

LA MALATTIA DEGENERATIVA MITRALICA CRONICA NEL CANE: FISIOPATOLOGIA, STORIA NATURALE E TERAPIA

CHRONIC DEGENERATIVE MITRAL VALVE DISEASE IN THE DOG: PATHOPHYSIOLOGY, EPIDEMIOLOGY AND TREATMENT

MICHELE BORGARELLI¹

¹ DMV, PhD, dipl. ECVIM-CA (Cardiol)

Kansas State University - College of Veterinary Medicine - Manhattan, KS, USA

Riassunto

La malattia degenerativa cronica mitralica (CDVD) rappresenta la patologia cardiaca acquisita più comune del cane. Tuttavia, sebbene la malattia sia stata descritta in modo sistematico più di 40 anni fa, essa presenta ancora molti punti interrogativi da un punto di vista fisiopatologico e della sua storia naturale. Questo articolo riassume lo stato attuale della conoscenza per quello che concerne gli aspetti fisiopatologici, epidemiologici e i principi di terapia della malattia.

Summary

Chronic degenerative mitral valve disease (CDVD) represents the most common acquired cardiovascular disease in the dog. Although the disease has been described for more than 40 years, many physiopathologic and epidemiologic aspects need still to be clarified. This review summarizes the most up dated knowledge on the physiopathology, epidemiology and therapy of CDVD in dogs.

La malattia degenerativa cronica mitralica (CDVD) del cane rappresenta la patologia cardiovascolare acquisita più comune in questa specie.¹⁻³ Essa è stata descritta in modo sistematico per la prima volta nel 1965 da Das e Tashjian, e la loro descrizione clinica e anatomopatologica resta ancora estremamente attuale.⁴ La malattia è caratterizzata da una degenerazione progressiva di tipo mixomatoso dei lembi valvolari e per questa ragione, in passato, è anche stata definita malattia degenerativa mixomatosa della valvola mitralica o endocardiosi mitralica. La CDVD presenta molti aspetti in comune con la sindrome del prolasso mitralico nell'uomo, quali gli stessi aspetti istopatologici, gli stessi aspetti ecocardiografici ed una storia naturale molto simile,^{5,6} e rappresenta quindi un modello animale naturale per studiare la patologia nell'uomo.

L'apparato mitralico è una struttura complessa che include non solo i lembi valvolari, ma anche le commissure valvolari, l'annulus mitralico, le corde tendinee, e i muscoli papillari (Fig. 1). Non sorprende quindi che esso possa presentare un ampio spettro di normalità anatomica, come ad esempio una morfologia diversa dell'annulus mitralico o una

distribuzione diversa sui lembi mitralici delle corde tendinee. In ogni caso l'integrità funzionale di tutte le sue componenti è necessaria al fine di consentire ai lembi valvolari di aprirsi e chiudersi in tempi appropriati del ciclo cardiaco ed impedire un'insufficienza valvolare.⁷ Il mancato funziona-

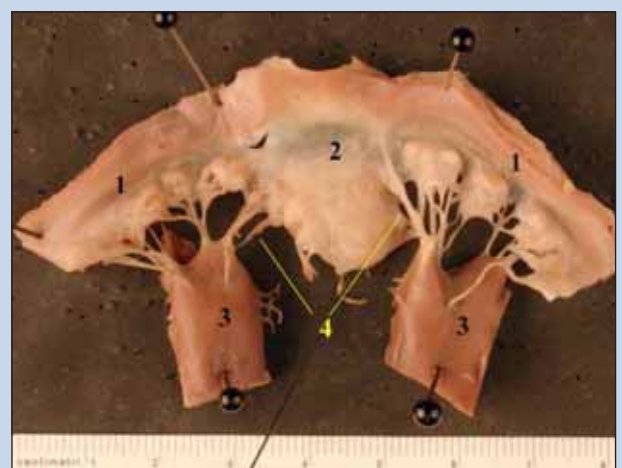


FIGURA 1 - Apparato mitralico isolato dal cuore e disteso. Il lembo posteriore è stato sezionato a metà. 1, lembo posteriore; 2, lembo anteriore; 3, muscoli papillari; 4, corde tendinee.

mento di una qualsiasi delle strutture che compongono l'apparato mitralico può determinare un'insufficienza valvolare. Di conseguenza, sebbene il termine insufficienza mitralica (IM) sia comunemente utilizzato come sinonimo per descrivere la CDVD, esso è scorretto, in quanto essa potrebbe essere determinata da altre cause quali ad esempio, la dilatazione secondaria ad ipertrofia eccentrica dell'annulus, al malfunzionamento dei muscoli papillari, o a displasia dei lembi valvolari.

Lo scopo di questo articolo è quello di riassumere la fisiopatologia, la storia naturale e la terapia della CDVD nel cane.

FISIOPATOLOGIA

L'evento iniziale della CDVD è rappresentato dal prolasso di uno o di entrambi i lembi valvolari mitralici. In medicina umana il prolasso mitralico è stato riconosciuto da tempo come elemento iniziale per lo sviluppo di IM cronica,^{8,9} mentre in medicina veterinaria ciò è avvenuto solo in tempi relativamente recenti.^{10,11} Sebbene nella pratica clinica veterinaria la diagnosi di prolasso mitralico sia posta nel momento in cui si evidenzia la presenza del tipico soffio, deve essere sottolineato che il prolasso valvolare inizialmente non è associato a IM, che rappresenta invece un evento tardivo nel corso della malattia.^{6,10,12} Il primo elemento di diagnosi clinica dovrebbe quindi essere rappresentato dalla presenza di un click mesosistolico. Questo, tuttavia, spesso non è riconosciuto nella pratica clinica, poiché si tratta di un suono cardiaco transitorio, la cui presenza è associata a differenti condizioni di precarico ventricolare. La presenza di una lieve IM è in genere ben tollerata dai cani colpiti e non determina nessuna risposta compensatoria da parte del sistema cardiovascolare, in quanto la gittata cardiaca è mantenuta e la minima quota di sangue che rigurgita in atrio sinistro è ben tollerata da quest'ultimo.¹ Con la progressione delle lesioni valvolari e il conseguente aumento della quota di rigurgito nell'atrio sinistro la gittata cardiaca diminuisce con conseguente risposta compensatoria da parte dell'organismo rappresentata dall'attivazione neuroendocrina e dalla risposta ipertrofica a carico del muscolo cardiaco.

L'attivazione neuroendocrina include l'attivazione del sistema nervoso simpatico, del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA), delle endoteline, il rilascio di vasopressina e dei peptidi natriuretici. Recentemente ha inoltre suscitato molto interesse la constatazione che lo scompenso cardiaco sia associato ad una risposta infiammatoria cronica con liberazione di citochine.¹³ Se da un lato vi sono pochi dubbi che i cani con CDVD e segni clinici di insufficienza cardiaca presentino un'attivazione di questi sistemi, dall'altro non è chiaro il momento nel corso della storia naturale della malattia in cui questa attivazione avvenga.^{2,14-17} Poiché i sistemi più studiati in corso di CDVD al momento sono rappresentati dall'attivazione del sistema nervoso simpatico, dal SRAA e i peptidi natriuretici, la discussione si limiterà a questi.

In linea teorica la riduzione della gittata cardiaca conseguente a IM significativa dovrebbe essere associata ad un rapido aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico. L'aumentato rilascio di catecolamine infatti, attraverso l'aumento della frequenza cardiaca e all'azione inotropo positiva, consente di ristabilire in modo rapido la gittata cardiaca.

L'attivazione cronica del sistema nervoso simpatico determina tuttavia un aumento del consumo di ossigeno, vasocostrizione periferica e, di conseguenza, un aumento del lavoro cardiaco. Livelli plasmatici di catecolamine cronicamente elevati sono associati ad una prognosi infausta nell'uomo.¹⁸ Uno studio condotto su cani con CDVD ha evidenziato che i livelli di norepinefrina circolanti erano correlati con la gravità dello scompenso cardiaco sottostante, tuttavia questo studio non fornisce dati per quanto concerne il valore prognostico legato a questo riscontro.¹⁹ Recentemente il nostro gruppo ha confermato questa osservazione. Un aumento significativo della norepinefrina è stato riscontrato in cani sintomatici affetti da CDVD rispetto ad un gruppo di controllo di soggetti sani, ma tale differenza non è stata osservata in cani asintomatici (dati personali non pubblicati). Ad ulteriore supporto che l'attivazione simpatica avviene solo negli stadi più avanzati della malattia è il riscontro che molti soggetti affetti da CDVD dimostrano un aumento significativo della frequenza cardiaca solo tardivamente.^{20,21}

La riduzione della gittata cardiaca a livello della regione juxtaglomerulare renale determina il rilascio di renina, la quale a livello epatico determina la trasformazione dell'angiotensinogeno in angiotensina I. Quest'ultima a livello polmonare viene trasformata in angiotensina II (A II), che rappresenta la forma biologicamente più attiva. È importante ricordare che la produzione di A II può seguire altre vie tra cui nel cane la più importante sembra essere quella chimasica.²² Come nel caso dell'attivazione del sistema simpatico, se da un lato l'attivazione acuta del SRAA consente di ripristinare la normale portata cardiaca, dall'altro l'attivazione cronica contribuisce alla progressione della malattia in quanto determina un aumento del pre e del post-carico ventricolare e favorisce il rimodellamento cardiaco.^{23,24} Sebbene alcuni studi abbiano dimostrato una possibile attivazione precoce del SRAA in corso di CDVD,^{16,25,26} altri lavori suggeriscono che esso, in modo analogo a quanto succede per il sistema nervoso simpatico, sia attivato in fasi più avanzate della malattia.^{26,27} Tale dato è ulteriormente supportato dal fatto che la terapia con farmaci inibitori dell'enzima di conversione (ACE-i) in fasi precoci della malattia non abbia dimostrato un significativo effetto nel ritardare la comparsa dei segni di insufficienza cardiaca.^{15,28} In un gruppo di cani asintomatici affetti da CDVD, abbiamo evidenziato la presenza di un'ampia variabilità dei valori di A II (dati personali non pubblicati). Questa osservazione, in accordo con i diversi risultati riportati dalla letteratura, confermerebbe da un lato come l'attivazione del SRAA avvenga in fasi più avanzate della malattia e, dall'altro, che essa non necessariamente è associata alla presenza di segni clinici. È possibile che in futuro la misurazione dell'A II possa servire da guida per l'inizio della terapia.

La dilatazione atriale conseguente all'aumento della quota di rigurgito mitralico tipica della progressione della CDVD, determina il rilascio del fattore natriuretico atriale (ANP), mentre l'ipertrofia eccentrica ventricolare sinistra associata al progressivo sovraccarico di volume determina il rilascio del fattore natriuretico cerebrale (BNP).^{14,29,30} L'azione dei peptidi natriuretici è quella di promuovere la diuresi attraverso l'aumento dell'escrezione del sodio. Da un punto di vista fisiopatologico ANP e BNP agiscono in modo da bilanciare l'aumentata attività del sistema simpatico e del SRAA.³¹ Nelle fasi più avanzate dello scompenso cardiaco

tuttavia l'azione dei peptidi natriuretici non è in grado di contrastare efficacemente l'attivazione degli altri meccanismi neuro ormonali che tendono quindi a prevalere. In corso di CDVD il rilascio di ANP sembra essere correlato alle dimensioni atriali.³² La misurazione dei peptidi natriuretici, soprattutto del BNP, nell'uomo è diventata una metodica standard per individuare i pazienti con maggior rischio di progressione della malattia cardiovascolare e per la valutazione della terapia.³³ Tale constatazione ha determinato un forte interesse anche in medicina veterinaria. Tuttavia, al momento mancano dati di certezza sull'utilità della misurazione routinaria di questi peptidi per individuare i cani con prognosi peggiore o per monitorare la terapia. Uno studio recente ha dimostrato che la misurazione ripetuta dei livelli plasmatici di ANP e BNP è correlata all'aumento dell'area del rigurgito mitralico. Tuttavia questo lavoro non ha dimostrato che valori elevati di ANP o di BNP possano predire la progressione clinica della malattia.³⁴ Un altro studio recente ha evidenziato che valori di BNP inferiori a 800 pmol/L individuano con accuratezza i soggetti con CDVD non scompensati, mentre valori superiori a 1725 pmol/L individuano i soggetti con insufficienza cardiaca. L'esistenza di un'ampia zona di incertezza tra questi valori limita comunque al momento l'utilizzo di questo test.³⁵

Il ventricolo sinistro compensa la diminuita gittata cardiaca conseguente al progressivo aumento della quota di rigurgito, sviluppando un'ipertrofia di tipo eccentrico. Tale ipertrofia in accordo con la legge di Frank-Starling è associata ad un aumento della forza di contrazione.³⁶ Deve essere ricordato che il post carico ventricolare in corso di CDVD è diminuito poiché una parte rilevante del volume ventricolare è espulso nelle prime fasi della sistole (protosistole) nell'atrio sinistro, che è una camera a bassa pressione. Entrambi questi fattori, insieme al possibile aumento della stimolazione catecolaminica, determinano l'ipercinesia ventricolare sinistra generalmente osservata con l'esame ecocardiografico. Tale ipercinesia rende difficile la valutazione della funzione sistolica nei cani affetti da CDVD, i quali possono proprio in virtù dei meccanismi sopracitati, presentare una disfunzione sistolica pur in presenza di valori di frazione di accorciamento e di eiezione nella norma o superiori. Recentemente il nostro gruppo ha evidenziato come cani con CDVD e moderato scompenso cardiaco, presentassero una diminuita funzione sistolica, e questo appare particolarmente evidente nei soggetti di grossa taglia.^{37,38} Infatti, se da un lato il diminuito post-carico ventricolare sinistro consente al ventricolo di sopportare sovraccarichi di volume relativamente importanti senza aumentare in modo significativo il lavoro cardiaco, dall'altro esso rappresenta uno stimolo relativamente debole per lo sviluppo dell'ipertrofia parietale compensatoria necessaria per mantenere una normale tensione diastolica parietale.³⁹ L'aumento della tensione parietale diastolica, potrebbe dunque rappresentare uno degli elementi che contribuisce allo sviluppo della disfunzione sistolica nei cani affetti da CDVD.^{40,41}

EPIDEMIOLOGIA, STORIA NATURALE E PROGNOSI

Sebbene la CDVD rappresenti circa il 75% di tutte le patologie cardiovascolari del cane¹, gli studi che descrivono la

sua storia naturale sono relativamente scarsi, e nella maggior parte dei casi si riferiscono a razze specifiche.⁴²⁻⁴⁴ La malattia può colpire soggetti di tutte le razze, ma è diagnosticata più frequentemente in soggetti di piccola taglia.^{1,2} Tra le razze di grossa taglia che più appaiono colpite il Pastore tedesco è la più rappresentata.³⁷ La prevalenza della CDVD è correlata all'età e alla razza. In alcune razze, quali ad esempio il Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) tutti i soggetti con età superiore ai 10 anni sono virtualmente affetti.^{43,44}

La CDVD è in genere caratterizzata da una lenta progressione di solito della durata di anni.³ È importante sottolineare che molti soggetti affetti da lesioni minime dell'apparato valvolare possono restare stabili per anni, e che molti di questi cani non sviluppano sintomi di scompenso cardiaco nel corso della loro vita. In un'indagine condotta su un'ampia popolazione di cani affetti da CDVD a diversi stadi di insufficienza cardiaca, noi abbiamo evidenziato come circa il 70% dei cani asintomatici con CDVD sia vivo a 80 mesi dal momento della diagnosi della malattia (Fig. 2), suggerendo che la CDVD possa essere considerata una patologia relativamente benigna.⁴² Tuttavia, una volta che i cani affetti presentano i segni di scompenso cardiaco il tempo mediano di sopravvivenza si riduce a 28 mesi per i cani con insufficienza cardiaca moderata (classe 2 ISACHC) e 9 mesi per quelli in scompenso avanzato (classe 3 ISACHC).⁴²

Diversi sono i fattori di rischio che sono stati associati ad una maggiore probabilità di progressione della malattia o di decesso dei soggetti affetti. Tra questi troviamo l'età, la razza, l'intensità del soffio cardiaco, la gravità del prolasso valvolare, la gravità dell'IM e la gravità dell'ingrandimento atriale. In uno studio condotto su 190 Bassotti tedeschi l'età e il sesso maschile sono stati associati ad una più rapida progressione della patologia.⁴³ Tuttavia, questo dato non è stato confermato dall'analisi multivariata condotta nel nostro studio.⁴² Per quanto concerne la razza diversi studi hanno evidenziato come alcune razze siano a maggior rischio di sviluppare insufficienza cardiaca a causa della CDVD. Tra queste ritroviamo il CKCS e il Bassotto.^{43,44} Deve comunque essere sottolineato che anche all'interno della stessa razza esistono delle differenze probabilmente legate alle linee genetiche. Un'analisi comparativa condotta su CKCS in Australia, USA, Inghilterra e in Svezia ha infatti evidenziato come i soggetti australiani presentassero l'insorgenza di un soffio cardiaco più tardivamente rispetto ai cani delle altre nazioni.⁴⁵ L'intensità del soffio cardiaco è stata correlata alla gravità della malattia in un gruppo di CKCS.⁴⁶ Tuttavia, l'analisi dei dati di un altro studio non ha riscontrato un'associazione tra l'intensità del soffio e una prognosi peggiore.⁴² Questa discrepanza può essere spiegata dal fatto che quest'ultimo includeva soggetti di razze diverse, con diverse conformazioni toraciche, con aritmie e stadi di insufficienza cardiaca diversa. La gravità del prolasso mitralico e del rigurgito mitralico valutati ecocardiograficamente, sono stati individuati come fattori di rischio sia nel CKCS sia nel Bassotto,⁴⁷⁻⁴⁹ ma mancano dati in altre razze. Nell'ambito del nostro studio, l'ingrandimento atriale sinistro si è dimostrato essere l'unica variabile indipendente, tra le 16 studiate, associata ad un aumentato rischio di morte per causa cardiaca (Fig. 3). I cani con rapporto atrio sinistro aorta > 1,7 hanno 2,1 volte il rischio di morte rispetto ai soggetti con atrio sinistro normale.⁴² Anche nello studio QUEST il rapporto atrio sinistro aorta

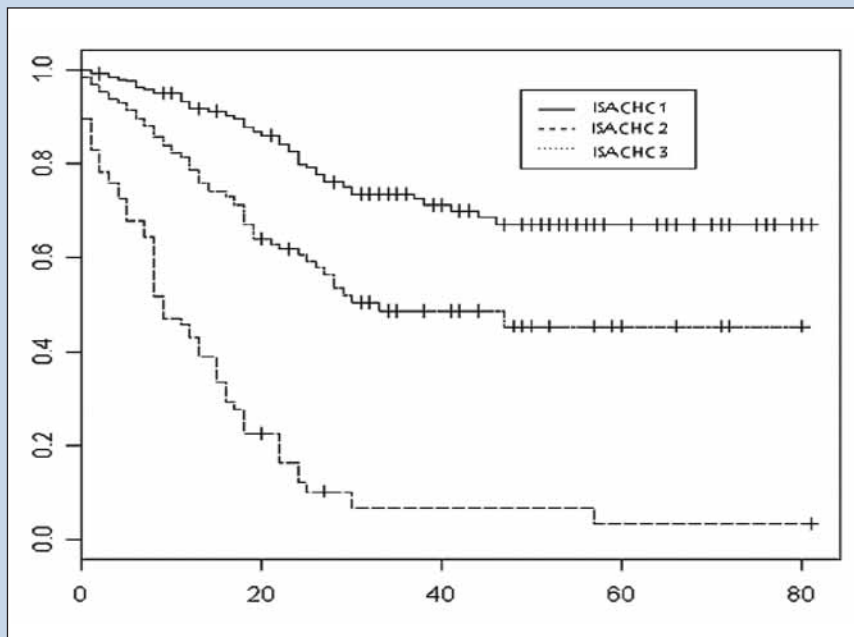


FIGURA 2 - Curve di mortalità per cause cardiovascolari in una popolazione di 558 cani affetti da malattia degenerative cronica mitralica. I cani sono stati divisi in base alla classe di insufficienza cardiac in base alla classificazione ISACHC. Circa il 70% dei cani asintomatici (classe ISACHC 1) sono ancora vivi alla fine dello studio (80 mesi). Il tempo mediano di sopravvivenza nei cani in classe 1 è significativamente maggiore di quelli in classe 2 e 3. Il tempo mediano di sopravvivenza dei cani in classe 2 è significativamente maggiore di quello dei cani in classe 3. Da Borgarelli et al. "Survival characteristic and prognostic variables in canine mitral regurgitation attributable to myxomatous valve degeneration". *J Vet. Int Med*, 2008, 22: 120-128.

si è dimostrato uno dei fattori di rischio indipendenti.⁵⁰

TERAPIA

La CDVD è una malattia con un'elevata prevalenza nell'ambito della popolazione geriatrica canina ed è quindi logico che negli anni passati vi sia stato molto interesse a studiare i possibili effetti di una terapia precoce al fine di ritardare la progressione della malattia. Come sottolineato in precedenza, non deve però essere dimenticato che la fase asintomatica della CDVD nel cane può essere molto lunga e che solo il 30-40% della popolazione affetta evolve in una fase di scompenso cardiaco.^{4,42} Di conseguenza da un punto di vista terapeutico il maggior problema è rappresentato dalla capacità di individuare quei soggetti a rischio di sviluppare scompenso cardiaco e dalla scelta del momento in cui iniziare la terapia.

Il cane asintomatico

Dopo la pubblicazione dei risultati degli studi multicentrici che evidenziavano gli effetti positivi degli ACE-i nel trattamento dello scompenso cardiaco del cane,⁵¹⁻⁵³ diversi gruppi di ricerca hanno valutato l'efficacia di questo gruppo di farmaci nel rallentare la progressione della malattia.^{15,28,54} Va sottolineato che le popolazioni studiate in questi lavori differiscono tra loro e, considerando che la razza rappresenta un possibile fattore di rischio^{44,45}, l'analisi dei risultati non può prescindere da questa considerazione preliminare. Kvart et al. in uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco condotto su 229 CKCS, hanno dimostrato che la somministrazione di enalapril al dosaggio di 0,25-0,5 mg/kg die, non è in grado di ritardare la comparsa dello scompenso cardiaco. Tale osservazione era confermata anche per i cani che presentavano cardiomegalia e, di conseguenza, uno stadio più avanzato di malattia al momento del-

l'inclusione nello studio.¹⁵ Questo studio, secondo alcuni autori, presentava dei limiti in quanto limitato ad una sola razza e perché utilizzava un dosaggio di enalapril relativamente basso. Tuttavia, un'indagine più recente condotta da Atkins et al. su 124 cani asintomatici di razze diverse trattati con enalapril 0,5 mg/kg die, ha sostanzialmente confermato i risultati dello studio precedente. Questo lavoro ha però anche evidenziato che il trattamento con enalapril può avere un modesto effetto sulla sopravvivenza quando si considerino i diversi end-points dello studio, quali la mortalità per qualsiasi causa e il numero di giorni nello studio in cui i cani inclusi sono rimasti asintomatici, come un'unica variabile.²⁸ L'associazione di diversi end-points e l'utilizzo di test ad una coda sono però criticabili dal punto di vista dell'analisi statistica, poiché aumentano in modo significativo la possibilità di dimostrare una differenza tra i gruppi di trattamento. Infine Pouchelon et al., in uno studio retrospettivo condotto su 141 cani asintomatici ma con insufficienza mitralica moderata o grave, hanno evidenziato che il trattamento con benazepril al dosaggio di 0,3 mg/kg die potrebbe avere un modesto effetto sulla sopravvivenza dei cani trattati. Tali effetti, tuttavia, non sono stati confermati in una sottoanalisi eseguita sui CKCS e sui King Charles Spaniels. Anche questo lavoro ha comunque alcune importanti limitazioni ed i suoi risultati debbono essere interpretati con cautela. Innanzitutto, esso è uno studio retrospettivo non in cieco, e secondariamente la relativa elevata percentuale (34%) di cani di razza CKCS e King Charles introduce un possibile importante fattore di confondimento nell'analisi. Sebbene i risultati di questi studi appaiano in parte contrastanti, essi in genere suggeriscono che la terapia precoce con ACE-i non sia in grado di ritardare l'insorgenza della sintomatologia o di prolungare la sopravvivenza nel cane, e non vi è quindi ragione di iniziare la terapia in tutti i cani asintomatici affetti da CDVD. Tuttavia, non può essere dimenticato che il gruppo di soggetti asintomatici affetti da CDVD include pazienti con lesioni valvolari minime senza alcun segno di scompenso, e altri che sebbene non presentino segni di scompenso, evidenziano le-

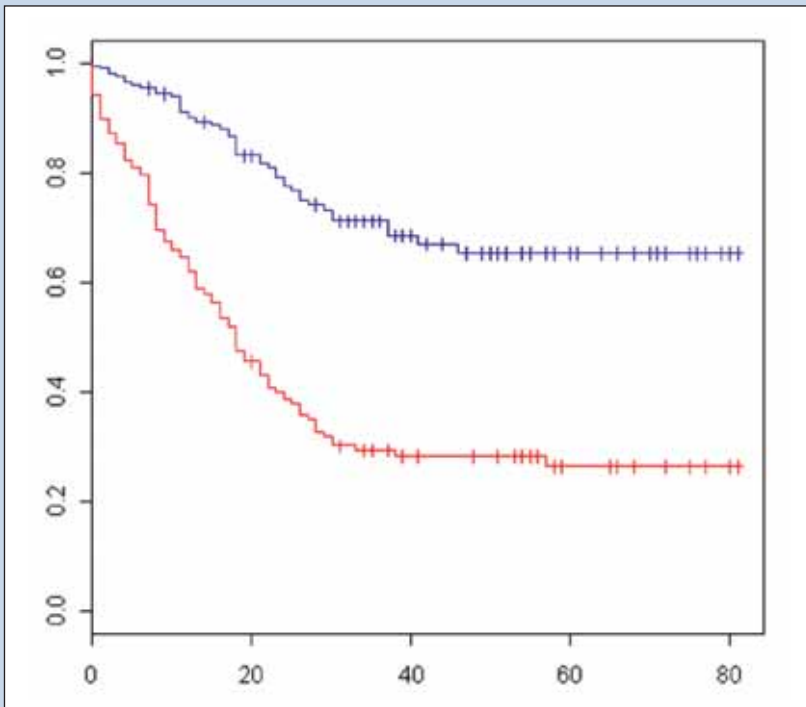


FIGURA 3 - Curve di mortalità per cause cardiovascolari in cani affetti da malattia degenerativa mitralica cronica con rapporto atrio sinistro/aorta > 1,7 (curva rossa) rispetto a soggetti con rapporto < a 1,7 (curva blu). I cani con dilatazione atriale hanno un rischio di mortalità di 2,1 ($p < 0,0001$) volte rispetto a quelli con atrio normale.

sioni più gravi e cardiomegalia evidente. Come discusso nella fisiopatologia, alcuni di questi soggetti presentano un'attivazione del SRAA e del sistema nervoso simpatico e potrebbero quindi beneficiare di un trattamento prima della comparsa della sintomatologia. La decisione se iniziare o meno la terapia dovrà quindi essere basata sulla valutazione clinica e strumentale del singolo cane e non possono essere fornite delle regole generali. Va infine ricordato che tutti gli studi pubblicati fino ad ora hanno posto l'attenzione sul trattamento con gli ACE-i, resta da dimostrare se il trattamento precoce con altri farmaci (ad es. i beta-bloccanti) fornisca gli stessi risultati.

Il cane sintomatico

Se il trattamento dei cani asintomatici affetti da CDVD appare per lo meno controverso, nessun dubbio invece concerne la necessità che i soggetti con insufficienza cardiaca evidente necessitino di una terapia e che questa sia associata ad una migliore qualità di vita e ad una sopravvivenza maggiore. L'analisi dei dati pubblicati sull'efficacia del trattamento nei cani con CDVD in scompenso cardiaco evidenzia in generale che questi possono avere un'ottima qualità di vita e tempi di sopravvivenza relativamente lunghi.^{42,52,53} Lo scompenso cardiaco in questi soggetti non deve quindi essere visto come una condizione terminale, ma piuttosto come una patologia cronica che può essere trattata in modo efficace per periodi di tempo anche lunghi.

Al momento, in base alla mole di dati pubblicati, la terapia dei cani con CDVD e segni clinici di insufficienza cardiaca si dovrebbe basare sull'associazione di furosemide, ACE-i e pimobendan.^{51-53,55,56} Sebbene la furosemide non sia mai stata testata in studi multicentrici è universalmente accettato che il trattamento dei cani con scompenso cardiaco non può prescindere dalla somministrazione di questo far-

maco. È mia opinione che la diagnosi di scompenso cardiaco dovrebbe essere rivista se è possibile sospendere la terapia diuretica in un cane con CDVD. La furosemide diminuisce in maniera acuta il pre-carico ventricolare e risulta essenziale per la risoluzione dell'edema polmonare e dello stato di congestione tipico dei soggetti in insufficienza cardiaca. Inoltre, la somministrazione cronica di furosemide attraverso la riduzione cronica del pre-carico, può contribuire a migliorare la contrattilità per riduzione del rimodellamento ventricolare.⁵⁷ Deve essere ricordato che la terapia con furosemide attiva il SRAA e che quindi essa deve sempre essere associata alla somministrazione di un ACE-i.⁵⁸ Il dosaggio della furosemide deve essere adattato al singolo paziente e dovrebbe essere rappresentato dal dosaggio minimo in grado di mantenere una condizione clinica stabile.

Gli studi COVE, IMPROVE, LIVE e BENCH, hanno evidenziato che il trattamento con enalapril o benazepril, in aggiunta alla terapia standard (furosemide e/o digossina) non solo migliora la qualità della vita, ma è anche associato ad un prolungamento della stessa.^{51-53,55} Questi studi includevano cani con scompenso cardiaco determinato sia da CDVD sia da miocardiopatia dilatativa. Sotto questo aspetto deve essere ricordato che una sub analisi dei dati di questi lavori riferita alle singole patologie ha evidenziato dei risultati contrastanti con quelli ottenuti considerando entrambe le malattie insieme. È possibile che queste differenze siano determinate dal numero relativamente basso di soggetti in ciascun gruppo di trattamento, quando l'analisi è eseguita in modo separato sui cani con CDVD e miocardiopatia dilatativa. È importante ricordare che gli ACE-i dovrebbero essere utilizzati ai massimi dosaggi che si sono dimostrati efficaci negli studi multicentrici.⁵⁹ Sotto questo aspetto è interessante notare che nello studio BENCH il dosaggio di benazepril poteva essere di 1 mg/kg die, che è il doppio del dosaggio massimo con cui il farmaco è etichettato in Italia. Il riscontro di livelli elevati di A II e aldosterone in soggetti trat-

tati cronicamente con un ACE-i e un lavoro sperimentale che ha evidenziato come l'inibizione dell'attività dell'enzima di conversione a 24 ore dalla somministrazione di 5 differenti ACE-i sia relativamente modesta suggeriscono la necessità che questi farmaci siano somministrati due volte al giorno.^{60,61}

Recentemente tre studi multicentrici hanno evidenziato che il pimobendan associato alla furosemide si è dimostrato un farmaco efficace nel migliorare la qualità della vita e nel prolungare la sopravvivenza nei cani affetti da CDVD.^{50,56,62} Il recente studio QUEST ha evidenziato che il trattamento con pimobendan associato a furosemide si è rivelato superiore a quello con benazepril e furosemide per quanto concerne la sopravvivenza in un gruppo di cani con CDVD sintomatica. Questo studio tuttavia non consente di chiarire se l'associazione di un ACE-i al pimobendan possa presentare vantaggi terapeutici verso la terapia con il singolo pimobendan e furosemide.⁶³ È opinione di molti cardiologi, tra cui il sottoscritto, che data la notevole quantità di dati che suggeriscono l'utilità della terapia con ACE-i nei soggetti con insufficienza cardiaca e CDVD, questi pazienti dovrebbero sempre essere trattati con tutti e tre i farmaci. Resta infine da ricordare che il pimobendan deve essere utilizzato in cani con documentata presenza di scompenso cardiaco. Alcuni report recenti hanno infatti evidenziato che l'utilizzo del farmaco in soggetti asintomatici possa essere associato ad effetti collaterali quali inappropriata ipertrofia ventricolare sinistra.⁶⁴

Lo spironolattone è stato recentemente registrato in Europa per l'utilizzo nei cani con CDVD in scompenso cardiaco, anche se al momento non esistono studi pubblicati che ne documentino l'efficacia. Tuttavia il riscontro di elevati livelli di aldosterone non solo in cani con grave scompenso cardiaco, ma anche in soggetti con insufficienza cardiaca lieve (dati personali non pubblicati), suggeriscono che l'utilizzo di questo farmaco in fasi iniziali della malattia possa essere indicato. Il dosaggio utilizzato nello studio per la registrazione del farmaco è stato di 2 mg/kg una volta al giorno. Questo dosaggio si è basato sui dati di farmacocinetica e farmacodinamica dello spironolattone nel cane. Chi scrive utilizza comunemente lo spironolattone a 1-2 mg/kg una o due volte al giorno in base alla valutazione clinica dei singoli soggetti. È interessante ricordare che in medicina umana lo spironolattone ha dimostrato di prolungare la sopravvivenza nei pazienti trattati. Il suo meccanismo d'azione non sarebbe legato alla sua attività diuretica, quanto al blocco dell'attività dell'aldosterone e quindi ad una riduzione della fibrosi miocardica e del rimodellamento cardiaco.⁶⁵

Altre comuni opzioni terapeutiche per il trattamento dei cani con CDVD e scompenso cardiaco includono la digossina e l'amlodipina. Non esistono al momento studi pubblicati sull'utilità di questi farmaci. La digossina è in genere utilizzata nei cani con CDVD e aritmie sopraventricolari o fibrillazione atriale. In questi soggetti è infatti spesso anche presente una concomitante disfunzione sistolica e l'utilizzo di un farmaco che associa proprietà cronotrope negative e inotrope positive come la digossina può presentare dei vantaggi. Il comune protocollo per l'utilizzo della digossina oggi è di impiegarla a dosaggi bassi (0,005 mg/kg due volte al giorno) e di controllare la digossinemia dopo 1 settimana. Deve essere ricordato che la digossina nei soggetti in ritmo sinusale può indurre fibrillazione atriale per cui il suo uso

deve essere valutato come per gli altri farmaci per ciascun caso singolarmente.⁶⁶ Per quanto concerne l'amlodipina, è mia opinione che il suo utilizzo debba essere riservato in quei soggetti con scompenso cardiaco avanzato e importante quota di rigurgito. Poiché l'amlodipina è un farmaco con azione arterio dilatatrice importante, essa può determinare ipotensione e azotemia pre renale. È quindi importante monitorare i parametri renali e la pressione arteriosa nei pazienti trattati. Il dosaggio suggerito per l'amlodipina per i cani affetti da CDVD varia da 0,2 a 0,5 mg/kg una o due volte al giorno in base alle condizioni cliniche e di pressione.

CONCLUSIONI

Sebbene la CDVD resti la malattia cardiovascolare acquisita più comune nel cane, molti aspetti fisiopatologici restano ancora oscuri. Uno degli interrogativi più importanti da chiarire in futuro è perché solo una percentuale relativamente bassa di soggetti con prolasso e insufficienza valvolare diagnosticata clinicamente progredisca in uno stato di insufficienza cardiaca. Sotto questo aspetto solo la raccolta sistematica dei dati clinici e strumentali dei soggetti affetti e del loro follow-up potrà consentire di identificare i fattori di rischio di progressione della malattia, consentendo quindi di eseguire un trattamento mirato solo in certi animali, o di instaurare dei programmi di controllo per ridurre la prevalenza. Al momento non esistono dati che suggeriscano che la terapia in fase preclinica possa presentare dei vantaggi e non vi è quindi ragione di iniziare una terapia in tutti i soggetti che presentano un soffio mitralico. Tuttavia, non può essere dimenticato che ogni paziente deve essere valutato singolarmente e che è possibile che i pazienti con i fattori di rischio più elevati, quali ad esempio la dilatazione atriale sinistra, possano beneficiare di un trattamento prima della comparsa della sintomatologia.

Bibliografia

- Haggstrom J, Kwart C, Pedersen HD. Acquired valvular heart disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. Textbook of Veterinary Internal Medicine, 6th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2005:1022-1039.
- Sisson D, Kwart C, Darke P. Acquired valvular heart disease in dogs and cats. In: Fox PR, Sisson D, Moise NS, eds. Textbook of canine and feline cardiology, 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders company; 1999:536-565.
- Haggstrom J, Duelund Pedersen H, Kwart C. New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2004; 34:1209-1226, vii-viii.
- Das KM, Tashjian RJ. Chronic mitral valve disease in the dog. Vet Med Small Anim Clin 1965; 60:1209-1216.
- Pensing RR. Comparative aspects of mitral valve disease in dogs. Ann N Y Acad Sci 1965; 118:525-534.
- Pedersen HD, Haggstrom J. Mitral valve prolapse in the dog: a model of mitral valve prolapse in man. Cardiovasc Res 2000; 47:234-243.
- Perloff JK, Roberts WC. The mitral valve apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation. Circulation 1972; 46:227-239.
- Vander Veer JB. Mitral insufficiency: historical and clinical aspects. Am J Cardiol 1958; 2:5-10.
- Read RC, Thal AP, Wendt VE. Symptomatic valvular myxomatous transformation (the floppy valve syndrome). Circulation 1965; 32:897-910.
- Pedersen HD, Kristensen BO, Lorentzen KA, et al. Mitral valve prolapse in 3-year-old healthy Cavalier King Charles Spaniels. An echocardiographic study. Can J Vet Res 1995; 59:294-298.
- Nakayama T, Wakao Y, Nemoto H, et al. Mitral valve protrusion assessed by use of B-mode echocardiography in dogs with mitral regurgitation. Am J Vet Res 1996; 57:791-797.
- Cheng TO. Mitral valve prolapse: an overview. J Cardiol Suppl 1989; 21:3-20.

13. El-Menyar AA. Cytokines and myocardial dysfunction: state of the art. *J Card Fail* 2008; 14:61-74.
14. Sisson D. Neuroendocrine evaluation of cardiac disease. *Vet Clin Small Anim* 2004; 34:1105-1126.
15. Kwart C, Haggstrom J, Pedersen HD, et al. Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. *J Vet Intern Med* 2002; 16:80-88.
16. Fujii Y, Orito K, Muto M, et al. Modulation of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in dogs with chronic mild regurgitation through the mitral valve. *Am J Vet Res* 2007; 68:1045-1050.
17. Lefebvre HP, Brown SA, Chetboul V, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in veterinary medicine. *Curr Pharm Des* 2007; 13:1347-1361.
18. Cohn JN, Rector TS. Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am J Cardiol* 1988; 62:25A-30A.
19. Ware WA, Lund DD, Subieta AR, et al. Sympathetic activation in dogs with congestive heart failure caused by chronic mitral valve disease and dilated cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 1990; 197:1475-1481.
20. Lord P, Eriksson A, Haggstrom J, et al. Increased pulmonary transit times in asymptomatic dogs with mitral regurgitation. *J Vet Intern Med* 2003; 17:824-829.
21. Haggstrom J, Hamlin RL, Hansson K, et al. Heart rate variability in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles spaniels. *J Small Anim Pract* 1996; 37:69-75.
22. Stewart JA, Jr., Wei CC, Brower GL, et al. Cardiac mast cell- and chymase-mediated matrix metalloproteinase activity and left ventricular remodeling in mitral regurgitation in the dog. *J Mol Cell Cardiol* 2003; 35:311-319.
23. Yamakawa H, Imamura T, Matsuo T, et al. Diastolic wall stress and ANG II in cardiac hypertrophy and gene expression induced by volume overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279:H2939-2946.
24. Stowasser M. New perspective on the role of aldosterone excess in cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28:783-791.
25. Pedersen HD. Effects of mild mitral valve insufficiency, sodium intake, and place of blood sampling on the renin-angiotensin system in dogs. *Acta Vet Scand* 1996; 37:109-118.
26. Dell'Italia LJ. The renin-angiotensin system in mitral regurgitation: a typical example of tissue activation. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4:97-103.
27. Dell'Italia LJ, Meng QC, Balcells E, et al. Increased ACE and chymase-like activity in cardiac tissue of dogs with chronic mitral regurgitation. *Am J Physiol* 1995; 269:H2065-2073.
28. Atkins CE, Keene BW, Brown WA, et al. Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency. *J Am Vet Med Assoc* 2007; 231:1061-1069.
29. Goetz KL, Wang BC, Bie P, et al. Natriuresis during atrial distension and a concurrent decline in plasma atriopeptin. *Am J Physiol* 1988; 255:R259-267.
30. Boswood A, Dukes-McEwan J, Loureiro J, et al. The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease. *J Small Anim Pract* 2008; 49:26-32.
31. Martinez-Rumayor A, Richards M, Burnett JC, et al. Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol* 2008; 101:3-8.
32. Haggstrom J, Hansson K, Karlberg BE, et al. Plasma concentration of atrial natriuretic peptide in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles Spaniels. *Am J Vet Res* 1994; 55:698-703.
33. Campbell DJ. Can measurement of B-type natriuretic peptide levels improve cardiovascular disease prevention? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35:442-446.
34. Tarnow I, Olsen LH, Kwart C, et al. Predictive value of natriuretic peptides in dogs with mitral valve disease. *Vet J* 2008.
35. Oyama MA, Fox PR, Rush JE, et al. Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *J Am Vet Med Assoc* 2008; 232:1496-1503.
36. Komamura K, Shannon RP, Ihara T, et al. Exhaustion of Frank-Starling mechanism in conscious dogs with heart failure. *Am J Physiol* 1993; 265:H119-131.
37. Borgarelli M, Zini E, D'Agnolo G, et al. Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. *J Vet Cardiol* 2004; 6:25-31.
38. Borgarelli M, Tarducci A, Zanatta R, et al. Decreased systolic function and inadequate hypertrophy in large and small breed dogs with chronic mitral valve insufficiency. *J Vet Intern Med* 2007; 21:61-67.
39. Matsuo T, Carabello BA, Nagatomo Y, et al. Mechanisms of cardiac hypertrophy in canine volume overload. *Am J Physiol* 1998; 275:H65-74.
40. Urabe Y, Mann DL, Kent RL, et al. Cellular and ventricular contractile dysfunction in experimental canine mitral regurgitation. *Circ Res* 1992; 70:131-147.
41. Carabello BA, Zile MR, Tanaka R, et al. Left ventricular hypertrophy due to volume overload versus pressure overload. *Am J Physiol* 1992; 263:H1137-1144.
42. Borgarelli M, Savarino P, Crosara S, et al. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *J Vet Intern Med* 2008; 22:120-128.
43. Olsen LH, Fredholm M, Pedersen HD. Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapse in Dachshunds. *J Vet Intern Med* 1999; 13:448-456.
44. Haggstrom J, Hansson K, Kwart C, et al. Chronic valvular disease in the Cavalier King Charles Spaniels in Sweden. *Vet Rec* 1992; 131:549-553.
45. Haggstrom J. Chronic valvular disease in Cavalier King Charles Spaniels: epidemiology, inheritance and pathophysiology. In: *Department of Physiology. Uppsala: Swedish University of Agricultural Sciences; 1996.*
46. Haggstrom J, Kwart C, Hansson K. Heart sounds and murmurs: changes related to severity of chronic valvular disease in the Cavalier King Charles Spaniel. *J Vet Intern Med* 1995; 9:75-85.
47. Pedersen HD, Lorentzen KA, Kristensen BO. Echocardiographic mitral valve prolapse in Cavalier King Charles Spaniels: epidemiology and prognostic significance for regurgitation. *Vet Rec* 1999; 144:315-320.
48. Olsen LH, Martinussen T, Pedersen HD. Early echocardiographic predictors of myxomatous mitral valve disease in dachshunds. *Vet Rec* 2003; 152:293-297.
49. Pedersen HD, Kristensen B, Norby B, et al. Echocardiographic study of mitral valve prolapse in dachshunds. *Zentralbl Veterinarmed A* 1996; 43:103-110.
50. Haggstrom J, Boswood A, O'Grady M, et al. Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. *J Vet Intern Med* 2008; 22:1124-1135.
51. Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the Cooperative Veterinary Enalapril Study Group. *The COVE Study Group. J Vet Intern Med* 1995; 9:243-252.
52. Ettinger SJ, Benitz AM, Ericsson GF, et al. Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. *The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. J Am Vet Med Assoc* 1998; 213:1573-1577.
53. The-BENCH-group. The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial. *J Vet Cardiol* 1999; 1:7-18.
54. Pouchelon JL, Jamet N, Gouni V, et al. Effect of benazepril on survival and cardiac events in dogs with asymptomatic mitral valve disease: a retrospective study of 141 cases. *J Vet Intern Med* 2008; 22:905-914.
55. Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the Invasive Multicenter Prospective Veterinary Evaluation of Enalapril study. *The IMPROVE Study Group. J Vet Intern Med* 1995; 9:234-242.
56. Lombard CW, Jons O, Bussadori C. Clinical efficacy of pimobendan versus benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006; 42:249-261.
57. Weber KT. Furosemide in the long-term management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1308-1310.
58. Faggiano P, Opasich C, Tavazzi L, et al. Prescription patterns of diuretics in chronic heart failure: a contemporary background as a clue to their role in treatment. *J Card Fail* 2003; 9:210-218.
59. Furberg CD, Bertram P. Are all angiotensin-converting enzyme inhibitors interchangeable? *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1456-1460.
60. Hamlin RL, Nakayama T. Comparison of some pharmacokinetic parameters of 5 angiotensin-converting enzyme inhibitors in normal dogs. *J Vet Intern Med* 1998; 12:93-95.
61. Haggstrom J, Hansson K, Kwart C, et al. Effects of naturally acquired decompensated mitral valve regurgitation on the renin-angiotensin-aldosterone system and atrial natriuretic peptide concentration in dogs. *Am J Vet Res* 1997; 58:77-82.
62. Smith PJ, French AT, Van Israel N, et al. Efficacy and safety of pimobendan in canine heart failure caused by myxomatous mitral valve disease. *J Small Anim Pract* 2005; 46:121-130.
63. Oyama MA. A QUEST begin. *J Vet Intern Med* 2008; 22:1076-1078.
64. Chetboul V, Lefebvre HP, Sampedrano CC, et al. Comparative adverse cardiac effects of pimobendan and benazepril monotherapy in dogs with mild degenerative mitral valve disease: a prospective, controlled, blinded, and randomized study. *J Vet Intern Med* 2007; 21:742-753.
65. Pitt B, Zannad F, Remme W, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med* 1999; 341:709-717.
66. Aronow S. Etiology, Pathophysiology, and treatment of atrial fibrillation. *Cardiol Rev* 2008; 16:181-187.