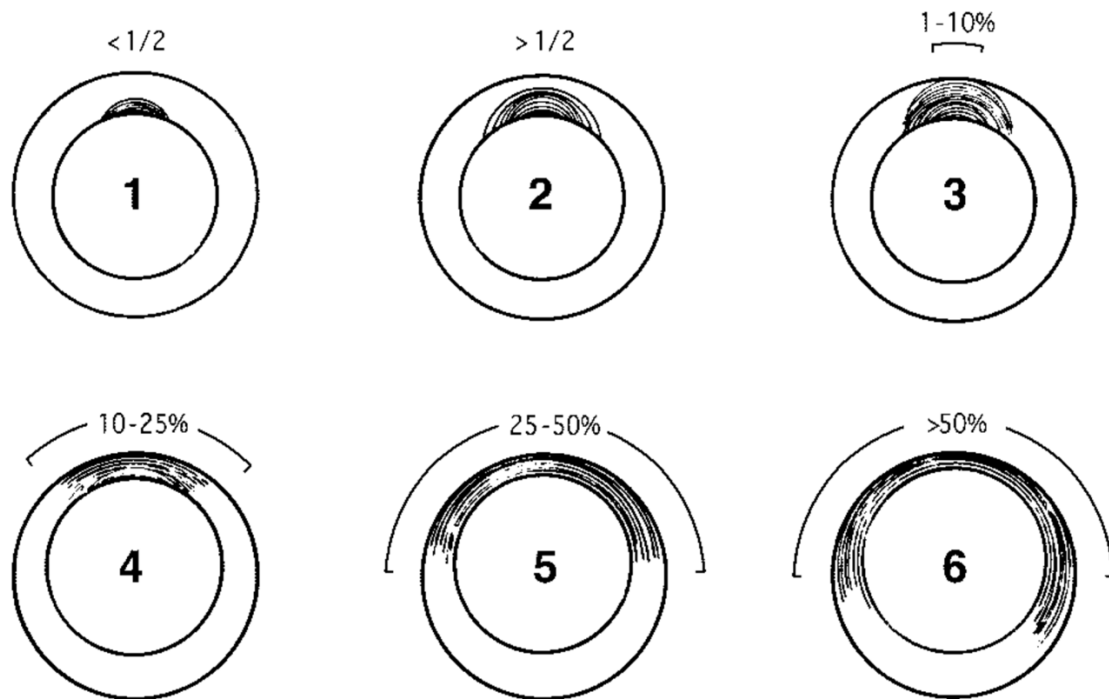
Nell'ultima fase del processo di chiusura si verificano i cambiamenti degenerativi che portano alla obliterazione irreversibile del dotto di Botallo. L'inizio di questo processo è contraddistinto dall'accumulo di goccioline lipidiche nel citoplasma; successivamente le cellule degenerate vengono fagocitate. La degenerazione muscolare non infiammatoria inizia di solito entro 48 ore dalla nascita: inizia dalla tonaca media e dalla regione subendoteliale per poi irradiarsi verso la tonaca avventizia e verso il lume, provocando

infine la scomparsa delle cellule endoteliali sulla linea di apposizione luminale. Cambiamenti cellulari sono già distinguibili all'estremità polmonare del dotto a 3 giorni di età; a 5 giorni sono chiaramente presenti per tutta la lunghezza del dotto. La citolisi si completa generalmente entro un mese lasciando le fibre elastiche avventiziali residue (il cosiddetto legamento arterioso).

In caso di dotto arterioso pervio, invece, la degenerazione cellulare è confinata soltanto a quella parte in cui la tonaca media ha una struttura di tipo duttale; di conseguenza la porzione di dotto, più o meno estesa, occupata da tessuto elastico non si contrae e non subisce i processi di degenerazione portando alla persistenza del dotto arterioso di Botallo. La massa muscolare ipoplasica restante manca di forza sufficiente per chiudere il dotto contro la pressione sanguigna aortica e il segmento elastico interposto nelle aree non muscolari impedisce un'efficace azione sfinterica (Buchanan, 2001; Gittenberger-de Groot, et al., 1985).

### **1.3 Grading**

È stato sviluppato un sistema di grading per distinguere 6 gradi di anomalia duttale in base alla presenza e all'estensione del tessuto elastico anomalo dove avrebbe dovuto essere interamente muscolare (Figura 2). L'estensione del tessuto elastico posizionato in modo anomalo è reciproca alla quantità di DMM, ed è proporzionale al grado dell'anomalia: il grado 1 è caratterizzato da una piccola porzione di tessuto elastico, mentre nell'anomalia di grado 6 la percentuale di DMM rimanente è minore del 50%. È stato dimostrato che, indipendentemente la gravità dell'anomalia, una porzione di massa muscolare è sempre presente e la sezione elastica non occupa mai l'intera circonferenza del dotto. La porzione muscolare inoltre è sempre situata vicino all'arteria polmonare (ventralmente), mentre la porzione elastica è sempre adiacente all'aorta (dorsalmente) (Buchanan, 2001; Buchanan, 1978).



**Figura 2:** Sistema di classificazione in 6 gradi di anomalia del dotto basato sull'estensione del tessuto elastico (area ombreggiata) nella parete del dotto adiacente all'aorta; la restante parte (area non ombreggiata) rappresenta invece il tessuto muscolare liscio normale. Nel grado 1 il tessuto elastico è presente in meno della metà della parete del dotto; nel grado 2 si estende per più della metà. Nelle anomalie di grado crescente, il tessuto elastico si estende attraverso percentuali progressivamente maggiori della circonferenza del dotto. Le aree muscolari non ombreggiate sono progressivamente più piccole fino al grado 6. Da: Buchanan JW. Patent ductus arteriosus morphology, pathogenesis, types and treatment. *J Vet Cardiol.* 2001.

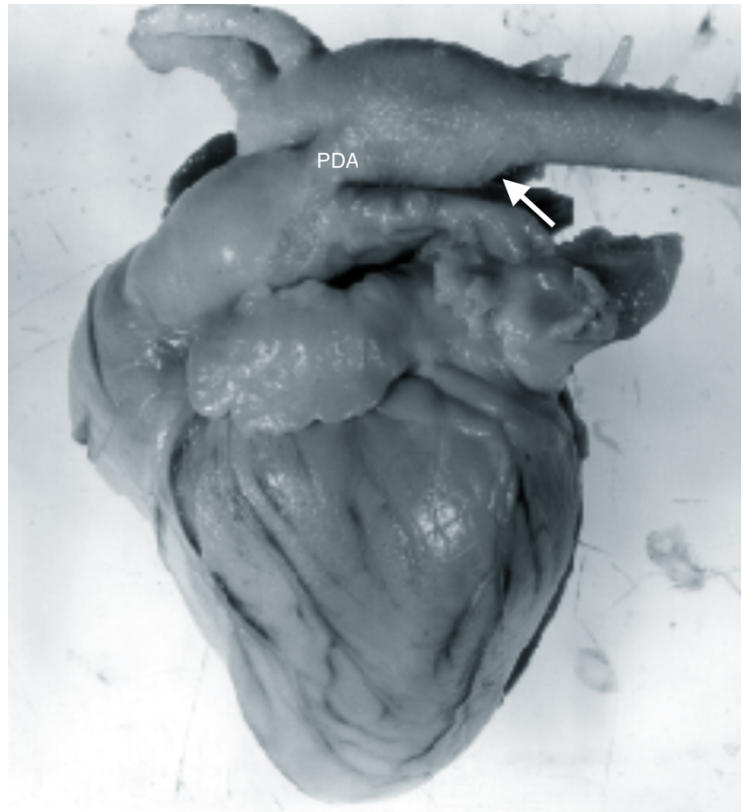
Il grado dell'anomalia è proporzionale alla gravità del PDA. Infatti, è stato dimostrato che i soggetti che presentano anomalie di grado 1 e 2 hanno un dotto caratterizzato da una piccola porzione chiusa a carico dell'estremità polmonare (dotto diverticolo). Anomalie di grado 3, 4 e 5 corrispondono rispettivamente a dotti piccoli, medi e grandi con shunt da sinistra a destra (il flusso ematico che percorre il PDA si dirige dall'aorta verso l'arteria polmonare). Anomalie di 6° grado sono associate più frequentemente a dotti con shunt da destra a sinistra (il flusso ematico che percorre il PDA si dirige dall'arteria polmonare verso l'aorta), eventualità più grave. Inoltre, vi è una correlazione inversa tra il grado dell'anomalia e la lunghezza del dotto (Buchanan, 2001).

#### **1.4 Morfologia**

Il dotto arterioso di Botallo si porta dal margine ventrale dell'aorta discendente al margine dorsale dell'arteria polmonare principale: nella maggior parte dei casi (87%) percorre una direzione cranioventrale (obliqua). In una percentuale minore di casi (13%) corre, invece, in direzione da dorsale a ventrale (perpendicolare). In genere, dall'estremità aortica verso l'arteria polmonare principale il dotto si assottiglia sostanzialmente presentando un evidente restringimento all'estremità polmonare: ciò conferisce al dotto un aspetto complessivamente conico a forma di imbuto. In questi casi il PDA si presenta visibilmente più corto e largo rispetto al dotto arterioso normale presente durante la vita fetale: la larghezza esterna del segmento separato dalle pareti aortica e polmonare è infatti tipicamente maggiore rispetto alla sua lunghezza. In alcuni casi (circa un 8%), il diametro duttale rimane pressoché invariato lungo il suo tragitto, e la morfologia appare quindi tubolare (Miller, et al., 2006).

Internamente, il dotto percorre una distanza considerevole all'interno della parete dell'aorta prima di aprirsi nel lume aortico. Questo segmento di parete intra-aortica è separato dal lume dell'aorta da un lembo sottile e può sporgere verso l'esterno come un aneurisma aorto-duttale (Figura 3) (Miller, et al., 2006). Questo fenomeno è causato dalla presenza di tessuto duttale anomalo: la DMM assente o ridotta consente l'allargamento della zona aortica e lo sviluppo di un aneurisma (Buchanan, et al., 2003; Buchanan, 1994; Buchanan, 1972; Patterson, et al., 1971). In generale, la dimensione dell'aneurisma varia inversamente alla lunghezza del segmento chirurgico; ovvero, più è grande l'aneurisma, più è corto il segmento chirurgico. Coerentemente a ciò, i soggetti con PDA lungo e stretto non presentano aneurisma.





**Figura 3:** Fotografia del cuore e dei grandi vasi in un cane di 4 mesi con un PDA a forma di imbuto. Si può notare la persistenza del dotto arterioso di Botallo (PDA) e il rigonfiamento ventrale nell'aorta che prende il nome di aneurisma aorto-duttale (Freccia bianca). Da: Buchanan JW. Patent ductus arteriosus morphology, pathogenesis, types and treatment. *J Vet Cardiol.* 2001.

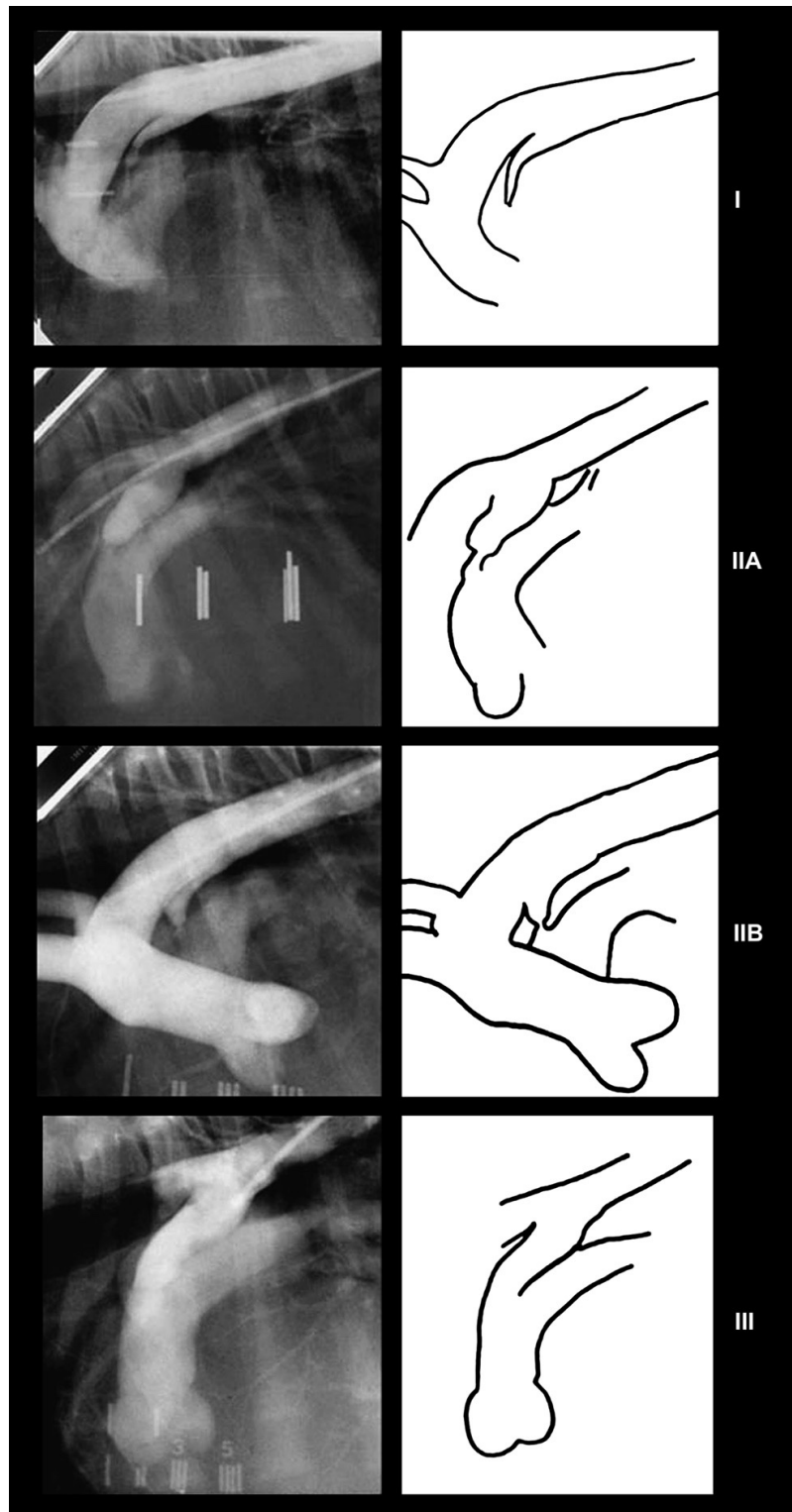
Le immagini ottenute con ecocardiografia transesofagea mostrano variazioni anche a carico della sezione trasversale del PDA (Porciello, et al., 2014; Silvia, et al., 2013; Saunders, et al., 2010). Sia l'ostio polmonare che l'ampolla possono presentarsi con sezioni ovali o circolari, in diverse combinazioni: entrambe le sezioni ovali (combinazione più frequente), entrambe circolari, l'ostio circolare e l'ampolla ovale e viceversa (Doocy, et al., 2018).

### **1.5 Classificazione angiografica**

La distribuzione anormale del muscolo della parete duttale e la sostituzione di esso con tessuto elastico si traduce in un'ampia gamma di dimensioni e morfologie del PDA. Attraverso lo studio angiografico laterale del dotto è stato possibile raggruppare le diverse morfologie che può presentare il dotto di Botallo nei cani in 4 classi (Figura 4), prendendo come modello la classificazione adottata in umana (che include una gamma più ampia di morfologie rispetto ai cani) (Miller, et al., 2006; Krichenko, 1989). La morfologia

angiografica del PDA è stata categorizzata sulla base di diversi parametri: in particolare sono stati presi in considerazione il grado del difetto, la presenza o assenza di restringimento duttale e la posizione dell'attenuazione duttale. Una valutazione accurata della morfologia e delle dimensioni del PDA è fondamentale per le successive decisioni in merito al trattamento della patologia (Miller, et al., 2006).

- PDA di tipo I: il dotto si assottiglia gradualmente dall'aorta verso il punto di inserzione polmonare senza brusche alterazioni del diametro duttale. L'angolo formato dalle pareti del dotto di Botallo è tipicamente inferiore a 15 gradi.
- PDA di tipo IIA: il tipo II è caratterizzato da un brusco restringimento del diametro duttale di oltre il 50% a livello distale. Questo gruppo è stato ulteriormente suddiviso in due sottotipi in base alla presentazione del segmento prossimale. Nel PDA di tipo IIA la porzione prossimale del dotto mantiene una dimensione relativamente costante (le pareti rimangono pressoché parallele) prima di restringersi nel punto di inserimento nell'arteria polmonare (Miller, et al., 2006). La morfologia di tipo IIA risulta essere il fenotipo più comunemente rappresentato del PDA canino (Miller, et al., 2006; Schneider, et al., 2003).
- PDA di tipo IIB: la morfologia del tipo IIB prevede la porzione duttale prossimale con una forma conica (le pareti formano un angolo compreso tra i 30 e i 60 gradi) con la presenza di un brusco restringimento distale che si verificava appena prima dell'ostio polmonare (Miller, et al., 2006).
- PDA di tipo III: è caratterizzato da un aspetto tubulare senza una sostanziale (<20%) attenuazione del diametro duttale. Questa tipologia di dotto sembra presentare inoltre il diametro minore interno di dimensioni maggiori rispetto alle precedenti tipologie citate. Questa morfologia coincide con la forma più grave della patologia ed è solitamente associata a ipertensione polmonare postnatale persistente e shunt bidirezionale o da destra a sinistra (Miller, et al., 2006).



**Figura 4:** Angiogrammi eseguiti in proiezione laterale destra che rappresentano le diverse tipologie di dotto arterioso persistente. Tipo I: il dotto si assottiglia gradualmente dall'aorta all'arteria polmonare. Tipo IIA: la porzione prossimale del dotto mantiene una dimensione relativamente costante per poi stringersi bruscamente a livello di ostio polmonare. Tipo IIB: la porzione prossimale del dotto presenta una forma conica che si restringe bruscamente a livello di ostio polmonare. Tipo III: il dotto ha un aspetto tubulare, senza sostanziali restringimenti. Da: Miller MW, Gordon SG, Saunders AB, et al. Angiographic classification of patent ductus arteriosus morphology in the dog. J Vet Cardiol. 2006.

Oltre alle tipologie sopracitate, che rappresentano la maggioranza dei casi, il PDA può assumere svariate e numerose morfologie diverse. Ne sono un esempio i dotti con restringimenti sia a livello polmonare che aortico riportati da diversi studi rispetto a quello di Miller (Doocy, et al., 2018; Schneider, et al., 2003). Un altro esempio è proposto da un case report di un dotto arterioso di Botallo intramurale a carico dell'aorta (Das, et al., 2012). Ancora, nella sua forma più lieve e clinicamente silente il dotto si chiude completamente all'estremità dell'arteria polmonare e si sviluppa una tasca cieca a forma di imbuto nell'aspetto ventrale dell'aorta, nota come dotto diverticolo (Patterson, et al., 1976; Patterson, et al., 1971). Per tale motivo uno studio propone l'aggiunta di due categorie per includere quelle con restringimenti multipli a vari livelli (tipo IV, simile al tipo D presente nella classificazione umana (Krichenko, 1989)) e altre morfologie insolite (tipo V). In tal modo verrebbe riconosciuta l'esistenza di cani con morfologie non rientranti nell'attuale schema di classificazione del dotto di Botallo che richiedono un approfondito studio prima di procedere con un eventuale trattamento (Doocy, et al., 2018).

## **2 EPIDEMIOLOGIA**

### **2.1 Incidenza**

Conoscere l'epidemiologia delle patologie cardiache congenite (CHD) gioca un ruolo importante nel mantenimento della salute del cane e nella prevenzione della diffusione di queste nella popolazione canina (Garncarz, et al., 2017). Studi epidemiologici sulle cardiopatie congenite nei cani sono stati condotti in tutto il mondo dall'inizio degli anni '60 (Detweiler, et al., 1965; Detweiler, et al., 1961); dalla maggior parte di questi emerge che il PDA è tra le CHD più comunemente osservate (Bellumori, et al., 2013; Oliveira, et al., 2011; MacDonald, 2006; Baumgartner, et al., 2003; Tidholm, 1997). In particolare, secondo le ricerche più recenti, rappresenta la seconda patologia cardiaca congenita più frequente, sia nei cani di razza pura, che in quelli incrociati (Brambilla, et al., 2020; Schrope, 2015). La prevalenza riportata in letteratura ricopre dal 9,6% al 37% delle patologie cardiache congenite (Garncarz, et al., 2017; Oliveira, et al., 2011; Gregori, et al., 2008; MacDonald, et al., 2006; Baumgartner, et al., 2003; Tidholm, 1997; Hunt, et al., 1990; Patterson, 1971) e risultava più alta nel primo decennio del 2000 rispetto agli anni successivi (Spalla, et al., 2016; Saunders, et al., 2014; Oliveira, et al., 2011; Buchanan,

1999). Le femmine sono costantemente riportate come colpite più spesso rispetto ai maschi (68% nelle femmine, contro il 32% dei maschi) (Brambilla, et al., 2020; Campbell, et al., 2006; Van Israël, et al., 2003), pertanto, risultati di diversi studi supportano una predisposizione femminile per il PDA, nonostante non sia ancora chiaro il meccanismo (Lucina, et al., 2021; den Toom, et al., 2016).

Secondo lo studio effettuato nel 2020 da Brambilla et al. sulla prevalenza delle CHD nella popolazione canina italiana, il PDA è frequente nelle razze canine di grossa taglia tra cui Dobermann (89,7%), Pastori Tedeschi (65,9%) e Terranova (42,9%), nonché in razze medie e piccole come Maltese (76,5%), Bassotto tedesco (68%), Barbone (65,7%), Cavalier King Charles Spaniel (60%), Border Collie (59,1%), Chihuahua (59%), Yorkshire terrier (46,8%) e Cocker Spaniel (37%). La presenza di PDA è stata descritta anche in altre razze, seppur con minor frequenza, tra cui Bulldog Francese e Inglese, Pinscher nano, Rottweiler, Golden e Labrador retriever e Bull Terrier.

Gli studi riportano parametri differenti riguardo la prevalenza del PDA nelle razze colpite, a seconda della popolarità delle stesse in un determinato paese e periodo di tempo (Ghirlanda, et al., 2014), (Ghirlanda, et al., 2013), (Herzog, et al., 2006). In generale, l'analisi della popolarità delle razze ha evidenziato che il numero di CHD rilevate per ciascuna di queste aumenta con il numero di individui di quella razza inseriti nel database Italian Kennel Club. Questo risultato può essere spiegato dalla risposta ad una crescente domanda del mercato, associata alla poca attenzione posta nel selezionare gli individui riproduttori, al punto che le razze più popolari coincidono con quelle con più malattie ereditarie, tra cui vi è anche il PDA. Per questo motivo, in base al paese e al periodo preso in considerazione i parametri relativi alle CHD possono essere differenti (Ghirlanda, et al., 2013; Pyle, et al., 1976).

## ***2.2 Fattori genetici***

L'aumento della prevalenza di PDA in molte razze indica che nella patogenesi sono coinvolti fattori genetici: numerosi studi effettuati negli anni '60-'70 suggeriscono un modello poligenico con un alto grado di ereditabilità (Patterson, 1974; Patterson, et al., 1971; Patterson, 1968). È noto infatti che i cuccioli che nascono da cani con PDA possono mostrare una ridotta capacità del dotto fetale di restringersi. Come mostrato nel capitolo sull'anatomia della patologia, la persistenza del dotto arterioso di Botallo non è

semplicemente un fenomeno tutto o niente. Esiste una gradazione di difetti che va da una forma frusta subclinica (il dotto diverticolo), attraverso dotti completamente pervi di varie dimensioni, a un PDA estremamente grande e tubulare. Pertanto, in una certa misura si può notare una variazione quantitativa nell'efficacia del meccanismo di chiusura duttale. Va notato, tuttavia, che questa variazione quantitativa è evidente solo oltre la "soglia" in cui è possibile rilevare la forma più lieve di difetto. Infatti, possono essere determinate due soglie:

- la soglia inferiore, che separa la condizione in cui vi è una fisiologica chiusura del dotto per tutta la sua lunghezza da quella in cui il dotto si chiude solo in corrispondenza della dell'arteria polmonare, lasciando aperta la porzione rimanente (dotto diverticolo)
- La seconda soglia, che separa le forme fruste dalla condizione in cui il dotto rimane pervio per tutta la sua lunghezza (PDA) (Patterson, 1974).

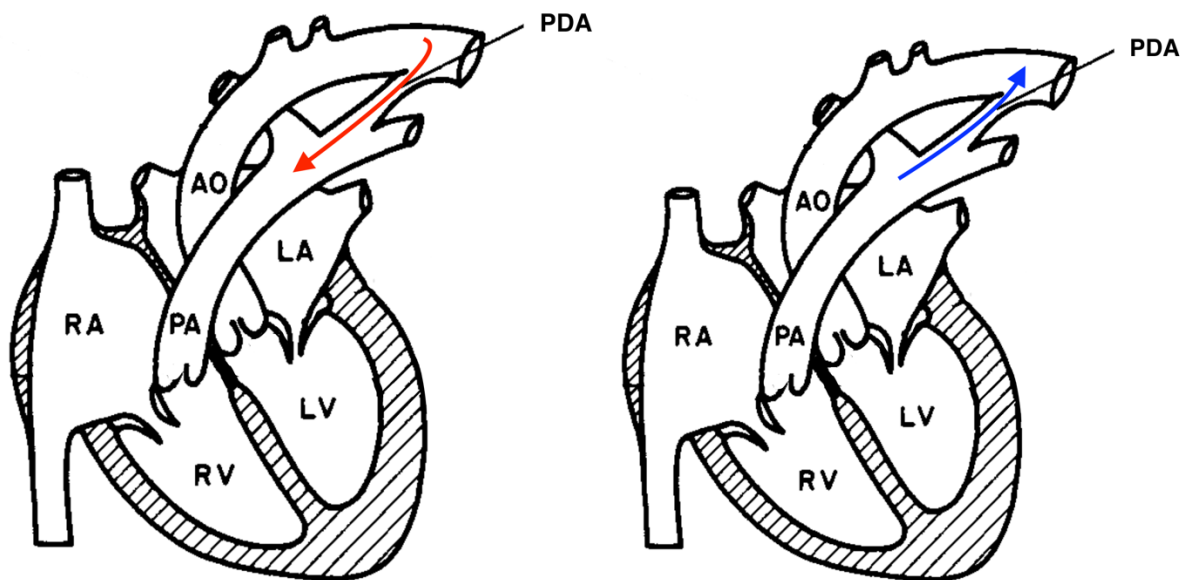
Il grado di compromissione del meccanismo di chiusura duttale è determinato da una variabile continua sottostante (determinata a sua volta da molteplici loci genici e fattori ambientali) che prende il nome di "predisposizione a chiusura duttale difettosa". (Patterson, 1974). L'aumento della predisposizione genetica al PDA provoca l'estensione della struttura della parete non contrattile dell'aorta a un segmento crescente del dotto arterioso, compromettendo progressivamente la sua capacità di subire la chiusura fisiologica (Patterson, 1976). Una dose crescente di geni per il PDA determina quindi un aumento della gravità della lesione, comportando un lume del dotto di dimensioni sempre crescenti (Patterson, et al., 1971). Inoltre, c'è da sottolineare che anche i cani con dotto diverticolo trasmettono sia questa forma frusta, che il PDA alla propria prole con frequenze solo leggermente inferiori a quelle dei cani con dotto arterioso completamente pervio (Patterson, 1974; Patterson, et al., 1971).

### 3 FISIOPATOLOGIA

#### **3.1 PDA con shunt da sinistra a destra**

Poiché la pressione aortica è normalmente superiore alla pressione polmonare, al momento della nascita, tutti i dotti arteriosi di Botallo sono caratterizzati da un flusso che proviene dal distretto sinistro (aorta) e si dirige verso il distretto destro (arteria polmonare) (Figura 5); la comunicazione che si viene a creare viene quindi descritta come shunt sinistro-destro. Il circuito di questa tipologia di shunt comprende il tratto di aorta a monte del dotto, il dotto stesso, le arterie polmonari, le vene polmonari, l'atrio sinistro e infine il ventricolo sinistro (Spalla, et al., 2016). Poiché una percentuale di sangue destinato alla circolazione sistemica viene deviato verso l'arteria polmonare, il principale effetto emodinamico di un PDA sinistro-destro è il sovraccarico di volume delle strutture coinvolte e, in particolar modo, del ventricolo sinistro (Buchanan, 1999; Kittleson, 1998). In generale vi è quindi una maggiore quantità di sangue circolante durante l'intero ciclo cardiaco e un aumento del precarico sinistro. Il risultato è l'allargamento delle camere cardiache sinistre e dei vasi inclusi nel circuito dello shunt per accogliere il flusso di volume extra. Si sviluppa quindi ipertrofia eccentrica a carico del ventricolo sinistro, accompagnata dalla dilatazione dell'atrio corrispondente, dell'aorta prossimale, dell'arteria polmonare principale e del sistema vascolare polmonare. Le modificazioni ventricolari associate al sovraccarico volumetrico possono comprendere anche l'allargamento dell'annulus mitralico che, insieme al rimodellamento dei muscoli papillari, porta ad insufficienza valvolare e rigurgito mitralico: gli animali che riescono a raggiungere l'età adulta, sono quindi predisposti alla degenerazione della valvola mitrale. Allo stesso tempo, l'aumento del precarico, nonché del volume telediastolico induce, secondo la legge di Frank-Starling, una maggiore risposta di contrattilità del ventricolo sinistro e di gittata sistolica per contrastare gli effetti emodinamici correlati al PDA: in tal modo viene mantenuta un'efficace funzione circolatoria per diverso tempo. L'entità delle alterazioni atriali e ventricolari sopracitate è proporzionale al volume di flusso che attraversa lo shunt; quest'ultimo è a sua volta determinato dal gradiente di pressione relativo tra la circolazione sistemica e polmonare, nonché dal livello di resistenza all'interno del PDA (MacDonald, 2006; Patterson, et al., 1971; Rudolph, 1970). La regione di limitazione del flusso si trova a livello dell'ostio polmonare, dove il dotto presenta il suo diametro più stretto (Beijerink, et al., 2017). Se lo shunt si presenta di dimensioni elevate (ad esempio

di quarto o quinto grado) ne consegue una pressione telediastolica ventricolare sinistra cronica tale da comportare un aumento delle pressioni atriale e venosa polmonare, che possono portare infine a insufficienza cardiaca congestizia ed edema polmonare (Spalla, et al., 2016; Saunders, et al., 2014; MacDonald, 2006; Eyster, et al., 1976). Poiché lo shunt sinistro-destro si verifica a livello dei grandi vasi, atrio e ventricolo destro non sono direttamente esposti al sangue deviato e queste strutture rimangono normali a meno che non si sviluppi ipertensione polmonare secondaria (Reinero, et al., 2020). Quest'ultima evenienza può instaurarsi in seguito al sovraccarico cronico di volume ematico nel circolo polmonare che comporta un'irreversibile alterazione della struttura vascolare polmonare; l'ipertensione polmonare può quindi scatenare in ultimo un'insufficienza cardiaca congestizia a carico del cuore destro.



**Figura 5:** Rappresentazioni schematiche del cuore che mostrano la direzione dello shunt. A sinistra: il flusso ematico procede dall'aorta (AO) verso l'arteria polmonare (PA) passando attraverso il dotto (freccia rossa): shunt sinistro-destro. A destra: il flusso ematico procede dall'arteria polmonare (PA) verso l'aorta (AO) attraverso il dotto (freccia blu): shunt destro-sinistro. Da: Patterson DF. *Pathologic and genetic studies of congenital heart disease in the dog.* Adv Cardiol. 1974.

### 3.2 PDA con shunt da destra a sinistra e sindrome di Eisenmenger

Come esposto nella sezione sull'anatomia, in una piccola percentuale di casi può presentarsi un PDA di tipo III, che corrisponde ad un'anomalia di grado 6, caratterizzata da un lume che rimane ampio per tutto il tragitto senza assottigliarsi a livello di ostio polmonare. L'assenza di un orifizio duttale restrittivo consente un'ampia comunicazione



tra i letti vascolari sistemici e polmonari e di conseguenza le pressioni aortiche vengono trasmesse alla circolazione polmonare senza alcuna impedenza. In tal modo, le resistenze e le pressioni vascolari polmonari e sistemiche si equilibrano, precludendo così il normale declino delle resistenze vascolari polmonari che dovrebbe avvenire alla nascita. In questa circostanza, si verificano alterazioni arteriolari polmonari irreversibili, tra cui ipertrofia e fibrosi della muscolatura liscia delle tonache media e intima, obliterazione delle arterie polmonari con lesioni plessiformi e trombosi microvascolare. In questo tipo di PDA la resistenza vascolare polmonare arriva a superare quella sistemica, portando all'inversione della direzione del flusso, ovvero ad uno shunt destro-sinistro. Questa condizione prende il nome di PDA invertito: in tal caso il sangue proveniente dall'arteria polmonare si dirige verso l'aorta causando la commistione di sangue deossigenato nell'aorta discendente (Figura 5) (Greet, et al., 2021; Beijerink, et al., 2017; den Toom, et al., 2016; MacDonald, 2006). Questo pattern di ipertensione polmonare e shunt invertito (da destra a sinistra) si sviluppa solitamente entro le prime settimane di vita ed è accompagnato da marcata ipertrofia concentrica del ventricolo destro e ingrossamento dei rami principali dell'arteria polmonare; le vene polmonari, l'atrio sinistro, il ventricolo sinistro e l'aorta ascendente risultano invece normali o di dimensioni ridotte (Pyle, et al., 1981; Patterson, et al., 1971).

In rare occasioni, anche gli animali con dotti grandi, ma di grado inferiore (grado 5 ad esempio) e diversa morfologia (con restringimenti duttali) possono sviluppare l'inversione flusso; si tratta della sindrome di Eisenmenger (Duffels, et al., 2007; Moore, et al., 2001; Feldman, 1981). Questa sindrome si verifica quando c'è un grande difetto non resistivo con uno shunt sinistro-destro iniziale di grandi dimensioni che comporta un sovraccarico di volume della circolazione polmonare. Il flusso sanguigno polmonare è notevolmente aumentato e, nel tempo, le arteriole polmonari sviluppano alterazioni patologiche irreversibili che determinano una resistenza polmonare elevata e fissa. Con l'instaurarsi dell'ipertensione polmonare la pressione dell'arteria polmonare aumenta fino ad eguagliare e, in rari casi, a superare la pressione aortica; di conseguenza, la direzione dello shunt si inverte gradualmente e alla fine può sfociare in uno shunt da destra a sinistra, impiegandoci tipicamente da diversi mesi a diversi anni di età. Tuttavia, il flusso sanguigno attraverso il PDA può essere unicamente da destra a sinistra, oppure bidirezionale, a seconda della gravità dell'ipertensione polmonare e della resistenza vascolare sistemica. Le alterazioni cardiache associate a questa condizione comprendono sia un sostanziale ingrossamento residuo del ventricolo sinistro legato

all'iniziale shunt sinistro-destro, nonché ipertrofia concentrica ventricolare destra (Greet, et al., 2021; MacDonald, 2006). L'ipertensione polmonare e l'inversione dello shunt sono una complicanza relativamente rara, che si verifica in circa l'1-6% dei cani con PDA (Bonagura, et al., 1999; Kittleson, et al., 1998; Oswald, et al., 1993). La finestra di tempo per risolvere un PDA è prima dello sviluppo dell'ipertensione polmonare, poiché è controindicato chiudere il difetto a fronte di una grave ipertensione polmonare (MacDonald, 2006).

### **3.3 Reperti clinici**

I sintomi clinici associati alla persistenza del dotto arterioso di Botallo variano in base alla gravità dell'anomalia: la maggior parte dei soggetti, soprattutto quelli con uno shunt di piccole o medie dimensioni, possono infatti presentarsi completamente asintomatici al momento della prima visita e il riscontro del PDA può rappresentare un reperto del tutto casuale. Altri soggetti possono sfuggire ad una precoce diagnosi e passare buona parte della vita asintomatici e riportare alterazioni cliniche in età adulta; alcuni possono essere invece riferiti al veterinario in età giovanile per sintomi più o meno gravi; altri ancora possono andare incontro a morte durante i primi giorni di vita. In linea generale i sintomi si differenziano in base alla direzione del flusso e alla gravità della malattia, ma sono spesso sintomi aspecifici. In caso di shunt sinistro-destro:

- Poiché il sangue scorre continuamente attraverso il PDA, sia durante la sistole, che durante la diastole, si percepisce un peculiare soffio continuo, che è tipicamente più forte vicino al secondo tono cardiaco, causato dal flusso ematico turbolento che attraversa il dotto. Il punto di massima intensità è localizzato nell'emittoce di sinistra, nell'area di proiezione della base cardiaca e in particolare dell'arteria polmonare principale, sotto l'ascella sinistra; può però irradiarsi sia cranialmente, che nell'emittoce di destra (Beijerink, et al., 2017; Smetzer, et al., 1972). Tuttavia, se l'auscultazione viene eseguita troppo caudalmente, in corrispondenza dell'apice cardiaco, il soffio continuo potrebbe non essere udibile e il soffio potrebbe essere classificato erroneamente (MacDonald, 2006). Alle volte è udibile solamente un soffio sistolico nell'area di proiezione della valvola mitrale, che corrisponde alla porzione di suono più intensa del soffio continuo, o può essere legato al rigurgito mitralico secondario all'ingrandimento cardiaco. In base alla morfologia del dotto e alla pressione dell'arteria polmonare il soffio continuo è più o meno udibile: se il dotto è molto grande e corto solitamente il soffio è ben

udibile, mentre più la pressione polmonare eguaglia quella sistemica, meno il soffio è percepibile poiché la velocità del flusso diminuisce e diventa laminare.

- Attraverso la palpazione del torace è possibile percepire un fremito precordiale continuo, particolarmente intenso a livello del terzo spazio intercostale sinistro, percepito spesso anche dai proprietari (Greet, et al., 2021)
- La maggiore gittata sistolica ventricolare sinistra, risultante dalle alterazioni emodinamiche sopradescritte, contribuisce ad un aumento della pressione aortica sistolica. Durante la diastole il sangue defluisce rapidamente dall'aorta verso l'arteria polmonare (con bassa pressione) attraverso il PDA provocando una riduzione della pressione diastolica aortica. La differenza di pressione risultante tra la pressione sistolica e quella diastolica crea un polso arterioso ampio e celere, definito ipercinetico e martellante: l'onda sfigmica, responsabile del polso arterioso, perde subito di forza producendo un breve e pronunciato sollevamento della parete delle arterie periferiche. Questo reperto è comunemente riscontrato negli animali con shunt sostanziali (Beijerink, et al., 2017).
- Come detto in precedenza, il PDA con shunt sinistro-destro, se non corretto chirurgicamente, porta in genere a complicazioni legate al sovraccarico cronico di volume con dilatazione atriale sinistra, ipertrofia eccentrica del ventricolo sinistro ed eventuale rigurgito mitralico. Queste alterazioni possono tradursi infine in insufficienza cardiaca congestizia sinistra, aumento della pressione idrostatica del letto vascolare polmonare ed edema polmonare. L'animale può presentare quindi i sintomi tipici dello scompenso cardiaco sinistro, quali dispnea con respiro affannoso e rapido, episodi di tosse dopo esercizio anche di breve durata, cianosi delle mucose, rantoli polmonari e sincopi. Il quadro clinico può eventualmente progredire fino alla morte del soggetto (Beijerink, et al., 2017; Van Israël, et al., 2002; Patterson, et al., 1971).
- Una piccola percentuale di animali va incontro a scompenso cardiaco destro secondario all'eventuale ipertensione polmonare sviluppando, in ultimo, ascite e distensione addominale (Van Israël, et al., 2003).
- Conseguentemente alla dilatazione cardiaca possono insorgere alterazioni del tracciato elettrocardiografico coerenti con l'aumento di volume atriale e ventricolare, mentre nei cani con PDA di lunga data possono svilupparsi fibrillazione atriale, nonché complessi prematuri sopraventricolari e ventricolari.

Queste alterazioni concorrono allo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia. (Beijerink, et al., 2017; Kim, et al., 1974).

In caso di shunt destro-sinistro:

- I cani con ipertensione polmonare e PDA destro-sinistro presentano una turbolenza minore a livello di dotto e pertanto non si sente il caratteristico soffio continuo, presente invece con lo shunt sinistro-destro (MacDonald, 2006); occasionalmente possono presentare un debole soffio sistolico ubicato nell'area della base cardiaca sinistra (Buchanan 2001), mentre è più frequente rilevare uno sdoppiamento del secondo tono cardiaco.
- A causa dell'inversione del flusso, si verifica una commistione di sangue non ossigenato con il sangue sistemico ossigenato; di conseguenza si osserva cianosi delle mucose, che interessa tipicamente solo i campi caudali del soggetto. Il dotto, per sua natura, sbocca infatti dopo la diramazione dell'arteria succlavia, risparmiando quindi i rami prossimali dell'aorta, che vascolarizzano la porzione craniale: questa condizione prende il nome di cianosi differenziale (Moore, et al., 2001).
- Insieme agli altri organi addominali, anche i reni vengono perfusi da sangue ipossiémico, e tale evento promuove la sintesi di eritropoietina, comportando policitemia e iperviscosità ematica con valori di ematocrito che aumentano gradualmente fino al 65% o più (Legendre, et al., 1974). L'iperviscosità predispone i pazienti a eventi trombotici e complicanze microvascolari, pertanto è la causa di morte più comunemente segnalata negli animali con PDA destro-sinistro. L'eritrocitosi può manifestarsi durante il primo anno di vita, ma spesso non diventa grave fino ai 18-24 mesi di età (Beijerink, et al 2017; Roberts, 1986).
- I segni clinici associati includono affaticamento da sforzo, debolezza degli arti posteriori, mancanza di respiro, sincopi e iperpnea; possono comprendere anche sintomi neurologici, quali segni vestibolari, proencefalici e convulsioni, probabilmente dovuti a fenomeni trombotici encefalici e secondaria ipossia (Greet, et al., 2021; den Toom, et al., 2016; Pyle, et al., 1981; Legendre, et al., 1974).
- È evidente inoltre un ingrossamento del cuore destro legato all'ipertrofia concentrica ventricolare, associata ad appiattimento del setto interventricolare e dilatazione dell'arteria polmonare; l'insorgenza di insufficienza cardiaca

congestizia destra è rara, ma può insorgere in risposta a insufficienza miocardica secondaria o insufficienza tricuspide (Greet, et al., 2021).

- L'esame elettrocardiografico può mostrare alterazioni del tracciato coerenti con l'ipertrofia: deviazione destra dell'asse elettrico medio, complessi ventricolari prematuri, tachicardia sopraventricolare e blocchi atrioventricolari di secondo grado (Greet, et al., 2021).

## **4 DIAGNOSI**

Solitamente il sospetto di persistenza del dotto arterioso di Botallo, così come delle altre patologie cardiache congenite, insorge in seguito al riscontro di un soffio durante la prima visita di controllo nel cucciolo, o durante una visita ambulatoriale di routine. La maggior parte dei soggetti, infatti, specialmente se entro i 6-12 mesi di vita, al momento della diagnosi risulta asintomatica (Wesselowski, et al., 2019). Il primo passo per la diagnosi del PDA è rappresentato quindi dalla visita clinica e dal riscontro di un soffio cardiaco da cui nasce il sospetto diagnostico. Successivamente l'iter diagnostico offre differenti approcci e numerose indagini disponibili per poter, oltre che arrivare ad una diagnosi definitiva, valutare e definire un successivo piano terapeutico specifico per ogni soggetto e tipologia di difetto.

### **4.1 Visita clinica**

In prima istanza è necessario raccogliere un segnalamento quanto più possibile completo, che tenga in considerazione la specie e la razza. Come descritto in precedenza, la persistenza del dotto arterioso di Botallo ha una base genetica e mostra una predisposizione di razza (Brambilla, et al., 2020; Patterson, 1974). Quando possibile, dovrebbe quindi essere presa in considerazione l'analisi delle cartelle cliniche del padre, della madre e di eventuali fratelli in modo da ricercare la presenza di patologie cardiache congenite che potrebbero essere state trasmesse al paziente. In tal modo si può indirizzare il sospetto diagnostico, soprattutto se in presenza di un soffio, verso una diagnosi più o meno probabile. Attraverso un esame fisico approfondito solitamente è possibile rafforzare il sospetto di PDA: la rilevazione di un soffio caratterizzato come continuo e con punto di massima intensità a livello della base cardiaca sinistra, accompagnato da un fremito nello stesso sito, è un forte indice di persistenza del dotto

arterioso (MacDonald, 2006). Le diagnosi differenziali associate a questi sintomi comprendono finestre aortopolmonari, rottura di aneurismi del seno di Valsalva, fistole artero-venose coronariche, shunt aortopolmonari, shunt arterovenosi e arteria coronarica sinistra anomala, sebbene si tratti di patologie relativamente più rare (Jung, et al., 2019; Markovic, et al., 2014; Guglielmini, et al., 2001; Nelson, et al., 1986). Allo stesso modo anche un polso arterioso ampio e celere corrobora l'ipotesi di uno shunt sinistro-destro. Nel caso in cui il paziente dovesse presentarsi invece sintomatico i reperti clinici più comuni sono legati allo scompenso cardiaco sinistro: all'auscultazione del torace potrebbero essere riscontrati rantoli o crepitii polmonari, compatibili con edema polmonare. In questo caso i proprietari potrebbero riportare all'anamnesi episodi di tosse, dispnea e intolleranza. Le mucose possono apparire pallide, oppure congeste. In caso di sviluppo di grave ipertensione polmonare potrebbero essere presenti invece distensione della vena giugulare, soffi con diversa localizzazione (mitralico, tricuspide, diastolico per rigurgito della valvola polmonare, destro) e ascite; quest'ultima evenienza è da attribuire ad un secondario scompenso cardiaco di destra, eventualità associata ad una prognosi peggiore (Reinero, et al., 2020; Wesselowski, et al., 2019; Van Israël, et al., 2003; Van Israël, et al., 2002).

Nei rari casi in cui si presenta invece PDA invertito, l'indirizzamento diagnostico tramite visita clinica può non essere così facile. Come detto in precedenza il soffio continuo solitamente non è presente, e lascia spazio invece ad un possibile sdoppiamento del secondo tono cardiaco (Greet, et al., 2021). Per tale motivo può capitare che durante la prima visita, e quelle successive, il PDA invertito passi inosservato all'esame obiettivo generale (Buchanan, 2001). Sebbene alcune volte i soggetti possano essere asintomatici, nella maggior parte dei casi i segni clinici sono già evidenti durante il primo anno di vita (Beijerink, et al., 2017). Dall'anamnesi raccolta dai proprietari emergono sintomi riferibili ad affaticamento da sforzo, debolezza degli arti posteriori, mancanza di respiro, iperpnea e segni neurologici come tendenza a camminare in circolo, testa inclinata, disorientamento e convulsioni (Legendre, et al., 1974). Spesso viene riportato che il cane è solito accovacciarsi, comportamento legato sia all'occasionale debolezza agli arti posteriori, sia al momentaneo sollievo che questa manovra offre: infatti, sedendosi sugli arti posteriori la resistenza vascolare sistemica aumenta, diminuendo momentaneamente la quota di shunt destro-sinistro che attraversa il dotto. Il ritrovamento più peculiare risulta invece la cianosi differenziale (delle mucose caudali) che, se riscontrata, è fortemente suggestiva di PDA invertito; il riconoscimento richiede spesso

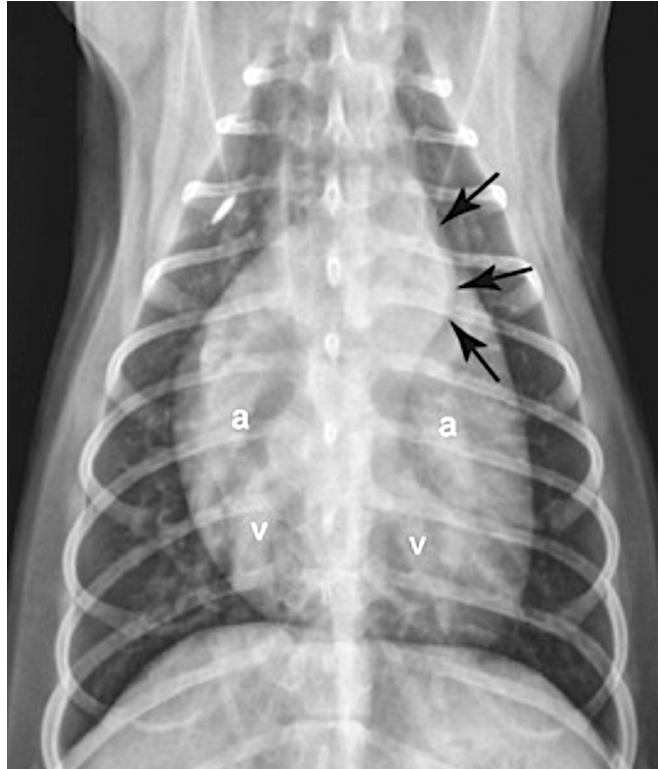
una valutazione previo esercizio motorio (Greet, et al., 2021; Beijerink, et al., 2017; Pyle, et al., 1981).

Grazie alla visita clinica è quindi possibile avanzare ed avvalorare il sospetto diagnostico; sono tuttavia necessarie ulteriori indagini diagnostiche per poter confermare la persistenza del dotto arterioso di Botallo.

#### **4.2 Esame radiografico**

Uno strumento importante per indagare la presenza di PDA è la diagnostica per immagini tramite radiografie del torace: si possono ottenere infatti informazioni riguardanti la silhouette cardiaca e il pattern vascolare e polmonare al momento dell'acquisizione dell'immagine. Per ottenere una diagnosi corretta è necessario acquisire almeno 3 proiezioni: laterale destra, laterale sinistra e dorso-ventale. I segni distintivi della presenza di un PDA in radiografia sono l'evidenza dell'aneurisma aorto-duttale, l'ingrandimento delle strutture vascolari e cardiache coinvolte e l'eventuale edema polmonare (MacDonald, 2006)

Il segno radiografico più specifico di PDA è il rigonfiamento aneurismatico aorto-duttale; come enunciano nel capitolo sull'istologia, a causa della natura intrinseca della parete duttale anomala, la componente elastica aumentata e il tragitto intramurale del dotto portano a una dilatazione della parete duttale a livello aortico (Buchanan, et al., 2003). Questo aneurisma si individua in modo ottimale nelle radiografie dorsoventrali, dove provoca una deviazione laterale della parete aortica sinistra nel suo tratto discendente (Figura 6) (Beijerink, et al., 2017).



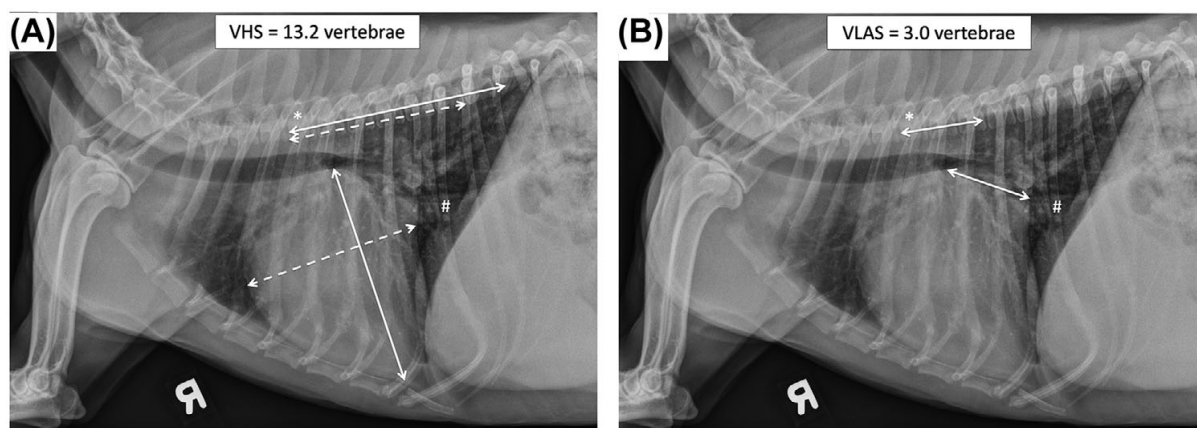
**Figura 6:** Radiografia toracica di un cane con PDA e shunt sinistro-destro. Proiezione dorsoventrale che mostra una moderata cardiomegalia, il caratteristico rigonfiamento nell'aorta discendente (frecce), dilatazione dell'arteria polmonare principale e un pattern vascolare prominente. Da: Beijerink NJ, Oyama MA, Bonagura JD. Congenital heart disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Disease of the Dog and the Cat*, 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2017. p. 2952–3032.

Dalle radiografie toraciche emerge spesso anche un ingrossamento del cuore sinistro: atrio, ventricolo, arco aortico, e arterie polmonari risultano dilatate, soprattutto in presenza di dotti medio-grandi. In una percentuale minore di casi, anche l'atrio destro appare ingrandito sia in caso di PDA, che di PDA invertito. A causa della prominenza del ventricolo sinistro e dell'arco aortico, il cuore può acquisire una silhouette allungata e, quando ingrandito l'atrio destro, il contatto con lo sterno può essere aumentato; invece, quando è ingrandito l'atrio sinistro vi è un sollevamento della trachea (Van Israël, et al., 2002). Occasionalmente i cani con PDA di grado elevato e dilatazione ingente delle camere cardiache, possono presentare uno spostamento del cuore nell'emitorace destro. La valutazione soggettiva della silhouette cardiaca può risultare poco accurata, soprattutto se eseguita da un operatore poco esperto (Lamb, et al., 2003); a tal fine vengono in aiuto gli indici cardio-toracici, che permettono una quantificazione oggettiva delle dimensioni cardiache. Tra gli indici cardio-toracici, i più utilizzati sono il "vertebral heart size" (VHS) e il "vertebral left atrial size" (VLAS), entrambi valutati in proiezione



laterale destra. Per effettuare il VHS si sommano le lunghezze dell'asse lungo e corto del cuore e si rapportano alla lunghezza vertebrale per standardizzare la misurazione. L'asse lungo dell'immagine cardiaca si misura partendo dal margine ventrale della biforcazione tracheale, fino al punto più distante dell'apice cardiaco. La lunghezza dell'asse corto viene misurata, invece, tramite una linea perpendicolare all'asse lungo posta sulla sezione cardiaca più ampia della silhouette, a livello della vena cava caudale. Le 2 linee ottenute vengono poi indicizzate ai corpi vertebrali toracici a partire dal margine craniale di T4 e sommate (Figura 7, A). Lo studio delle misurazioni VHS effettuato da Buchanan e Bucheler ha stabilito un intervallo di riferimento fra 8,7 e 10,7 vertebre; quando la somma risulta maggiore è indice di ingrandimento cardiaco. Tuttavia, è stata dimostrata una notevole variabilità tra le varie razze canine di quelli che sono i parametri fisiologici relativi al VHS, per cui dovrebbero essere presi in considerazione gli intervalli di riferimento specifici per ogni razza, quando disponibili. (Birks, et al., 2017), (Jepsen-Grant, et al., 2013), (Pinto, et al., 2004), (Lamb, et al., 2001). Recentemente è stato proposto il VLAS come parametro specifico per quantificare le dimensioni dell'atrio sinistro. Per calcolarlo viene tracciata una linea dal margine ventrale della biforcazione tracheale al bordo più caudale dell'atrio sinistro, ovvero dove la silhouette cardiaca caudale incontra il margine dorsale della vena cava caudale. Anche questa linea viene rapportata alla lunghezza vertebrale a partire dal margine craniale di T4, allo stesso modo del VHS (Figura 7, B). Il cut-off fisiologico è considerato minore o uguale a 2,3 vertebre: il suo superamento è indice di ingrandimento atriale sinistro (Duler, et al., 2021; Malcolm, et al., 2018; Vezzosi, et al., 2020).

Sebbene le radiografie toraciche siano utili per individuare un ingrandimento cardiaco, l'evidenza di una cardiomegalia sinistra non è specifica di PDA, pertanto l'esame ecocardiografico rimane il gold standard per la diagnosi clinica.



**Figura 7:** Immagine radiografica toracica laterale destra di un cane con ingrossamento atriale sinistro e ventricolare sinistro che dimostra le misurazioni radiografiche del vertebral heart size (VHS) e del vertebral left atrial size (VLAS). Per VHS (A) viene tracciata una linea dal bordo centrale e ventrale della biforcazione tracheale al punto più distante dell'apice cardiaco (linea continua). La linea dell'asse corto (linea tratteggiata) è stata misurata nella parte più ampia della sagoma cardiaca, tipicamente vicino al bordo ventrale della vena cava caudale (#) e perpendicolare all'asse lungo. Le misurazioni dei due assi sono state quindi indicizzate ai corpi vertebrali toracici a partire dal bordo cranico di T4 (\*) e sommate (13,2 vertebre in questo esempio). Per VLAS (B), è stata tracciata una linea dal bordo centrale e ventrale della biforcazione tracheale al bordo più caudale dell'atrio sinistro, dove si interseca con il bordo dorsale della vena cava caudale (#). Questa linea è stata indicizzata ai corpi vertebrali toracici a partire dal bordo cranico di T4 (\*) e sommata (3,0 vertebre in questo esempio). Da: Duler L, Visser LC, Jackson KN, et al. Evaluation of radiographic predictors of left heart enlargement in dogs with known or suspected cardiovascular disease. *Vet Radiol Ultrasound*. 2021.

È invece fondamentale valutare i campi polmonari tramite almeno due proiezioni ortogonali, per indagare la presenza di edema polmonare, evenienza suggestiva di scompenso cardiaco sinistro in corso. In caso di edema, dalla radiografia emerge un aumento della radiopacità dei campi polmonari, con un marcato pattern bronchiale, bronco-interstiziale o alle volte alveolare, solitamente localizzato nella zona perillare; tuttavia non è escluso che si possa presentare anche generalizzato, oppure focale nei lobi dorsocaudali (più frequente nel destro) (Van Israël, et al., 2002). Si accompagna inoltre un evidente pattern vascolare compatibile con il sovraccarico di volume del circolo polmonare (overcirculation polmonare), in cui si osserva l'aumento del diametro delle vene e delle arterie polmonari in modo direttamente correlato all'entità del volume di shunt (Figura 8). In condizioni normali, il diametro dei vasi lobari craniali dovrebbe essere inferiore al diametro della quarta costa, nel punto di intersezione (Buchanan, 2001).



**Figura 8:** Radiografia toracica di un cane con PDA e shunt sinistro-destro. Proiezione laterale destra che mostra un ingrandimento di entrambi i ventricoli, il pattern di overcirculation polmonare e l'allargamento dell'aorta ascendente. Nell'immagine sono indicate le arterie (a) e le vene (v) polmonari craniali ingrossate. Da: Winter RL, Remaks JD, Newhard DK. Development of Spontaneous Echocardiographic Contrast After Transarterial Occlusion of a Patent Ductus Arteriosus in an Adult Dog With Concurrent Pulmonary Hypertension. Front Vet Sci. 2020.

#### **4.3 Esame elettrocardiografico**

L'elettrocardiogramma (ECG) non ricopre un ruolo fondamentale nella diagnosi di persistenza del dotto arterioso di Botallo poiché valutato singolarmente non permette di addivenire alla presenza dell'anomalia vascolare, per l'assenza di alterazioni patognomoniche della patologia. Permette piuttosto di individuare ed indagare eventuali alterazioni del ritmo e della conduzione cardiaca, secondarie ai disturbi emodinamici tipici del PDA. In tal senso, l'acquisizione di un tracciato elettrocardiografico nei pazienti sospetti di avere una patologia cardiaca congenita è importante per ottenere un quadro completo della condizione dello stesso, ed individuare o escludere gravi complicazioni come fibrillazione atriale o ischemia miocardica (Beijerink, et al., 2017). Ancora una volta, non esiste una gamma di alterazioni univoca dei pazienti affetti, ma possono variare in base al soggetto, alla gravità della malattia e alle strutture cardiache coinvolte. La maggior parte dei soggetti con dotto arterioso di piccole dimensioni non presenta

alterazioni rilevabili tramite ECG: per tale motivo un tracciato elettrocardiografico normale non esclude la presenza di una patologia cardiaca sottostante. I reperti più comuni associati a PDA medio grandi includono alterazioni indicative di allargamento delle camere cardiache: aumento dell'ampiezza delle onde R e della profondità delle onde Q (nelle derivazioni II, III, aVF e nelle derivazioni precordiali di sinistra, V2 e V4) sono associate ad ingrandimento del ventricolo sinistro; onde P allargate sono indicative di dilatazione atriale (Beijerink, et al., 2017; Van Israël, et al., 2002). La maggior parte dei soggetti si presenta inoltre con un ritmo cardiaco sinusale, tuttavia possono manifestarsi complessi sopraventricolari e ventricolari prematuri, nonché fibrillazione atriale nei pazienti con grave dilatazione atriale. L'acquisizione del tracciato elettrocardiografico degli animali con PDA invertito rivela relativamente spesso evidenze di ipertrofia ventricolare destra, quali deviazione assiale destro, aumento dell'ampiezza dell'onda S nelle derivazioni I, II, III e nelle derivazioni precordiali di sinistra, V2 e V4 (Beijerink, et al., 2017; Trautvetter, et al., 1981).

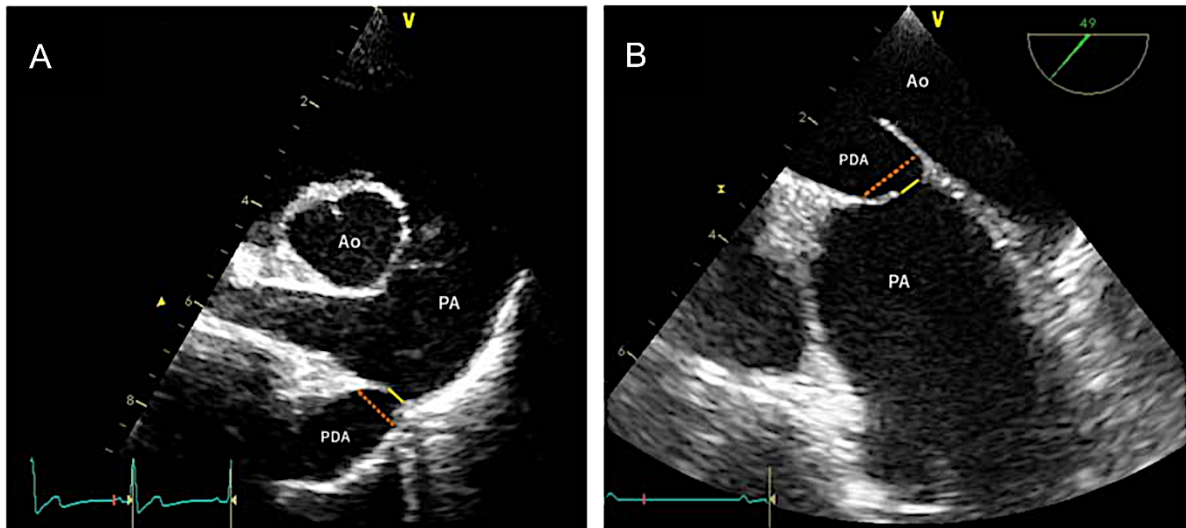
#### **4.4 Esame ecocardiografico**

Per definitivamente la diagnosi di PDA è necessario effettuare un esame ecocardiografico transtoracico; questo esame permette infatti di visualizzare la presenza e la pervietà del dotto, la morfologia e le dimensioni, la presenza di eventuali patologie cardiache congenite concomitanti, nonché valutare le alterazioni cardiache correlate al PDA. Uno studio ecocardiografico completo include una valutazione bidimensionale (B-mode), monodimensionale (M-mode) e Doppler. In aggiunta all'ecocardiografia transtoracica può essere effettuato un esame ecocardiografico transesofageo e/o l'ecocardiografia tridimensionale, metodiche che permettono uno studio delle strutture cardiache più accurato finalizzato alla stadiazione prechirurgica (Bélanger, 2017).

##### **4.4.1 Ecocardiografia transtoracica**

L'ecocardiografia transtoracica prevede lo studio delle strutture cardiache e dei vasi eminenti attraverso il posizionamento della sonda ecografica a contatto con il torace. Solitamente il paziente è posto in decubito laterale su un tavolo bucato, che permette un approccio del torace dal lato declive: in tal modo viene favorita una finestra acustica più grande e l'immagine cardiaca ottenuta risulta più nitida, grazie al maggior contatto tra il

cuore (spinto verso il basso dalla gravità) e la gabbia toracica e alla minor presenza di aria all'interno del polmonare che crea interferenza quando colpita dagli ultrasuoni. L'esame inizia con lo studio bidimensionale (2D), e viene completato con la funzione M-mode e Doppler. Il PDA è individuabile tramite la proiezione parasternale destra (sezione dell'asse corto a livello di arteria polmonare principale) e parasternale craniale sinistra (sezione dell'asse corto a livello di vasi maggiori) e si presenta come uno spazio ipoecogeno tra il tronco arterioso polmonare e l'aorta. Grazie alle immagini ottenute è possibile caratterizzare la morfologia del dotto e classificarlo secondo le tipologie individuate da Miller (Schneider, et al., 2007; Miller, et al., 2006). È possibile inoltre effettuare delle misurazioni relative ai diametri duttali (distanza tra i due bordi interni), sia a livello di ostio polmonare (dove il dotto presenta il suo diametro minore) sia a livello di ampolla (Figura 9, A), sebbene sia importante tenere a mente che diversi studi hanno dimostrato che l'ecocardiografia transtoracica possa sovrastimare tali misure (Silvia, et al., 2013; Caviano, et al., 2012; Nguyenba, et al., 2008). Le variazioni individuali della morfologia e delle dimensioni del PDA influenzano infatti le decisioni in merito all'approccio terapeutico da intraprendere per il trattamento della patologia e all'eventuale selezione della tipologia e della dimensione del dispositivo di chiusura; di conseguenza è fondamentale che le misurazioni siano quanto più possibile accurate (Doocy, et al., 2018). Grazie alle proiezioni dell'asse corto parasternali destra e sinistra, tramite l'utilizzo del Color-Flow-Doppler, è possibile osservare il flusso ematico che attraversa il dotto e sbocca nell'arteria polmonare: appare infatti un flusso laminare a livello di aorta e di dotto, mentre si nota un flusso turbolento che parte dall'ostio polmonare e si sposta verso l'arteria polmonare (Mac Donald, 2007). Nella maggior parte dei casi, la velocità di picco (alla fine della sistole) di questo getto è di almeno 4,5-5,0 m/s (Beijerink, et al., 2017). È possibile effettuare le misurazioni anche attraverso il Color-Flow-Doppler, ma è stato notato che attraverso questa tecnica il diametro minimo duttale (MDD) viene sovrastimato (Doocy, et al., 2018; Saunders, et al., 2007; Schneider, et al., 2007).



**Figura 9:** Misurazioni dell'MDD (linea gialla) e dell'ampolla (linea arancione) del PDA tramite A: immagine ecocardiografica transtoracica bidimensionale da destra (TTE-R), B: immagine ecocardiografica transesofagea bidimensionale (TEE). Nell'immagini sono visibili l'aorta (Ao), l'arteria polmonare (PA) e il dotto arterioso (PDA). Da: Doocy KR, Saunders AB, Gordon SG, et al. Multidimensional imaging of patent ductus arteriosus and a proposed update to the morphology classification system for dogs. *J Vet Intern Med.* 2018.

Sebbene il PDA possa essere individuato tramite le proiezioni sopra citate, è fondamentale effettuare un esame ecocardiografico completo che esamini le valvole, i segmenti prossimali di grandi vasi e le relative dimensioni e spessori delle pareti delle camere cardiache. Anche se raramente, è possibile infatti che siano presenti altre patologie cardiache congenite concomitanti (come la stenosi polmonare, la stenosi aortica e la stenosi subaortica), che potrebbero influenzare la prognosi del soggetto (Beijerink, et al., 2017). È altresì importante completare l'indagine ecocardiografica tramite l'utilizzo dell'M-mode e del Doppler per valutare le alterazioni cardiache associate a shunt sinistro-destro. L'ecocardiografia bidimensionale e monodimensionale dimostrano l'ipertrofia eccentrica del ventricolo sinistro e la dilatazione dell'atrio sinistro, dell'aorta ascendente e dell'arteria polmonare, in risposta al sovraccarico volumetrico. Inoltre, potrebbe essere osservata una riduzione della funzione sistolica ventricolare, alterazione suggerita dalla presenza di una ridotta frazione di accorciamento, un aumento della separazione del punto E rispetto al setto (EPSS) e/o un aumento del volume sistolico terminale del ventricolo sinistro. Altri reperti ecocardiografici comuni includono un lieve aumento della velocità di deflusso del ventricolo sinistro e lieve insufficienza secondaria della valvola mitrale, aortica e/o polmonare; in alcuni cani il rigurgito mitralico potrebbe presentarsi anche da moderato a grave. Negli animali che sviluppano

ipertensione polmonare, può essere presente anche ipertrofia concentrica del ventricolo destro, insieme ad una marcata dilatazione dell'arteria polmonare (Beijerink, et al., 2017; Mac Donald, 2007).

In caso di PDA invertito, l'ecocardiografia mostra grave ipertrofia concentrica del ventricolo destro, associato spesso ad appiattimento del setto interventricolare e dilatazione dell'arteria polmonare. Possono essere presenti anche insufficienza valvolare aortica e polmonare e la misura della velocità dei rispettivi rigurgiti è utile per confermare e quantificare l'ipertensione polmonare (Greet, et al., 2021). Nei rari casi in cui si presenta uno shunt da destra a sinistra è possibile individuare un PDA grande e cilindrico grazie alle proiezioni parasternali. L'ecocardiografia Color-Flow-Doppler mostra il caratteristico flusso sanguigno laminare da destra a sinistra continuo o bidirezionale. Tuttavia, per confermare la diagnosi è necessario un ecocardiogramma a contrasto positivo (Mac Donald, 2007). L'ecocardiografia di contrasto viene eseguita iniettando soluzione fisiologica agitata con aria nella vena cefalica o safena, opacizzando così il cuore destro, l'arteria polmonare e l'aorta discendente. La visualizzazione delle bolle all'interno dell'aorta addominale in assenza di uno shunt intracardiaco destro-sinistro conferma la diagnosi (Beijerink, et al., 2017; Mac Donald, 2007).

#### ***4.4.2 Ecocardiografia transesofagea e tridimensionale***

L'ecocardiografia transesofagea (TEE) sfrutta una particolare sonda montata su un endoscopio flessibile e orientabile, che viene inserita in esofago, previa anestesia generale del paziente, fino a raggiungere la porzione adiacente il cuore; il trasduttore viene quindi orientato verso le strutture cardiache. In tal modo, la qualità dell'immagine che si ottiene è nettamente migliore rispetto all'esame transtoracico, poiché il cuore risulta molto più vicino alla sonda e non vi sono strutture ossee o polmonari interposte (Bélanger, 2017). Permette inoltre di avere un'immagine completa delle pareti duttali estese dall'aorta fino all'arteria polmonare (Figura 9, B) (Doocy, et al., 2018). La TEE è considerata una tecnica complementare che consente, in particolare, una migliore visualizzazione delle strutture cardiache dorsali al nodo atrioventricolare, come gli atri e le vene polmonari. Le misure delle dimensioni duttali raccolte tramite questa procedura risultano essere quindi più accurate e coerenti con quelle ottenute tramite angiografia (esame standard per determinare taglia e morfologia del PDA), ancor più con l'utilizzo dell'ecocardiografia transesofagea tridimensionale (TEE-3D) (Doocy, et al., 2018;

Saunders, et al., 2017; Pariaut, et al., 2004). La TEE-3D non è ancora una parte standard dell'esame ecocardiografico clinico di routine negli animali, tuttavia permette una descrizione anatomica dettagliata dei difetti cardiaci in tutte e tre le dimensioni spaziali. Inoltre, la TEE (sia 2D che 3D) può essere vantaggiosa durante le procedure di cardiologia interventistica, poiché fornisce una visualizzazione unica e in tempo reale delle strutture cardiache e delle procedure di chiusura duttale effettuate a tale livello; fornisce, inoltre, immediate informazioni relative ad un eventuale flusso residuo dopo l'inserimento dei dispositivi di chiusura, il che può facilitare processi decisionali intraoperatori ottimali e minimizzare le complicazioni procedurali (Gordon, et al., 2010).

#### **4.5 Esame angiografico**

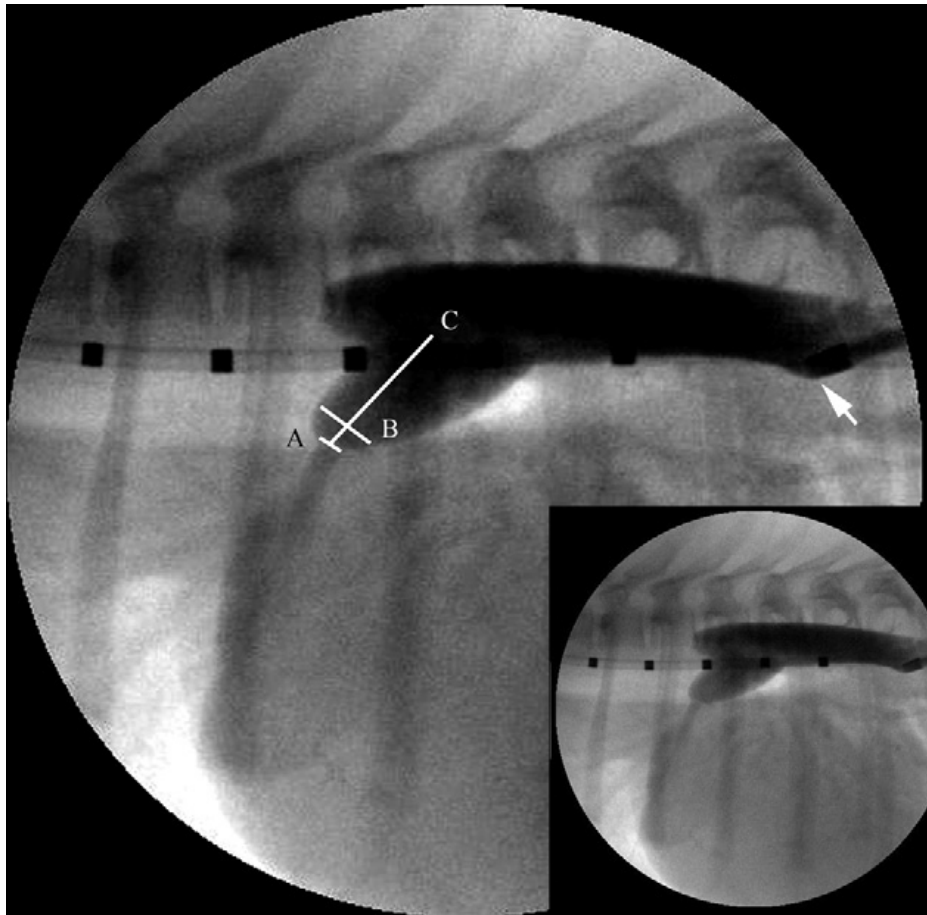
Una volta confermata la diagnosi di PDA, è necessario acquisire maggiori informazioni, e soprattutto le più accurate possibili, riguardo la morfologia e le dimensioni duttali, in modo tale da poter scegliere l'approccio chirurgico migliore. Per la chiusura transcateretere (mininvasiva) del dotto possono essere infatti utilizzati particolari dispositivi la cui tipologia e dimensione viene scelta in base alla morfologia e alla larghezza del diametro minimo duttale. È fondamentale quindi, prima di procedere con l'intervento, avere una misurazione quanto più possibile precisa per garantire l'occlusione completa e prevenire embolizzazioni non desiderate. L'angiografia è il metodo standard utilizzato per determinare i parametri necessari alla selezione del dispositivo (Doocy, et al., 2017; Gordon, et al., 2010; Saunders, et al., 2007). L'angiografia (angiocardiografia) si riferisce alla somministrazione di mezzo di contrasto radiopaco (solitamente iodato non ionico) nel sistema vascolare con l'acquisizione di immagini radiografiche in sequenza, per delineare le strutture vascolari e cardiache. Il suo utilizzo principale riguarda quindi la diagnosi di patologie a carico delle strutture citate, compresa quella del PDA. (Scansen, 2017). Per la visualizzazione del dotto arterioso di Botallo è necessario rilasciare il mezzo di contrasto a monte del dotto, ovvero a livello ventricolare sinistro, di radice dell'aorta, o in corrispondenza dell'estremità aortica duttale, in modo che il flusso ematico trasporti il contrasto lungo il dotto. La procedura prevede quindi l'inserimento tramite accesso arterioso (arteria femorale destra o brachiale destra) di un lungo catetere endovascolare, fino al raggiungimento delle strutture interessate; il mezzo di contrasto radiopaco viene iniettato e, seguendo il flusso ematico attraverso il PDA, disegna perfettamente il decorso dell'aorta, del dotto arterioso e dell'arteria polmonare (Gordon, et al., 2010; Schneider, et



al., 2003; Scansen, 2017). In caso di PDA invertito il mezzo di contrasto dovrà essere rilasciato nel ventricolo destro per evidenziare il tragitto dall'arteria polmonare, attraverso il dotto, all'aorta; pertanto l'accesso venoso verrà effettuato dalla vena giugulare o dalla vena femorale (Buchanan, 2001). Poiché la procedura richiede un'anestesia generale viene solitamente effettuata subito prima dell'intervento mininvasivo, nella stessa sede chirurgica (Gordon, et al., 2010).

In medicina veterinaria, le immagini angiografiche vengono tipicamente registrate con fluoroscopia monoplanare, tramite proiezione laterale destra; tuttavia, possono essere sfruttate anche la tomografia assiale computerizzata (TAC) e la risonanza magnetica (RM) per avere un'immagine tridimensionale del dotto (Schorn, et al., 2021; Gordon, et al., 2010). In ogni caso, viene selezionata l'immagine più rappresentativa, sulla quale verranno fatte le misurazioni necessarie alla selezione del dispositivo adatto (Figura 10):

- diametro minimo duttale: si misura la distanza tra le due pareti duttali evidenziate dal contrasto a livello di ostio polmonare, ovvero dove il diametro del dotto risulta più piccolo
- larghezza dell'ampolla: si misura la distanza tra le due pareti evidenziate dell'ampolla duttale, nel punto in cui si prevede di inserire il dispositivo di occlusione
- lunghezza dell'ampolla: si misura la distanza compresa tra l'ostio polmonare e la parete aortica, ovvero la lunghezza del tratto duttale indipendente dalle pareti vascolari e aggredibile chirurgicamente (Gordon, et al., 2010; Saunders, et al., 2007).



**Figura 10:** Angiogramma in proiezione laterale destra che mostra la misurazione del diametro duttale minimo (A), della lunghezza dell'ampolla (C) e della larghezza dell'ampolla a livello dell'occlusore duttale (B). La freccia indica la punta radiopaca della lungo catetere attraverso il quale viene effettuata l'iniezione di mezzo di contrasto. È evidente anche il catetere con marker all'interno dell'esofago per la misurazione del dotto. Da: Gordon SG, Saunders AB, Achen SE, et al. Transarterial ductal occlusion using the Amplatz Canine Duct Occluder in 40 dogs. *J Vet Cardiol.* 2010.

Per riportare le misure del dotto vengono utilizzate diverse tecniche: posizionamento di un righello radiografico nel campo visivo fluoroscopico (sul tavolo radiografico o sul petto dell'animale), utilizzo di cateteri endoesofagei con marker radiografici posizionati ad una distanza nota (ad esempio 1 o 2 centimetri), oppure semplicemente il diametro noto del catetere angiografico utilizzato come riferimento (Gordon, et al., 2010; Saunders, et al., 2007; Schneider, et al., 2003). Diversi studi hanno raccolto le misure dei parametri duttali presentati dai cani inclusi nelle relative indagini: i dati raccolti sul diametro minimo duttale mostrano una grande variabilità, da piccoli diametri di 1 millimetro e poco più, a diametri di 4-5 millimetri, fino a diametri pari a 20 millimetri nei rari casi più gravi. In ogni caso, la media è rappresentata da diametri pari a 2,5-3,5 millimetri. (Doocy, et al., 2018; Saunders, et al., 2007; Schneider, et al., 2007; Van Israël, et al., 2002); Per quanto

riguarda invece la larghezza e lunghezza dell'ampolla, i dati raccolti mostrano un diametro di 6 -8 millimetri come media (range da 3 a 11 millimetri) e una lunghezza di 11 come media (range da 6,5 a 15,5 millimetri) (Doocy, et al., 2018; Saunders, et al., 2007). Tuttavia, non è escludibile che la caratterizzazione del diametro duttale basata esclusivamente sull'angiografia possa essere poco affidabile, poiché restituisce un'immagine registrata su un singolo piano; in particolare quando il contrasto viene erogato mediante un'iniezione manuale in cani di grossa taglia o in PDA di grandi dimensioni ad alto flusso la stima dei parametri potrebbe non essere precisa (Doocy, et al., 2017). Allo stesso modo, anche una scala radiografica posizionata male (ad un livello diverso rispetto al dotto) o misurata erroneamente (anche solo di un millimetro) potrebbe comportare una sovrastima o sottostima delle dimensioni duttali (Schneider, et al., 2003). In tal senso è fondamentale valutare l'MDD anche con altre metodiche, ad esempio la TEE 2D e 3D. Da questi esami possono infatti emergere ulteriori informazioni riguardanti la morfologia del dotto (ad esempio una forma ovale dell'ostio polmonare e/o dell'ampolla, o una morfologia particolare) e le sue dimensioni. Associare quindi l'esame angiografico con quello ecocardiografico transesofageo (2D, ma soprattutto 3D), sia durante le indagini prechirurgiche, che durante l'interventistica stessa, permette di diminuire le complicazioni procedurali. Infatti, se piccoli errori nella misura possono non essere decisivi nella riuscita dell'intervento, grandi differenze possono comportare una scelta sbagliata del dispositivo e causare eventi avversi, tra cui embolizzazione sistemica o polmonare, chiusura duttale incompleta ed emolisi. infine, la TEE può ridurre il numero di iniezioni di contrasto richieste e ridurre i tempi di fluoroscopia e anestesia, con conseguente riduzione dell'esposizione alle radiazioni e dei costi (Doocy, et al., 2018; Saunders, et al., 2010; Saunders, et al., 2007)

## 5 TRATTAMENTO

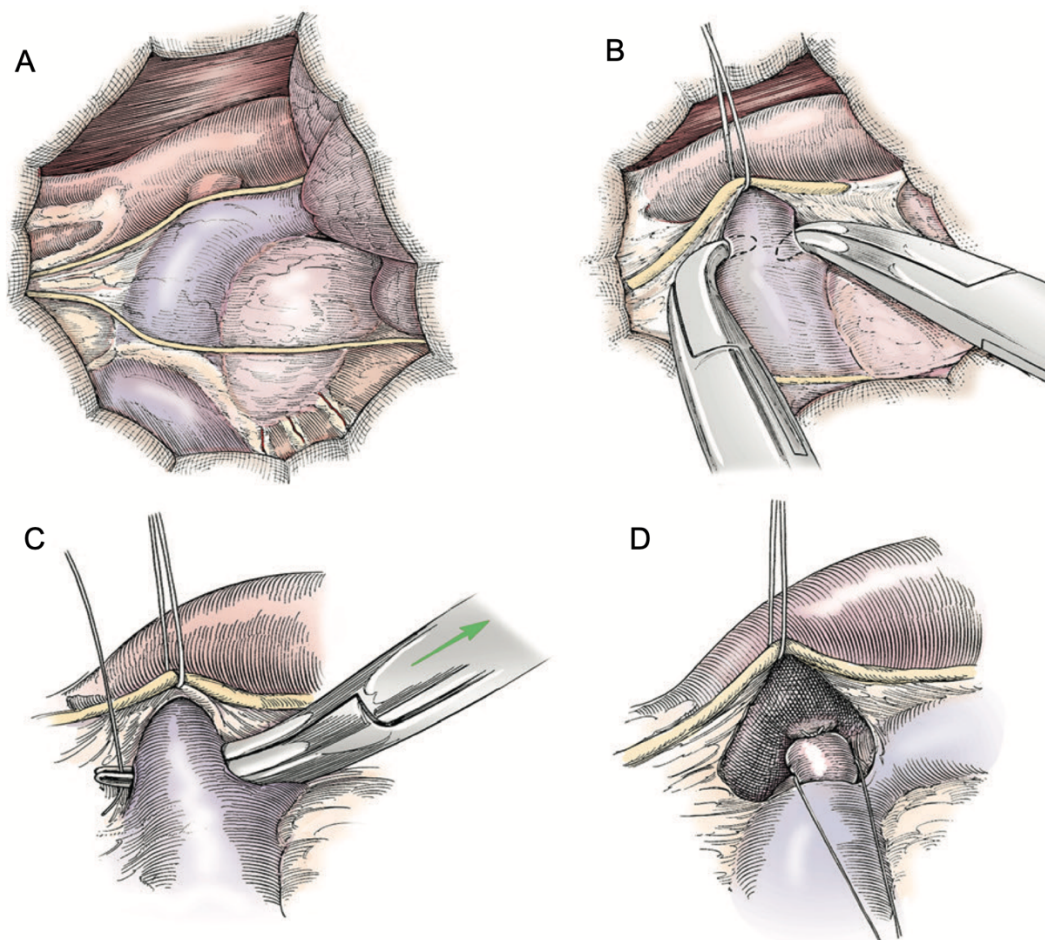
Per trattare definitivamente la persistenza del dotto arterioso di Botallo è necessario interrompere il flusso ematico che attraversa il dotto e, pertanto, la sua chiusura tramite intervento chirurgico viene considerata curativa. Infatti, la correzione della persistenza del dotto arterioso di Botallo determina un'immediata diminuzione del sovraccarico volumetrico ematico del circolo polmonare con associata riduzione graduale dell'ipertrofia eccentrica ventricolare sinistra; tuttavia, in molti cani persiste l'aneurisma duttale, così come un lieve ingrossamento del cuore sinistro. Per un periodo di tempo variabile, può continuare ad udirsi un lieve soffio apicale sinistro, legato al rigurgito mitralico. Sebbene possano insorgere complicazioni durante e dopo l'intervento, solitamente la prognosi è eccellente (Hamabe, et al., 2015; Saunders, et al., 2014; Seibert, et al., 2010; Mac Donald, 2006). Pertanto, la chiusura del PDA è una procedura elettiva, che dovrebbe essere effettuata il più precocemente possibile, ovvero nei giorni immediatamente successivi la diagnosi, in modo tale da prevenire un peggioramento delle condizioni del paziente. Se il paziente dovesse presentarsi con segni di insufficienza cardiaca congestizia di sinistra (edema polmonare cardiogeno) deve essere stabilizzato prima di poter effettuare l'anestesia per l'intervento chirurgico. Generalmente, il PDA può essere chiuso tramite toracotomia e legatura chirurgica o mediante tecniche transcateretere mininvasive che prevedono l'inserimento di "spiralì" (coil), di dispositivi di occlusione derivanti dalla medicina umana (Amplatzer Vascular Plug – AVP), oppure dispositivi di occlusione specifici per i cani (Amplatz Canine Duct Occluder – ACDO). La determinazione del trattamento appropriato dipende dalla morfologia duttale, dalle dimensioni e condizione clinica del paziente, dall'esperienza dell'operatore e dalle preferenze del proprietario (Hulsman, et al., 2021; Beijerink, et al., 2017). Ad esempio, in caso di pazienti anziani con dotti di piccole dimensioni e volumi di shunt minimi, con alterazioni cardiache associate alla patologia di lieve entità (cardiomegalia minima o assente), la correzione chirurgica può non essere indicata (Beijerink, et al., 2017). Allo stesso modo, la chiusura di PDA invertiti è controindicata poiché un'interruzione completa dello shunt in presenza di grave ipertensione polmonare preclude il passaggio di sangue dal ventricolo destro all'atrio sinistro aumentando notevolmente il postcarico del ventricolo destro; in tal modo il paziente rischierebbe di sviluppare scompenso cardiaco destro, shock e addirittura andare incontro a morte. In tal caso si rende quindi necessario attuare un trattamento medico basato sul miglioramento della sintomatologia clinica di ipossiemia e policitemia (Greet, et al., 2021; Beijerink, et al., 2017).

## **5.1 Legatura chirurgica**

Nonostante i notevoli progressi nelle tecniche transcateretere, la legatura chirurgica mediante toracotomia sinistra rimane un metodo di grande successo per l'occlusione del PDA. Il grande vantaggio di questa tecnica chirurgica è che può essere eseguita in animali di qualsiasi peso corporeo e con tutte le morfologie duttali; di conseguenza è raccomandata, rispetto all'occlusione transarteriosa, quando il paziente è troppo piccolo o la forma del PDA non è suscettibile di procedure transarteriose (ad esempio in caso di PDA di tipo III) (Grimes, et al., 2022; Miller, 2006). Il recupero del paziente è solitamente rapido, ma diversi studi hanno dimostrato che, rispetto alle tecniche transcateretere, le complicanze della legatura chirurgica del PDA nei cani sono maggiori. Le complicanze maggiori includono: emorragia intraoperatoria, flusso residuo attraverso il PDA, danno involontario durante la toracotomia al lobo polmonare craniale di sinistra, infezioni, pneumotorace, chilotorace, aritmie cardiache, arresto cardiaco e insufficienza cardiaca; sono stati riportati, inoltre, tassi di mortalità perioperatoria compresi tra lo 0 e il 5,6% (Grimes, et al., 2022; Beijerink, et al., 2017; Goodrich, et al., 2007; Bureau, et al., 2005; Van Israël, et al., 2002).

Nel cane la procedura chirurgica prevede una toracotomia a livello del quarto spazio intercostale sinistro; Il lobo polmonare craniale sinistro viene retratto caudalmente per esporre il cuore; è quindi necessario individuare il nervo vago che scorre sul dotto arterioso e funge da punto di repere anatomico per l'identificazione del dotto stesso. Il nervo viene isolato e delicatamente retratto con nastro in silicone o una fascia simile di materiale biologicamente inerte. Occasionalmente, dorsalmente al dotto si può ritrovare una vena cava craniale sinistra persistente e, in questo caso, la vena deve essere isolata e retratta insieme al nervo vago. Il dotto di Botallo viene isolato mediante dissezione smussa (Pelosi, et al., 2018); vi sono diverse tecniche di dissezione che includono una tecnica intrapericardica o extrapericardica (che prevedono rispettivamente l'apertura o la non apertura del pericardio), o la tecnica Jackson-Henderson (utile in particolare dopo un'eventuale rottura del dotto, poiché elimina la necessità di passare uno strumento medialmente al PDA, dove la parete muscolare è più debole e la rottura è più comune) (Grimes, et al., 2022; Selmic, et al., 2013; Broaddus, et al., 2010; Jackson, et al., 1979). Per evitare di traumatizzare i vasi, la dissezione deve essere continuata in profondità, parallelamente al dotto, prima di procedere cranialmente e caudalmente attorno ad esso. La legatura standard prevede due punti di sutura in seta (2-0), che vengono fatti passare attorno al dotto usando una pinza ad angolo retto. Il PDA viene successivamente chiuso

stringendo e legando lentamente ciascuna sutura, iniziando da quella più vicina all'aorta (Figura 11) (Pelosi, et al., 2018). La tecnica Jackson-Henderson prevede l'utilizzo della stessa tipologia di filo, ma diversamente dalla precedente viene formata un'asola che viene fatta passare attorno all'aorta in senso ventrodorsale, cranialmente al dotto, tramite l'utilizzo di pinze ad angolo retto. Successivamente l'asola di sutura viene nuovamente afferrata da una pinza ad angolo retto e fatta passare attorno all'aorta in senso ventrodorsale, caudalmente al dotto. La curva dell'asola viene tagliata, ottenendo così due fili di sutura intorno al dotto, senza la necessità di dover effettuare una dissezione dello stesso medialmente. Dopo la chiusura del PDA può essere inserito un tubo toracostomico nel settimo spazio intercostale e la toracotomia viene infine chiusa (Angelou, et al., 2021). Alcuni autori preferiscono la legatura standard rispetto alla tecnica Jackson-Henderson, poiché quest'ultima sembra sia associata ad una percentuale maggiore di casi di flusso residuo (21% legatura standard contro 53% Jackson-Henderson) a causa della possibile interposizione di tessuto indesiderato nelle suture (Stanley, et al., 2003; Birchard, et al., 1990). Tuttavia, questo risultato non è stato dimostrato in modo coerente in altri studi (Pelosi, et al., 2018; Van Israël, et al., 2003; Van Israël, et al., 2002; Birchard, et al., 1990). La chiusura del PDA può essere effettuata anche mediante l'utilizzo di clip emostatiche, ma questo metodo è sconsigliato a causa del rischio di flusso duttale residuo significativo e ricanalizzazione del dotto arterioso pervio (Corti, et al., 2000).



**Figura 11:** Legatura del dotto arterioso pervio. La legatura del dotto arterioso pervio viene eseguita attraverso una toracotomia sinistra (A). Il nervo vago scorre sul dotto arterioso e funge da punto di riferimento anatomico per l'identificazione del dotto arterioso pervio. Il nervo vago viene isolato e delicatamente represso con una sutura (B). Il dotto arterioso pervio viene isolato mediante dissezione smussa senza aprire il pericardio. La dissezione del dotto caudale si ottiene facendo passare una pinza ad angolo retto dietro il dotto, parallelamente al piano trasversale. La dissezione dell'aspetto craniale del dotto si ottiene inclinando la pinza caudalmente di circa 45 gradi. La dissezione si completa facendo passare la pinza medialmente al dotto in direzione da caudale a craniale (C). Le legature vengono fatte passare attorno al dotto afferrando il filo di sutura con una pinza ad angolo retto. Il dotto arterioso viene chiuso stringendo e legando lentamente ciascuna sutura, iniziando dal lato aortico (D). Da: Orton EC. *Small animal thoracic surgery*. Baltimore: Williams & Wilkins. 1995.

## 5.2 Occlusione transcatetere

L'approccio transcatetere rappresenta il progresso più importante degli ultimi due decenni nella gestione del PDA e oggi è ampiamente utilizzato. Alcuni vantaggi dell'occlusione del PDA tramite catetere, rispetto alla toracotomia e legatura chirurgica, includono una minore morbilità e un tempo di ricovero e di recupero più brevi. Gli svantaggi associati a questa tecnica includono, invece, la necessità di effettuare una fluoroscopia e la conseguente esposizione alle radiazioni, l'utilizzo di attrezzature specifiche per il

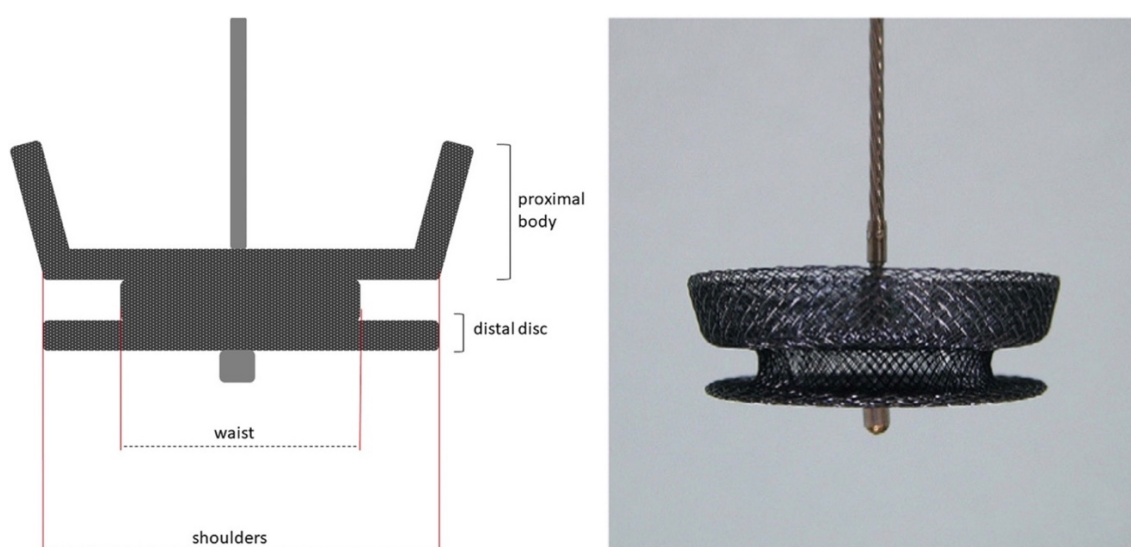
cateterismo e formazione degli operatori e, in alcuni casi, la maggiore durata della procedura. Un'altra limitazione importante è l'impossibilità di chiudere i PDA di tipo III, caratterizzati da una morfologia cilindrica e affusolata; inoltre, negli animali di dimensioni particolarmente piccole, non è sempre possibile inserire dispositivi di occlusione transcatetere in sicurezza a causa delle piccole dimensioni dei vasi necessari per l'inserimento dei dispositivi (Beijerink, et al., 2017). La chiusura transcatetere del PDA prevede la possibilità di utilizzare diversi dispositivi: in linea generale sono disponibili delle spirali (cosiddetti "coil"), diversi dispositivi di occlusione derivati dalla medicina umana (Amplatzer Vascular Plug - AVP), oppure dei dispositivi studiati appositamente per l'utilizzo del cane, ovvero l'Amplatz Canine Duct Occluder (ACDO). Quest'ultimo rappresenta il dispositivo transcatetere d'eccellenza per l'occlusione del PDA nei cani grazie ad un'alta garanzia di sicurezza ed efficacia, e alla facilità di dispiegamento (Bagardi, et al., 2022; Gordon, et al., 2010).

La tecnica per le procedure di occlusione transcatetere del PDA prevede il posizionamento dell'animale in decubito dorsale in modo tale da esporre il triangolo femorale (viene tipicamente scelto il lato destro). Viene quindi effettuato l'accesso ai piani vascolari per facilitare il successivo avanzamento del catetere nella regione inguinale; una volta ottenuto l'accesso, è possibile porre l'animale in decubito laterale per visualizzare la procedura tramite fluoroscopia in proiezione laterale. Per l'inserimento transarterioso dei dispositivi, viene isolata l'arteria femorale mediante taglio chirurgico e una combinazione di dissezione smussa e dieresi. Invece, per l'inserimento transvenoso del coil può essere utilizzato un accesso percutaneo tramite la vena femorale; sebbene questa tecnica possa essere utilizzata anche per un approccio transarterioso, non viene scelta di routine poiché associata più spesso ad emorragia postoperatorie nel sito di accesso femorale (Scansen, 2018). Effettuato l'isolamento vascolare segue quindi l'accesso arterioso o venoso e, in base al dispositivo selezionato, vengono inseriti diversi strumenti per la cateterizzazione cardiaca (set di micropuntura, introductor, guaine, fili guida, eccetera); viene poi effettuato un esame angiografico per studiare la morfologia e le dimensioni duttali, e scegliere di conseguenza la tipologia e la taglia di dispositivo più consona. Durante questa procedura chirurgica può essere sfruttato anche l'utilizzo dell'ecocardiografia transesofagea, in modo da valutare in modo ottimale la morfologia del PDA e visualizzare in tempo reale la procedura chirurgica. Una volta concluso il posizionamento dei dispositivi, il vaso d'accesso viene legato oppure suturato e la cute richiusa (Martin, et al., 2022; Scansen, 2017).



### 5.2.1 Amplatz Canine Duct Occluder (ACDO)

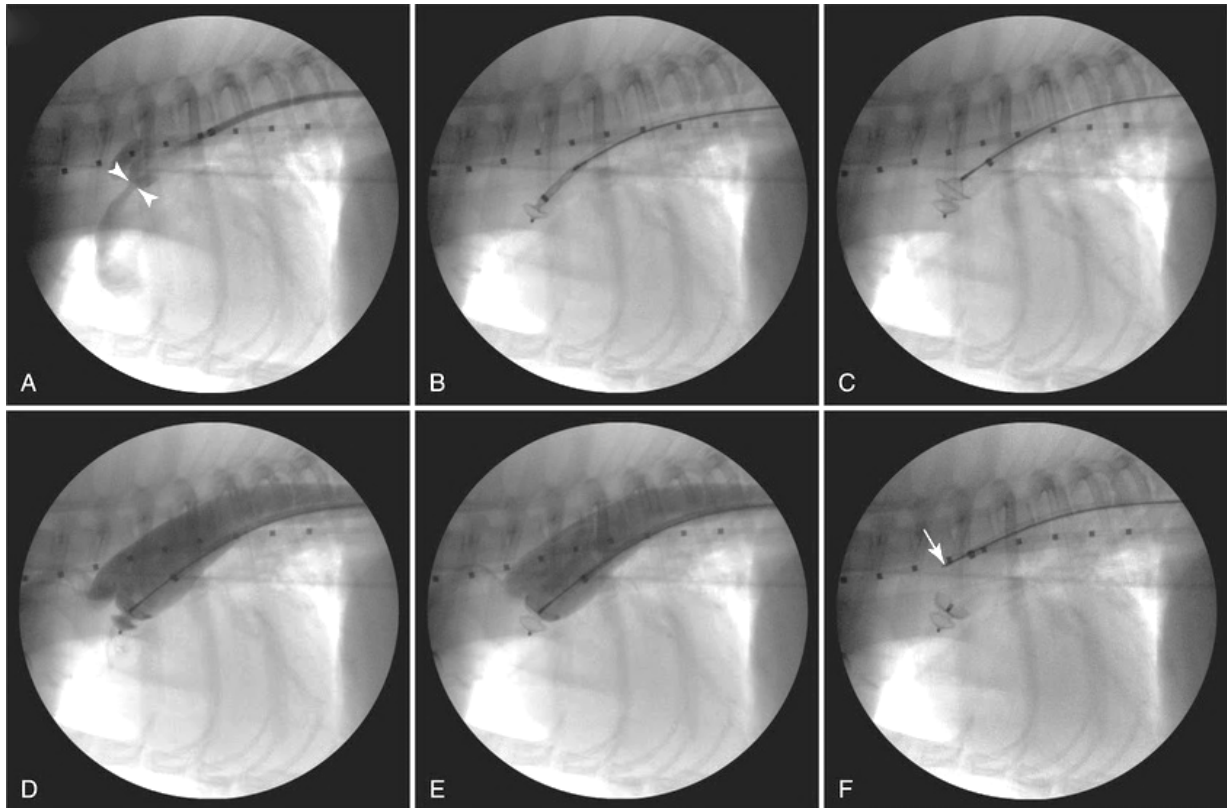
L'Amplatz Canine Duct Occluder (ACDO) rappresenta il primo dispositivo studiato appositamente per l'occlusione del PDA nel cane, introdotto nel 2007 (Nguyenba, et al., 2008; Nguyenba, et al., 2007). Si tratta di un dispositivo a maglie multistrato di nitinolo, autoespandibile, composto da un restringimento detto "waist" (da posizionare a livello di ostio polmonare) che separa un disco distale piatto (distal disc, da posizionare a livello di tronco polmonare) da un corpo prossimale a coppa (proximal body, da posizionare a livello di ampolla) (Figura 12). I dispositivi sono classificati in base al diametro della waist (da 3 a 14 mm) (Scansen, 2017).



**Figura 12:** A sinistra rappresentazione schematica dell'Amplatz Canine Duct Occluder che chiarisce la terminologia utilizzata per il "disco distale" e il "corpo prossimale", nonché le due misurazioni chiave per la "waist" e le "spalle". A destra una fotografia dell'Amplatz Canine Duct Occluder collegato al sistema di rilascio. Da: Martin M, Pedro B, Dickson D, et al. Outcome clinical audit: Analyses of interventional closure of patent ductus arteriosus in dogs. *J Vet Cardiol.* 2022; Nguyenba TP, Tobias AH. The Amplatz canine duct occluder: a novel device for patent ductus arteriosus occlusion. *J Vet Cardiol.* 2007.

Dopo l'accesso arterioso, il primo passo per l'inserimento di un ACDO è l'esame angiografico (Figura 13, A) per la misurazione del MDD che viene confrontata con le eventuali misurazioni transesofagee. Viene scelto un ACDO appropriato, con diametro della waist centrale pari a 1,5-2,0 volte l'MDD, e il diametro delle spalle (shoulders) più grande di almeno 2 mm rispetto al diametro dell'ampolla (Figura 12) (Martin, et al., 2022). Il dispositivo selezionato viene fatto quindi avanzare tramite una guaina attraverso il PDA nel tronco polmonare sotto guida

fluoroscopica e rilasciato nel tronco polmonare tramite un dispositivo di rilascio, avendo cura di estrarre inizialmente solo il disco distale. L'intero sistema viene quindi ritirato gradualmente fino a quando il disco distale non si apre completamente, impegnandosi con l'ostio polmonare del PDA (Figura 13, B). Viene applicata quindi una leggera tensione sul sistema per garantire che il disco combaci con l'ostio e questa tensione viene mantenuta mentre la guaina viene lentamente ritratta sul dispositivo di rilascio per espandere il corpo prossimale all'interno dell'ampolla del PDA (Figura 13, C). La posizione del dispositivo deve essere confrontata con l'angiogramma precedente tramite fluoroscopia per confermare il corretto posizionamento (Figura 13 D e E); si può inoltre spingere e tirare delicatamente il dispositivo di rilascio per confermare ulteriormente la stabilità dell'impianto. Dall'immagine angiografica potrebbe osservarsi una piccola quota di flusso centrale residuo, ma solitamente si interrompe completamente nei giorni successivi senza ulteriori interventi. Se si dovesse notare invece un flusso di contrasto perifericamente al dispositivo, questo deve essere riposizionato poiché è indice di una non corretta ubicazione. Se impiantato in modo soddisfacente, il dispositivo viene dispiegato ruotando in senso antiorario il dispositivo di rilascio, che viene poi rimosso insieme alla guaina (Figura 13, F). L'arteria femorale viene suturata o legata e la cute richiusa. Un'ecocardiografia di controllo viene eseguita il giorno successivo per confermare l'occlusione duttale (Scansen, 2017; Martin, et al., 2022).

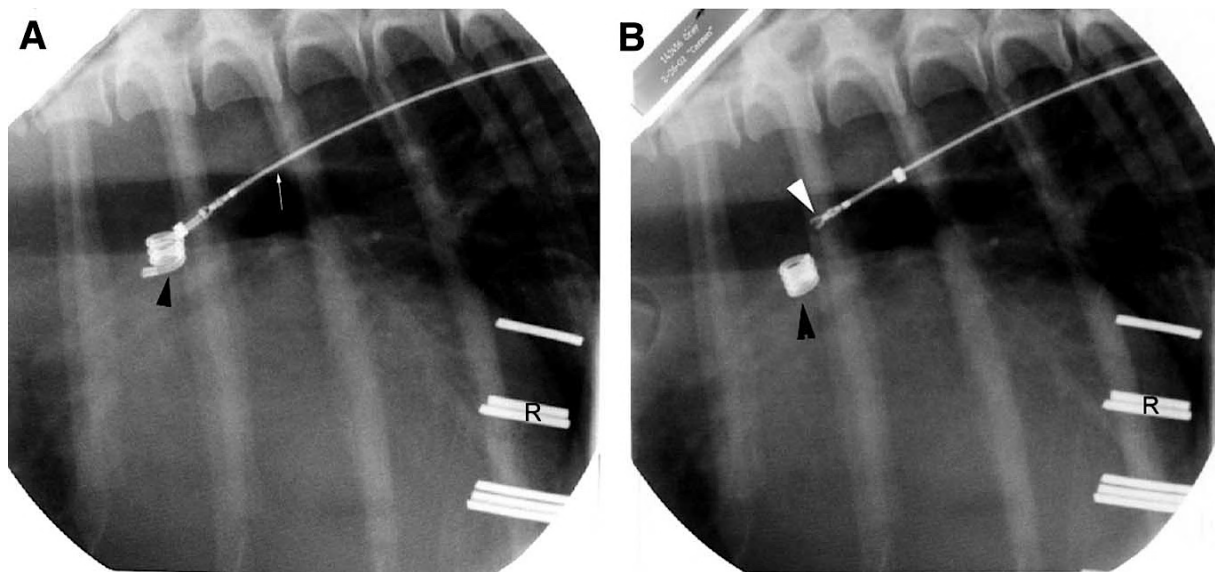


**Figura 13:** Chiusura transcateretere del dotto arterioso pervio in un cane con Amplatz Canine Ductal Occluder (ACDO). Un catetere vascolare viene inserito nell'aorta toracica e l'angiografia definisce la posizione duttale (A), l'anatomia e il diametro duttale minimo (tra le punte di freccia). Il disco distale dell'impianto viene quindi dispiegato nel tronco polmonare (B) e ritirato verso l'ostio polmonare prima del dispiegamento del corpo prossimale (C). L'angiografia iniziale mostra un lieve flusso attraverso il centro del dispositivo (D), con chiusura completa rilevata a 10 minuti dopo l'inserimento (E). La rotazione in senso antiorario del dispositivo di rilascio provoca il dispiegamento del dispositivo (F) (freccia). Da: Scansen BA. Cardiovascular interventional therapies. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E. Textbook of Veterinary Internal Medicine: Disease of the Dog and the Cat, 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2017. p. 1298-1320

Tuttavia, questo dispositivo non può essere utilizzato nei cani di piccola taglia, a causa dell'insufficiente grandezza vascolare che non permette l'inserimento di strumenti abbastanza grandi per far procedere l'ACDO in sicurezza; In questi cani di piccola taglia, il coil rimane una tecnica utile per ottenere la chiusura duttale. Inoltre, l'ACDO non può essere utilizzato in dotti di grosse dimensioni (sopra ai 9 millimetri circa), poiché la taglia massima in commercio risulta essere di 14 mm. (Scansen, 2017)

### **5.2.2 Coil**

La procedura per il rilascio del coil transarterioso è paragonabile a quello descritto per il dispiegamento dell'ACDO; anche in questo caso è necessaria una precedente angiografia per la selezione della spirale, che prevede la scelta del diametro dell'ansa di dimensioni almeno doppie rispetto al MDD angiografico. Tipicamente si scelgono coil da 0,038" o 0,035" per cani di piccola taglia. Un catetere viene posizionato nel dotto e verificato mediante iniezioni di contrasto; il dispositivo viene fatto avanzare con cautela attraverso il catetere fino all'ampolla duttale. Se si utilizzano coil staccabili, questi vengono montati sul dispositivo di rilascio e fatti avanzare nel catetere; quest'ultimo viene represso per esporre la spirale (Figura 14, A) e, una volta che il posizionamento è appropriato, il dispositivo viene rilasciato ruotando in senso antiorario il dispositivo di rilascio (Figura 14, B). Se si utilizzano spirali non staccabili, queste vengono fatte avanzare con un filo guida a punta dritta dello stesso spessore della spirale. Lo svantaggio di questa tipologia è che non è possibile il riposizionamento; in quanto tale, la conferma delle dimensioni e del sito di rilascio appropriati è fondamentale per il successo della procedura. Attraverso l'angiografia si conferma il corretto posizionamento del dispositivo, si retraggono sia il catetere che il dispositivo di rilascio e si richiude il vaso d'accesso e la cute. Questa tecnica viene solitamente riservata a cani di piccola taglia (tipicamente da 2,0 a 3,5 kg) e con un ostio duttale stretto sul lato polmonare (Morgan, et al., 2022; Scansen, 2017). In letteratura esistono segnalazioni di spirali più piccole che vengono dispiegate in cani di 1-2 kg mediante un approccio carotideo o arterioso femorale (Miller, et al., 2009; Hogan, et al., 2004). Tuttavia, se il cane pesa meno di 2,5 kg, è generalmente raccomandata la legatura chirurgica (Scansen, 2017).



**Figura 14:** Immagini fluoroscopiche laterali destre di un cane con PDA: (A) Nell'immagine si può notare il catetere nell'aorta discendente (freccia) e la spirale di embolizzazione nel PDA (punta di freccia); (B) si può notare il momento del rilascio controllato del coil nel PDA (punta della freccia bianca) e spirale stessa rilasciata in posizione (punta della freccia nera). La R indica il dispositivo utilizzato per le misurazioni. Da: Gordon SG, Saunders AB, Achen SE, et al. Transarterial ductal occlusion using the Amplatz Canine Duct Occluder in 40 dogs. *J Vet Cardiol.* 2010.

Ne cani di piccola taglia è possibile anche effettuare il rilascio della spirale transvenoso, tramite l'incannulamento retrogrado del dotto (Blossom, et al., 2010; Schneider, et al., 2003; Schneider, et al., 2001). Questa tecnica consente un accesso vascolare più facile nei pazienti di piccole dimensioni poiché la vena giugulare e la vena femorale sono più grandi e flessibili dell'arteria femorale. Il cateterismo del PDA dall'accesso venoso richiede il posizionamento di un catetere nel tronco polmonare e un filo guida flessibile a punta diritta che viene fatto avanzare attraverso il dotto fino all'aorta discendente; il rilascio è paragonabile a quello descritto per il rilascio transarterioso della spirale. È preferibile l'utilizzo di un coil staccabile per consentire al dispositivo di essere esposto nell'aorta discendente e quindi retrainarlo nell'ampolla duttale prima del suo rilascio; il dispositivo di rilascio viene retrainato nel tronco polmonare, lasciando un piccolo segmento di spirale che attraversa l'ostio duttale (Scansen, 2018; Scansen, 2017).

La prognosi per l'occlusione del PDA transcatetere è molto buona, con tassi di sopravvivenza perioperatoria del 90-100% e sopravvivenza mediana di maggiore di 11,5 anni (Stauthammer, et al., 2013; Singh, et al., 2012; Gordon, et al., 2010; Achen, et al., 2008). I fattori correlati a un effetto negativo sul tempo di sopravvivenza includono la presenza di segni clinici prima della chirurgia, altre patologie cardiache congenite

concomitanti, taglia grande del paziente, età avanzata, aumento di peso e grave rigurgito mitralico documentato entro le 24 ore dopo la chiusura duttale (Scansen, 2017; Saunders, et al., 2014).

### **5.3 *Trattamento medico***

Se il dotto non viene corretto, la prognosi dipende dalle dimensioni duttali e dal livello di resistenza vascolare polmonare. L'insufficienza cardiaca congestizia di sinistra è l'esito finale per la maggior parte dei pazienti che non vengono sottoposti a chiusura duttale; più del 50% dei cani colpiti muore entro il primo anno di vita. La terapia, in questo caso, prevede il trattamento della sintomatologia clinica riferibile allo scompenso cardiaco, ovvero il trattamento dell'edema polmonare e delle eventuali aritmie. I pazienti vengono quindi trattati con furosemide, pimobendan, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I), restrizione di sodio nella dieta e dell'attività fisica. Le aritmie e le fibrillazioni atriali vengono trattate secondo necessità con digossina. Allo stesso modo, anche i soggetti che prevedono di effettuare un intervento di chiusura duttale ma presentano segni di scompenso cardiaco, devono prima essere stabilizzati tramite l'utilizzo di questi farmaci. Inoltre, alcune volte la sintomatologia legata al sovraccarico volumetrico permane anche dopo l'intervento chirurgico per un periodo più o meno prolungato; anche in questi casi è richiesta una terapia medica di supporto (Beijerink, et al., 2017).

Negli animali con ipertensione polmonare e inversione dello shunt, la chiusura duttale è generalmente controindicata poiché porta inevitabilmente ad insufficienza cardiaca destra acuta tardiva o postoperatoria precoce e morte (Beijerink, et al., 2017). La morbilità e la mortalità sono solitamente il risultato di complicanze legate alla policitemia e all'ipossiemia cronica piuttosto che all'insufficienza cardiaca congestizia di destra. Il trattamento di questi pazienti consiste nella limitazione dell'esercizio, nell'evitare che l'animale si stressi, nella prevenzione della disidratazione e nel mantenimento del volume dell'ematocrito tra il 58% e il 65% mediante flebotomia periodica (Buchanan, et al., 2003). Questi pazienti possono rispondere agli inibitori della fosfodiesterasi V, come il sildenafil, che funzionano come vasodilatatori polmonari e possono migliorare i segni clinici (Kellum, et al., 2007). È possibile una gestione a lungo termine con queste tecniche, ma la flebotomia deve essere eseguita con cautela per evitare debolezza o collasso del paziente; il volume intravascolare può essere supportato dalla somministrazione di

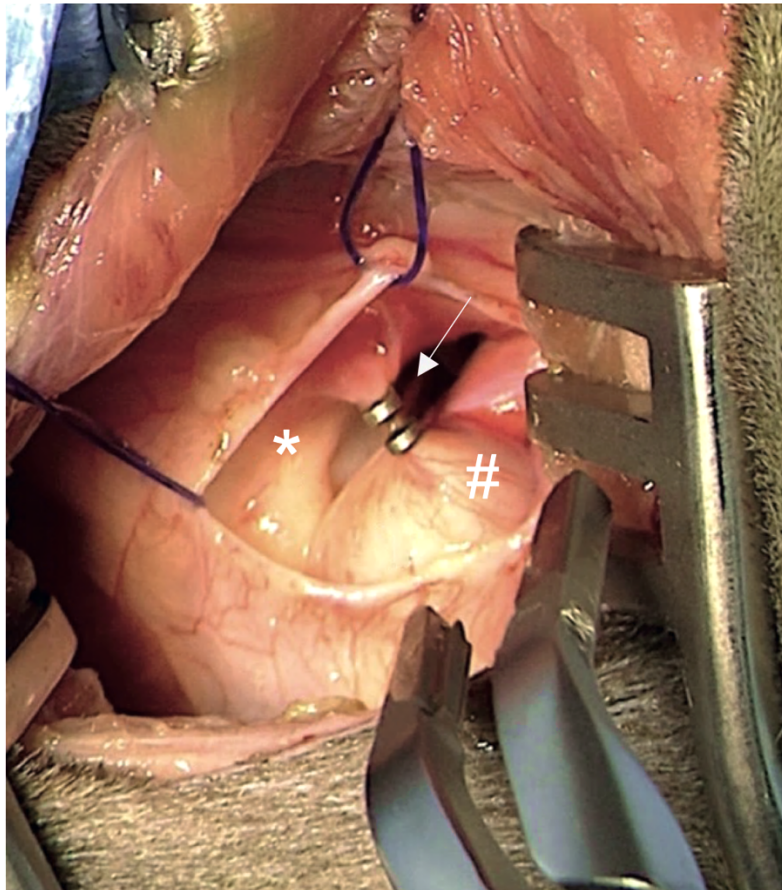
soluzioni di cristalloidi (Côté, et al., 2001). Sono stati segnalati tentativi di ridurre il volume eritrocitario utilizzando la terapia farmacologica con idrossiurea che si configura come alternativa alla flebotomia ripetuta (Moore, et al., 2001). La restrizione dell'attività è fortemente consigliata, poiché la vasodilatazione sistemica indotta dall'esercizio aumenta il grado di shunt destro-sinistro, predisponendo al collasso e alla cianosi (Beijerink, et al., 2017).

## **6 PDA NEL GATTO**

La persistenza del dotto arterioso di Botallo nei gatti risulta essere una rara anomalia cardiovascolare congenita; la prevalenza, infatti, è di 0,2 casi su 1.000 gatti, e rappresenta il 3% delle patologie cardiache congenite, percentuale nettamente inferiore alla presentazione nel cane (Tidholm, 1997; Jones, et al., 1981). Inoltre, non sembra esserci una predisposizione del sesso femminile. I gatti con PDA spesso non mostrano sintomi clinici e potrebbero non avere i caratteristici reperti clinici all'esame obiettivo generale tipici della malattia nei cani (Bascuñán, et al., 2017). Il segno clinico più evidente descritto nella maggior parte dei cani con PDA è la presenza di un caratteristico soffio cardiaco continuo; nei gatti spesso non è presente. Questa differenza suggerisce che i gatti potrebbero essere più inclini a sviluppare ipertensione polmonare rispetto ai cani, e con essa shunt bidirezionali o addirittura da destra a sinistra (Bascuñán, et al., 2017; Miller, et al., 2014). Uno studio ha infatti concluso che i gatti con persistenza del dotto arterioso di Botallo si presentano comunemente con un sovraccarico di volume del lato sinistro e sembrano più inclini a sviluppare ipertensione polmonare da lieve a moderata con ipertrofia ventricolare destra e ridotta velocità del flusso sanguigno attraverso il dotto (Hildebrandt e altri 2007). Così come spesso è assente il soffio continuo, anche il polso arterioso risulta frequentemente normale. Tuttavia, anche in questo caso i pazienti possono risultare sintomatici e i reperti clinici riscontrati includono: aumento dello sforzo respiratorio, intolleranza all'esercizio, tosse, dispnea, distress respiratorio e in caso di shunt destro-sinistro anche policitemia, cianosi dei settori caudali e ascite (Greet, et al., 2021; Bascuñán, et al., 2016). Nei gatti è stata riscontrata una maggiore prevalenza di anomalie cardiache congenite concomitanti, quali difetto del setto interventricolare, displasia mitralica, stenosi subaortica, stenosi polmonare e forame ovale. In linea generale, quindi, l'iter diagnostico prevede gli stessi esami effettuati nel cane, e le radiografie toraciche associate all'ecocardiografia forniscono informazioni complete per

formulare una diagnosi e selezionare il trattamento più consono (Bascuñán, et al., 2016). Sebbene da alcuni studi emerga che il trattamento chirurgico rispetto a quello medico nei gatti non comporti una differenza significativa nell'aspettativa di vita, studi recenti hanno dimostrato che la chiusura del PDA nei gatti con shunt sinistro-destro è associata a un buon esito a lungo termine, anche nei soggetti con difetti cardiaci concomitanti o ipertensione polmonare (Ozai, et al., 2022; Bascuñán, et al., 2016; Hutton e altri 2015). Gli interventi volti alla chiusura e all'attenuazione del flusso del PDA in pazienti di piccola taglia (gatti e cani di piccola taglia) consistono in toracotomia e legatura chirurgica o embolizzazione tramite l'utilizzo di coil (López-Alvarez, 2016; Hutton, et al., 2015; Henrich, et al., 2011). A causa delle piccole dimensioni, la toracotomia intercostale (a livello di quinto spazio intercostale sinistro) e la legatura del dotto è l'opzione effettuata più comunemente per la chiusura del PDA; non richiede inoltre attrezzature speciali come quelle necessarie per la fluoroscopia e per la cateterizzazione cardiaca (Ozai, et al., 2022; Pelosi, et al., 2018). Un recente studio ha descritto l'utilizzo di clip per la legatura del dotto in tre gatti, in seguito a toracotomia del quarto spazio intercostale, con eccellenti risultati (Figura 15). L'ecocardiografia transesofagea intraoperatoria e transtoracica postoperatoria infatti non hanno mostrato flusso residuo in nessuno dei casi (Ozai, et al., 2022). La complicanza chirurgica più comunemente associata alla legatura chirurgica nei gatti è l'emorragia intraoperatoria (6,1%-26,6%), potenzialmente fatale (Bascuñán, et al., 2016, Hutton, et al., 2015). L'utilizzo di clip emostatiche per il trattamento del PDA ha il vantaggio quindi di ridurre il rischio di emorragia evitando la dissezione mediale del dotto (Ozai, et al., 2022).





**Figura 15:** fotografia rappresentante la tecnica di chiusura del PDA tramite clip emostatiche in un gatto. Nell'immagine sono distinguibili l'aorta (\*), l'arteria polmonare (#) e il dotto arterioso legato mediante clip (freccia bianca). Da: Ozai Y, Uemura A, Tanaka R, et al. Clip ligation for treatment of patent ductus arteriosus occlusion in three cats. *J Vet Sci.* 2022.

Se non viene effettuato il trattamento chirurgico, anche in questo caso i pazienti sono destinati a sviluppare insufficienza cardiaca congestizia del lato sinistro e ipertensione polmonare, con prognosi negativa (Connolly, et al., 2003). L'occlusione chirurgica precoce del PDA risulta quindi il trattamento raccomandato e può essere eseguita con una serie di procedure chirurgiche; in generale, è consigliato effettuarla il prima possibile, in modo tale da prevenire l'insorgenza di sintomi di scompenso cardiaco, che andrebbero quindi trattati prima di effettuare l'anestesia. Lo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia aumenta, infatti, il tasso di mortalità dopo l'attenuazione del PDA (Ozai, et al., 2022). In generale gli studi effettuati sul PDA nel gatto sono pochi, coerentemente con la bassa prevalenza della malattia, per cui le tecniche chirurgiche effettuate sono spesso riprese da quelle descritte nel cane; per tale motivo, prima di proporre una tecnica considerata elettiva rispetto alle altre sono necessari ulteriori studi sull'esito associato a varie opzioni di trattamento in una popolazione più ampia di pazienti (Hutton e altri 2015).

## CONCLUSIONI

Il PDA è una patologia cardiovascolare di frequente riscontro nel cane, soprattutto in alcune razze quali Doberman, Pastore Tedesco, Maltese e Barboni, mentre nel gatto si presenta raramente. In quanto patologia fortemente legata all'ereditarietà, è fondamentale tenere a mente durante la visita clinica dei cuccioli il segnalamento, in modo tale da aumentare le probabilità di individuare precocemente la malattia. Se diagnosticato e corretto precocemente, infatti, l'aspettativa di vita del paziente risulta ottima. Al giorno d'oggi possono essere utilizzate diverse tecniche chirurgiche per la correzione del PDA nel cane, che prevedono l'occlusione transcateretere mininvasiva e la legatura tramite toracotomia del dotto. La tecnica elettiva per l'embolizzazione del PDA nel cane prevede l'utilizzo di un dispositivo specifico per la specie, ovvero l'Amplatz Canine Duct Occluder (ACDO), sebbene anche le altre procedure garantiscano ottimi risultati prognostici. Nel gatto sono necessari ulteriori studi relativi alle tecniche chirurgiche da utilizzare. In caso di PDA invertito, la chiusura del dotto è controindicata per l'alta probabilità di sviluppo di scompenso cardiaco destro e morte più o meno precoce del soggetto dopo la chirurgia. È necessaria quindi l'attuazione di un piano terapeutico volto a tenere sotto controllo la policitemia e l'ipossiemia, condizioni associate a questo difetto. Se il paziente dovesse presentare sintomi associati a scompenso cardiaco sinistro prima della correzione dello shunt sinistro-destro è necessario attuare una terapia medica al fine di stabilizzarlo prima dell'intervento. Se non corretto, la prognosi dipende dalle dimensioni duttali e dal livello di resistenza vascolare polmonare; la persistenza delle alterazioni emodinamiche associate al PDA comporta infatti lo sviluppo in un tempo più o meno lungo di insufficienza cardiaca sinistra, edema polmonare e, in ultimo, possibile morte del soggetto. Anche dopo la chirurgia, soprattutto se non effettuata precocemente, è possibile che permangano le alterazioni emodinamiche e miocardiche; in questo caso il paziente deve essere sostenuto farmacologicamente per prevenire un eventuale peggioramento acuto delle condizioni cliniche. In conclusione, la correzione precoce del PDA è la strategia terapeutica elettiva da perseguire nella maggior parte dei casi.

## BIBLIOGRAFIA

- Achen, S. E., Miller, M. W., Gordon, S. G., Saunders, A. B., Roland, R. M., & Drourr, L. T. (2008). *Transarterial ductal occlusion with the Amplatzer vascular plug in 31 dogs*. *Journal of veterinary internal medicine*, 22(6), 1348–1352.
- Angelou, V., Chatzimisios, K., Koutinas, C., & Papazoglou, L. G. (2021). *Jackson-Henderson technique for the revision surgery following PDA rupture in a dog*. *Topics in companion animal medicine*, 44, 100533.
- Bagardi, M., Domenech, O., Vezzosi, T., Marchesotti, F., Bini, M., Patata, V., Croce, M., Valenti, V., & Venco, L. (2022). *Transjugular Patent Ductus Arteriosus Occlusion in Seven Dogs Using the Amplatzer Vascular Plug II*. *Veterinary sciences*, 9(8), 431.
- Bascuñán, A., Thieman Mankin, K. M., Saunders, A. B., Bright, J. M., Scharf, V., Singh, A., O'Sullivan, L., Brisson, B., Estrada, A. H., Tou, S. P., & Ruoff, C. (2017). *Patent ductus arteriosus in cats (Felis catus): 50 cases (2000-2015)*. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 19(1), 35–43.
- Baumgartner, C., & Glaus, T. M. (2003). *Angeborene Herzerkrankungen beim Hund: Eine retrospektive Analyse [Congenital cardiac diseases in dogs: a retrospective analysis]*. *Schweizer Archiv fur Tierheilkunde*, 145(11), 527–536.
- Beijerink, N. J., Oyama, M. A., Bonagura, J. D. (2017). *Congenital heart disease*. *Ettinger, S. J., Feldman, E. C., Côté, E., Textbook of Veterinary Internal Medicine: Disease of the Dog and the Cat, 8th edition, Saunders-Elsevier editor, pp. 2952-3032*
- Bélanger, M. C. (2017). *Echocardiography*. *Ettinger, S. J., Feldman, E. C., Côté, E., Textbook of Veterinary Internal Medicine: Disease of the Dog and the Cat, 8th edition, Saunders-Elsevier editor, pp. 1125-1165.*
- Bellumori, T. P., Famula, T. R., Bannasch, D. L., Belanger, J. M., & Oberbauer, A. M. (2013). *Prevalence of inherited disorders among mixed-breed and purebred dogs: 27,254 cases (1995-2010)*. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242(11), 1549–1555.
- Bergwerff, M., DeRuiter, M. C., & Gittenberger-de Groot, A. C. (1999). *Comparative anatomy and ontogeny of the ductus arteriosus, a vascular outsider*. *Anatomy and embryology*, 200(6), 559–571.

- Birchard, S. J., Bonagura, J. D., & Fingland, R. B. (1990). Results of ligation of patent ductus arteriosus in dogs: 201 cases (1969-1988). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 196(12), 2011–2013.
- Birks, R., Fine, D. M., Leach, S. B., Clay, S. E., Eason, B. D., Britt, L. G., & Lamb, K. E. (2017). Breed-Specific Vertebral Heart Scale for the Dachshund. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 53(2), 73–79.
- Blossom, J. E., Bright, J. M., & Griffiths, L. G. (2010). Transvenous occlusion of patent ductus arteriosus in 56 consecutive dogs. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 12(2), 75–84.
- Bonagura, J., Lehmkuhl, L. (1999). Congenital heart disease. Fox, P. R., Sisson, D., Moïse, N. S. *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*, Saunders editor.
- Brambilla, P. G., Polli, M., Pradelli, D., Papa, M., Rizzi, R., Bagardi, M., & Bussadori, C. (2020). Epidemiological study of congenital heart diseases in dogs: Prevalence, popularity, and volatility throughout twenty years of clinical practice. *PloS one*, 15(7), e0230160.
- Broadus, K., & Tillson, M. (2010). Patent ductus arteriosus in dogs. *Compendium (Yardley, PA)*, 32(9), E3.
- Buchanan, J. W. (1992). Causes and prevalence of cardiovascular diseases. Kirk, R. W., Bonagura, J. D. *Current veterinary therapy XI: small animal practice*, 11th edition, Saunders editor, pp. 647–655.
- Buchanan J. W. (1978). Morphology of the ductus arteriosus in fetal and neonatal dogs genetically predisposed to patent ductus arteriosus. *Birth defects original article series*, 14(7), 349–360.
- Buchanan J. W. (1994). Patent ductus arteriosus. *Seminars in veterinary medicine and surgery (small animal)*, 9(4), 168–176.
- Buchanan, J. W. (1999). Patent ductus arteriosus. Fox, P. R., Sisson, D., Moïse, N. S., *Textbook of Canine and Feline Cardiology*, 2nd edition, Saunders editor, pp. 505–512
- Buchanan J. W. (2001).

- Buchanan, J. W. (2001). Patent ductus arteriosus morphology, pathogenesis, types and treatment. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 3(1), 7–16.
- Buchanan, J. W. (1999). Prevalence of cardiovascular disorders. Fox, P. R., Sisson, D. D., Moise, N. S. *Textbook of Canine and Feline Cardiology*, 2nd edition. Saunders editor, pp. 458–63
- Buchanan J. W. (1972). Radiographic aspects of patent ductus arteriosus in dogs before and after surgery. *Acta radiologica. Supplementum*, 319, 271–278.
- Buchanan, J. W., & Bücheler, J. (1995). Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 206(2), 194–199.
- Buchanan, J. W., & Patterson, D. F. (2003). Etiology of patent ductus arteriosus in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 17(2), 167–171.
- Bureau, S., Monnet, E., & Orton, E. C. (2005). Evaluation of survival rate and prognostic indicators for surgical treatment of left-to-right patent ductus arteriosus in dogs: 52 cases (1995-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(11), 1794–1799.
- Campbell, F. E., Thomas, W. P., Miller, S. J., Berger, D., & Kittleson, M. D. (2006). Immediate and late outcomes of transarterial coil occlusion of patent ductus arteriosus in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 20(1), 83–96.
- Coceani, F., & Olley, P. M. (1973). The response of the ductus arteriosus to prostaglandins. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 51(3), 220–225.
- Connolly, D. J., Lamb, C. R., & Boswood, A. (2003). Right-to-left shunting patent ductus arteriosus with pulmonary hypertension in a cat. *The Journal of small animal practice*, 44(4), 184–188.
- Corti, L. B., Merkley, D., Nelson, O. L., & Ware, W. A. (2000). Retrospective evaluation of occlusion of patent ductus arteriosus with hemoclips in 20 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 36(6), 548–555.
- Côté, E., & Ettinger, S. J. (2001). Long-term clinical management of right-to-left ("reversed") patent ductus arteriosus in 3 dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 15(1), 39–42.

Das, S., Yool, D. A., French, A. T., Self, I. A., & del-Pozo, J. (2012). An unusual morphology of patent ductus arteriosus in a dog. *The Journal of small animal practice*, 53(6), 353–356.

den Toom, M. L., Meiling, A. E., Thomas, R. E., Leegwater, P. A., & Heuven, H. C. (2016). Epidemiology, presentation and population genetics of patent ductus arteriosus (PDA) in the Dutch Stabyhoun dog. *BMC veterinary research*, 12(1), 105.

Detweiler, D. K., & Patterson, D. F. (1965). The prevalence and types of cardiovascular disease in dogs. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 127(1), 481–516.

Detweiler, D. K., Patterson, D. F., Hubben, K., & Botts, R. P. (1961). The prevalence of spontaneously occurring cardiovascular disease in dogs. *American journal of public health and the nation's health*, 51(2), 228–241.

Doocy, K. R., Saunders, A. B., Gordon, S. G., & Jeffery, N. (2018). Comparative, multidimensional imaging of patent ductus arteriosus and a proposed update to the morphology classification system for dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 32(2), 648–657.

Duffels, M. G., Engelfriet, P. M., Berger, R. M., van Loon, R. L., Hoendermis, E., Vriend, J. W., van der Velde, E. T., Bresser, P., & Mulder, B. J. (2007). Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *International journal of cardiology*, 120(2), 198–204.

Duler, L., Visser, L. C., Jackson, K. N., Phillips, K. L., Pollard, R. E., & Wanamaker, M. W. (2021). Evaluation of radiographic predictors of left heart enlargement in dogs with known or suspected cardiovascular disease. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 62(3), 271–281.

Eyster, G. E., Eyster, J. T., Cords, G. B., & Johnston, J. (1976). Patent ductus arteriosus in the dog: characteristics of occurrence and results of surgery in one hundred consecutive cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 168(5), 435–438.

Feldman, E. C. (1981). Eisenmenger's syndrome in the dog: Case reports. *Journal of American Animal Hospital Association*;17(3):477– 483.

Galal M. O. (2003). Advantages and disadvantages of coils for transcatheter closure of patent ductus arteriosus. *Journal of interventional cardiology*, 16(2), 157–163.

- Garncarz, M., Parzeniecka-Jaworska, M., Szaluś-Jordanow, O. (2017). Congenital heart defects in dogs: a retrospective study of 301 dogs. *Medycyna Weterynaryjna*;73:651–56
- Ghirlanda, S., Acerbi, A., & Herzog, H. (2014). Dog movie stars and dog breed popularity: a case study in media influence on choice. *PloS one*, 9(9), e106565.
- Ghirlanda, S., Acerbi, A., Herzog, H., & Serpell, J. A. (2013). Fashion vs. function in cultural evolution: the case of dog breed popularity. *PloS one*, 8(9), e74770.
- Gittenberger-de Groot, A. C., Strengers, J. L., Mentink, M., Poelmann, R. E., & Patterson, D. F. (1985). Histologic studies on normal and persistent ductus arteriosus in the dog. *Journal of the American College of Cardiology*, 6(2), 394–404.
- Goodrich, K. R., Kyles, A. E., Kass, P. H., & Campbell, F. (2007). Retrospective comparison of surgical ligation and transarterial catheter occlusion for treatment of patent ductus arteriosus in two hundred and four dogs (1993-2003). *Veterinary surgery : VS*, 36(1), 43–49.
- Gordon, S. G., Saunders, A. B., Achen, S. E., Roland, R. M., Drourr, L. T., Hariu, C., & Miller, M. W. (2010). Transarterial ductal occlusion using the Amplatz Canine Duct Occluder in 40 dogs. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 12(2), 85–92.
- Greet, V., Bode, E. F., Dukes-McEwan, J., Oliveira, P., Connolly, D. J., & Sargent, J. (2021). Clinical features and outcome of dogs and cats with bidirectional and continuous right-to-left shunting patent ductus arteriosus. *Journal of veterinary internal medicine*, 35(2), 780–788.
- Grimes, J. A., & Thieman Mankin, K. M. (2022). Surgical ligation of patent ductus arteriosus in dogs: Incidence and risk factors for rupture. *Veterinary surgery : VS*, 51(4), 592–599.
- Guglielmini, C., Pietra, M., & Cipone, M. (2001). Aorticopulmonary septal defect in a German shepherd dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 37(5), 433–437.
- Hamabe, L., Kim, S., Yoshiyuki, R., Fukayama, T., Nakata, T. M., Fukushima, R., & Tanaka, R. (2015). Echocardiographic evaluation of myocardial changes observed after closure of patent ductus arteriosus in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 29(1), 126–131.

- Henrich, E., Hildebrandt, N., Schneider, C., Hassdenteufel, E., & Schneider, M. (2011). *Transvenous coil embolization of patent ductus arteriosus in small ( $\leq 3.0$  kg) dogs. Journal of veterinary internal medicine, 25(1), 65–70.*
- Herzog, H. (2006). *Forty-two thousand and one Dalmatians: fads, social contagion, and dog breed popularity. Society & Animals 2006; 14: 383–97*
- Heymann, M. A., & Rudolph, A. M. (1975). *Control of the ductus arteriosus. Physiological reviews, 55(1), 62–78.*
- Hildebrandt, N., Schneider, M., Wehner, M. & Schneider, I. (2007). *Echocardiography in 9 cats with patent ductus arteriosus. Proceedings of the 17th ecvim-ca conference, pp. 41*
- Hogan, D. F., Green, H. W., 3rd, Gordon, S., & Miller, M. W. (2004). *Transarterial coil embolization of patent ductus arteriosus in small dogs with 0.025-inch vascular occlusion coils: 10 cases. Journal of veterinary internal medicine, 18(3), 325–329.*
- House, E. W., & Ederstrom, H. E. (1968). *Anatomical changes with age in the heart and ductus arteriosus in the dog after birth. The Anatomical record, 160(2), 289–295.*
- Hulsman, A. H., Breur, J., & Szatmári, V. (2021). *Low profile vascular plug for transarterial occlusion of patent ductus arteriosus in small dogs. Journal of veterinary internal medicine, 35(1), 98–106.*
- Hunt, G. B., Church, D. B., Malik, R., Bellenger, C., L. (1990). *A retrospective analysis of congenital cardiac abnormalities. Australian Veterinary Practitioner. 20:70–75.*
- Hutton, J. E., Steffey, M. A., Runge, J. J., McClaran, J. K., Silverman, S. J., & Kass, P. H. (2015). *Surgical and nonsurgical management of patent ductus arteriosus in cats: 28 cases (1991-2012). Journal of the American Veterinary Medical Association, 247(3), 278–285.*
- Jackson, W. F., Henderson, R. A. (1979). *Ligature placement in closure of patent ductus arteriosus. Journal of American Animal Hospital Association;15:55-58.*
- Jepsen-Grant, K., Pollard, R. E., & Johnson, L. R. (2013). *Vertebral heart scores in eight dog breeds. Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association, 54(1), 3–8.*



- Jones, C. L., & Buchanan, J. W. (1981). Patent ductus arteriosus: anatomy and surgery in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 179(4), 364–369.
- Jung, S., Orvalho, J., & Griffiths, L. G. (2012). Aortopulmonary window characterized with two- and three-dimensional echocardiogram in a dog. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 14(2), 371–375.
- Kellum, H. B., & Stepien, R. L. (2007). Sildenafil citrate therapy in 22 dogs with pulmonary hypertension. *Journal of veterinary internal medicine*, 21(6), 1258–1264.
- Kim, Y., & Hara, T. (1974). Clinical studies on congenital heart disease in the dog. I. Clinical diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus. *Nihon juigaku zasshi. The Japanese journal of veterinary science*, 36(4), 299–309.
- Kittleson, M. D. (1998). Patent ductus arteriosus. Kittleson, M. D., Kienle, R. D., *Small Animal Cardiovascular Medicine*, Mosby editor, pp. 494-522
- Kittleson, M. D. (1998). Pathophysiology of heart failure. Heart failure secondary to patent ductus arteriosus. Kittleson, M. D., Kienle, R. D., *Small Animal Cardiovascular Medicine*, Mosby editor, pp. 329–334.
- Krichenko, A., Benson, L. N., Burrows, P., Möes, C. A., McLaughlin, P., & Freedom, R. M. (1989). Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion. *The American journal of cardiology*, 63(12), 877–880.
- Lamb, C. R., & Boswood, A. (2003). Il ruolo dell'esame radiografico nella diagnosi delle cardiopatie del cane. *Veterinaria*, pp. 21-30
- Lamb, C. R., Wikeley, H., Boswood, A., & Pfeiffer, D. U. (2001). Use of breed-specific ranges for the vertebral heart scale as an aid to the radiographic diagnosis of cardiac disease in dogs. *The Veterinary record*, 148(23), 707–711.
- Legendre, A. M., Appleford, M. D., Eyster, G. E., & Dade, A. W. (1974). Secondary polycythemia and seizures due to right to left shunting patent ductus arteriosus in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 164(12), 1198–1201.
- López-Alvarez J. (2016). Patent ductus arteriosus in cats. *The Veterinary record*, 179(1), 15–16.

- Lucina, S. B., Sarraff, A. P., Wolf, M., Silva, V., Sousa, M. G., & Froes, T. R. (2021). *Congenital Heart Disease in Dogs: A Retrospective Study of 95 Cases*. *Topics in companion animal medicine*, 43, 100505.
- MacDonald K. A. (2006). *Congenital heart diseases of puppies and kittens*. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 36(3), 503–vi.
- Malcolm, E. L., Visser, L. C., Phillips, K. L., & Johnson, L. R. (2018). *Diagnostic value of vertebral left atrial size as determined from thoracic radiographs for assessment of left atrial size in dogs with myxomatous mitral valve disease*. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 253(8), 1038–1045.
- Markovic, L. E., Kelliham, H. B., Roldán-Alzate, A., Drees, R., Bjorling, D. E., & Francois, C. J. (2014). *Advanced multimodality imaging of an anomalous vessel between the ascending aorta and main pulmonary artery in a dog*. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 16(1), 59–65.
- Martin, M., Pedro, B., Dickson, D., Neves, J., Harris, J., Martinez-Pereira, Y., Oliveira, M. I., Willesen, J. L., Vatne, L., Culshaw, G. J., & Linney, C. (2022). *Outcome clinical audit: Analyses of interventional closure of patent ductus arteriosus in dogs*. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 43, 27–40. Advance online publication.
- Miller, M. W., Gordon, S. G., Saunders, A. B., Arsenault, W. G., Meurs, K. M., Lehmkuhl, L. B., Bonagura, J. D., & Fox, P. R. (2006). *Angiographic classification of patent ductus arteriosus morphology in the dog*. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 8(2), 109–114.
- Miller, S. J., & Thomas, W. P. (2009). *Coil embolization of patent ductus arteriosus via the carotid artery in seven dogs*. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 11(2), 129–136.
- Moore, K. W., & Stepien, R. L. (2001). *Hydroxyurea for treatment of polycythemia secondary to right-to-left shunting patent ductus arteriosus in 4 dogs*. *Journal of veterinary internal medicine*, 15(4), 418–421.
- Morgan, K., Stauthammer, C. D., Barncord, K., Pinkos, A., Fundingsland, S., & Rishniw, M. (2022). *Transvenous detachable coiling of patent ductus arteriosus in small dogs*. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 42, 65–73.

- Nelson A. W. (1986). Aorticopulmonary window in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 188(9), 1055–1058.
- Nguyenba, T. P., & Tobias, A. H. (2007). The Amplatz canine duct occluder: a novel device for patent ductus arteriosus occlusion. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 9(2), 109–117.
- Nguyenba, T. P., & Tobias, A. H. (2008). Minimally invasive per-catheter patent ductus arteriosus occlusion in dogs using a prototype duct occluder. *Journal of veterinary internal medicine*, 22(1), 129–134.
- Oliveira, P., Domenech, O., Silva, J., Vannini, S., Bussadori, R., & Bussadori, C. (2011). Retrospective review of congenital heart disease in 976 dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 25(3), 477–483.
- Oswald, G. P., & Orton, E. C. (1993). Patent ductus arteriosus and pulmonary hypertension in related Pembroke Welsh corgis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202(5), 761–764.
- Ozai, Y., Uemura, A., Tanaka, R., Takeuchi, A., Hamabe, L., Shimada, K., Yokoi, A., Hirose, M., Watanabe, M., & Uehara, K. (2022). Clip ligation for treatment of patent ductus arteriosus occlusion in three cats. *Journal of veterinary science*, 23(4), e39.
- Pariaut, R., Sydney Moïse, N., Kraus, M. S., Gelzer, A. R., Rishniw, M., Flanders, J. A., Renaud-Farrell, S., & Charter, M. E. (2004). Use of transesophageal echocardiography for visualization of the patent ductus arteriosus during transcatheter coil embolization. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 6(1), 32–39.
- Patterson D. F. (1976). Congenital defects of the cardiovascular system of dogs: studies in comparative cardiology. *Advances in veterinary science and comparative medicine*, 20, 1–37.
- Patterson D. F. (1965). Congenital heart disease in the dog. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 127(1), 541–569.
- Patterson D. F. (1968). Epidemiologic and genetic studies of congenital heart disease in the dog. *Circulation research*, 23(2), 171–202.
- Patterson D. F. (1974). Pathologic and genetic studies of congenital heart disease in the dog. *Advances in cardiology*, 13, 210–249.

- Patterson, D. F., Pyle, R. L., Buchanan, J. W., Trautvetter, E., & Abt, D. A. (1971). Hereditary patent ductus arteriosus and its sequelae in the dog. *Circulation research*, 29(1), 1–13.
- Pelagalli, G. V., Castaldo, L., Lucini, C., Patruno, M., Scocco, P. (2009). *Embriologia, morfogenesi e anomalie dello sviluppo*, terza edizione, Idelson-Gnocchi editor.
- Pelosi, A., Orton, E. C. (2018). *Cardiac Surgery*. Tobias, K. M., Johnston, S. A. *Veterinary surgery: small animal*, 2th edition, Elsevier editor, pp. 2049-2084.
- Pinto, A., Iwasaki, M. (2004). Radiographic evaluation of the cardiac silhouette in clinically normal poodles through the vertebral heart size (VHS) method. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*;41:261-267.
- Porciello, F., Caivano, D., Giorgi, M. E., Knafelz, P., Rishniw, M., Moise, N. S., Bufalari, A., Fruganti, A., & Biretoni, F. (2014). Transesophageal echocardiography as the sole guidance for occlusion of patent ductus arteriosus using a canine ductal occluder in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 28(5), 1504–1512.
- Pyle, R. L., Park, R. D., Alexander, A. F., & Hill, B. L. (1981). Patent ductus arteriosus with pulmonary hypertension in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 178(6), 565–571.
- Pyle, R. L., Patterson, D. F., & Chacko, S. (1976). The genetics and pathology of discrete subaortic stenosis in the Newfoundland dog. *American heart journal*, 92(3), 324–334.
- Reinero, C., Visser, L. C., Kellihan, H. B., Masseau, I., Rozanski, E., Clercx, C., Williams, K., Abbott, J., Borgarelli, M., & Scansen, B. A. (2020). ACVIM consensus statement guidelines for the diagnosis, classification, treatment, and monitoring of pulmonary hypertension in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 34(2), 549–573.
- Roberts W. C. (1986). A simple histologic classification of pulmonary arterial hypertension. *The American journal of cardiology*, 58(3), 385–386.
- Rudolph A. M. (1970). The changes in the circulation after birth. Their importance in congenital heart disease. *Circulation*, 41(2), 343–359.
- Saunders, A. B., Achen, S. E., Gordon, S. G., & Miller, M. W. (2010). Utility of transesophageal echocardiography for transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus in dogs: influence on the decision-making process. *Journal of veterinary internal medicine*, 24(6), 1407–1413.

Saunders, A. B., Gordon, S. G., Boggess, M. M., & Miller, M. W. (2014). Long-term outcome in dogs with patent ductus arteriosus: 520 cases (1994-2009). *Journal of veterinary internal medicine*, 28(2), 401–410.

Saunders, A. B., Miller, M. W., Gordon, S. G., & Bahr, A. (2007). Echocardiographic and angiographic comparison of ductal dimensions in dogs with patent ductus arteriosus. *Journal of veterinary internal medicine*, 21(1), 68–75.

Scansen B. A. (2018). *Cardiac Interventions in Small Animals: Areas of Uncertainty. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 48(5), 797–817.

Scansen, B. A. (2017). *Cardiovascular interventional therapies. Ettinger, S. J., Feldman, E. C., Côté, E., Textbook of Veterinary Internal Medicine: Disease of the Dog and the Cat, 8th edition, Saunders-Elsevier editor, pp. 1298-1320.*

Scansen, B. A., Cober, R. E., Bonagura, J. D. (2014). *Congenital heart disease. Bonagura, J. D., Twedt, D. C. Kirk's current veterinary therapy XV, 15th edition, Elsevier-Saunders editor, pp. 756–761.*

Schneider, D. J., & Moore, J. W. (2006). Patent ductus arteriosus. *Circulation*, 114(17), 1873–1882.

Schneider, M., & Hildebrandt, N. (2003). Transvenous embolization of the patent ductus arteriosus with detachable coils in 2 cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 17(3), 349–353.

Schneider, M., Hildebrandt, N., Schweigl, T., & Wehner, M. (2007). Transthoracic echocardiographic measurement of patent ductus arteriosus in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 21(2), 251–257.

Schneider, M., Hildebrandt, N., Schweigl, T., Schneider, I., Hagel, K. H., & Neu, H. (2001). Transvenous embolization of small patent ductus arteriosus with single detachable coils in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 15(3), 222–228.

Schneider, M., Schneider, I., Hildebrandt, N., & Wehner, M. (2003). Percutaneous angiography of Patent Ductus Arteriosus in dogs: techniques, results and implications for intravascular occlusion. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 5(2), 21–27.

Schorn, C., Hildebrandt, N., Schneider, M., & Schaub, S. (2021). Anomalies of the aortic arch in dogs: evaluation with the use of multidetector computed tomography angiography and proposal of an extended classification scheme. *BMC veterinary research*, 17(1), 387.

Schrope D. P. (2015). Prevalence of congenital heart disease in 76,301 mixed-breed dogs and 57,025 mixed-breed cats. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 17(3), 192–202.

Seibert, R. L., Maisenbacher, H. W., 3rd, Prosek, R., Adin, D. B., Arsenault, W. G., & Estrada, A. H. (2010). Successful closure of left-to-right patent ductus arteriosus in three dogs with concurrent pulmonary hypertension. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 12(1), 67–73.

Selmic, L. E., Nelson, D. A., Saunders, A. B., Hobson, H. P., & Saunders, W. B. (2013). An intrapericardial technique for PDA ligation: surgical description and clinical outcome in 35 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 49(1), 31–40.

Silva, J., Domenech, O., Mavropoulou, A., Oliveira, P., Locatelli, C., & Bussadori, C. (2013). Transesophageal echocardiography guided patent ductus arteriosus occlusion with a duct occluder. *Journal of veterinary internal medicine*, 27(6), 1463–1470.

Singh, M. K., Kittleson, M. D., Kass, P. H., & Griffiths, L. G. (2012). Occlusion devices and approaches in canine patent ductus arteriosus: comparison of outcomes. *Journal of veterinary internal medicine*, 26(1), 85–92.

Smetzer, D. L., & Breznock, E. M. (1972). Auscultatory diagnosis of patent ductus arteriosus in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 160(1), 80–84.

Spalla, I., Locatelli, C., Zanaboni, A. M., Brambilla, P., & Bussadori, C. (2016). Echocardiographic Assessment of Cardiac Function by Conventional and Speckle-Tracking Echocardiography in Dogs with Patent Ductus Arteriosus. *Journal of veterinary internal medicine*, 30(3), 706–713.

Stanley, B. J., Luis-Fuentes, V., & Darke, P. G. (2003). Comparison of the incidence of residual shunting between two surgical techniques used for ligation of patent ductus arteriosus in the dog. *Veterinary surgery : VS*, 32(3), 231–237.

Stauthammer, C. D., Tobias, A. H., Leeder, D. B., & Krüger, M. U. (2013). Structural and functional cardiovascular changes and their consequences following interventional patent

*ductus arteriosus occlusion in dogs: 24 cases (2000-2006). Journal of the American Veterinary Medical Association, 242(12), 1722–1726.*

*Tidholm A. (1997). Retrospective study of congenital heart defects in 151 dogs. The Journal of small animal practice, 38(3), 94–98.*

*Trautvetter, E., Detweiler, D. K., Bohn, F. K., & Patterson, D. F. (1981). Evolution of the electrocardiogram in young dogs with congenital heart disease leading to right ventricular hypertrophy. Journal of electrocardiology, 14(3), 275–282.*

*Van Israël, N., Dukes-McEwan, J., & French, A. T. (2003). Long-term follow-up of dogs with patent ductus arteriosus. The Journal of small animal practice, 44(11), 480–490.*

*Van Israël, N., French, A. T., Dukes-McEwan, J., & Corcoran, B. M. (2002). Review of left-to-right shunting patent ductus arteriosus and short term outcome in 98 dogs. The Journal of small animal practice, 43(9), 395–400.*

*Van Israël, N., French, A. T., Dukes-McEwan, J., & Welsh, E. M. (2003). Patent Ductus Arteriosus in the older Dog. Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology, 5(1), 13–21.*

*Vezzosi, T., Puccinelli, C., Tognetti, R., Pelligra, T., & Citi, S. (2020). Radiographic vertebral left atrial size: A reference interval study in healthy adult dogs. Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association, 61(5), 507–511.*

*Wang, J. K., Hwang, J. J., Chiang, F. T., Wu, M. H., Lin, M. T., Lee, W. L., & Lue, H. C. (2006). A strategic approach to transcatheter closure of patent ductus: Gianturco coils for small-to-moderate ductus and Amplatzer duct occluder for large ductus. International journal of cardiology, 106(1), 10–15.*

*Wesselowski, S., Saunders, A. B., & Gordon, S. G. (2019). Anatomy, baseline characteristics, and procedural outcome of patent ductus arteriosus in German Shepherd dogs. Journal of veterinary internal medicine, 33(2), 471–477.*

*Winter, R. L., Remaks, J. D., & Newhard, D. K. (2020). Development of Spontaneous Echocardiographic Contrast After Transarterial Occlusion of a Patent Ductus Arteriosus in an Adult Dog With Concurrent Pulmonary Hypertension. Frontiers in veterinary science, 7, 103.*