La cardiomiopatia ipertrofica ereditaria nel gatto Maine Coon

letteratura considerata fino al 2026

© 2026 Andrea Amaroli. Tutti i diritti riservati.

1. Introduzione: una malattia condivisa fra uomo e gatto

La cardiomiopatia ipertrofica (*hypertrophic cardiomyopathy*, HCM) è la più comune malattia cardiaca ereditaria dell'uomo e, insieme, la più comune malattia cardiaca del gatto domestico. **È definita da un aumento dello spessore della parete ventricolare sinistra non spiegabile da condizioni di sovraccarico — ipertensione arteriosa, stenosi aortica, ipertiroidismo — e si accompagna a disfunzione diastolica, fibrosi interstiziale, disorganizzazione delle fibre miocardiche e anomalie del microcircolo intramurale**.

Nell'uomo la prevalenza è classicamente stimata intorno a 1 caso su 500 individui, con stime più recenti che, includendo le forme genotipo-positive non ancora fenotipicamente espresse, si avvicinano a 1 su 200 (Maron e Maron, 2013; Ommen et al., 2024). Sono state descritte oltre un migliaio di varianti in più di una decina di geni sarcomerici; i due geni più frequentemente coinvolti sono *MYH7*, che codifica la catena pesante della β-miosina, e *MYBPC3*, che codifica la proteina C legante la miosina cardiaca (cMyBP-C), proteina con funzione sia strutturale sia regolatoria (Kittleson et al., 2015).

Il parallelismo con il gatto non è una curiosità zoologica: è la ragione per cui questa malattia ha ricevuto, negli ultimi due decenni, un'attenzione evidente rispetto ad altre cardiopatie feline. Il gatto sviluppa spontaneamente una malattia che, per meccanismo molecolare, istopatologia, distribuzione dell'ipertrofia, comparsa di ostruzione dinamica del tratto di efflusso ventricolare sinistro e modalità di morte, è sostanzialmente la stessa malattia dell'uomo (Freeman et al., 2017; Kittleson e Côté, 2021b). Nel 1999 Kittleson e collaboratori dimostrarono, in una colonia di Maine Coon, la trasmissione autosomica dominante a penetranza variabile, stabilendo per la prima volta l'esistenza di un modello spontaneo di HCM familiare in una specie di grossa taglia (Kittleson et al., 1999). Sei anni più tardi lo stesso gruppo identificò nella razza la variante *MYBPC3* c.91G>C, che comporta la sostituzione di un'alanina con una prolina in posizione 31 della proteina (A31P), nel dominio N-terminale C0 (Meurs et al., 2005).

Da quel momento il Maine Coon è diventato il paradigma della cardiomiopatia ipertrofica ereditaria del gatto — e, allo stesso tempo, il banco di prova di tutte le difficoltà che la genetica veterinaria incontra quando un test di laboratorio viene trasferito dalle mani del ricercatore a quelle dell'allevatore.

2. Che cosa intendiamo oggi per HCM: fenotipo, definizione, stadiazione

Il cambiamento concettuale più importante degli ultimi anni non riguarda la genetica ma il modo di classificare la malattia. Lo *statement* di consenso dell'American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) del 2020 ha abbandonato la classificazione basata sulla presunta etiologia e ne ha adottata una basata sulla struttura e sulla funzione, cioè sul fenotipo, introducendo al contempo un sistema di stadiazione clinica (Luis Fuentes et al., 2020; Kittleson e Côté, 2021a).

La scelta è meno burocratica di quanto sembri. Nella pratica, **di fronte a un ventricolo sinistro ipertrofico, non sappiamo quasi mai, al momento della visita, se stiamo osservando una malattia**

sarcomerica ereditaria, un'ipertrofia secondaria non riconosciuta o un ispessimento transitorio: possiamo solo descrivere il fenotipo. Si parla quindi di *fenotipo HCM* quando lo spessore della parete ventricolare sinistra in diastole è ≥ 6 mm in almeno un punto, misurato in modo affidabile e dopo avere escluso le cause secondarie; valori fra 5,5 e 5,9 mm sono considerati equivoci.

La stadiazione distingue cinque situazioni, riassunte nella figura seguente.

La stadiazione ACVIM separa i gatti subclinici a basso rischio da quelli a rischio elevato

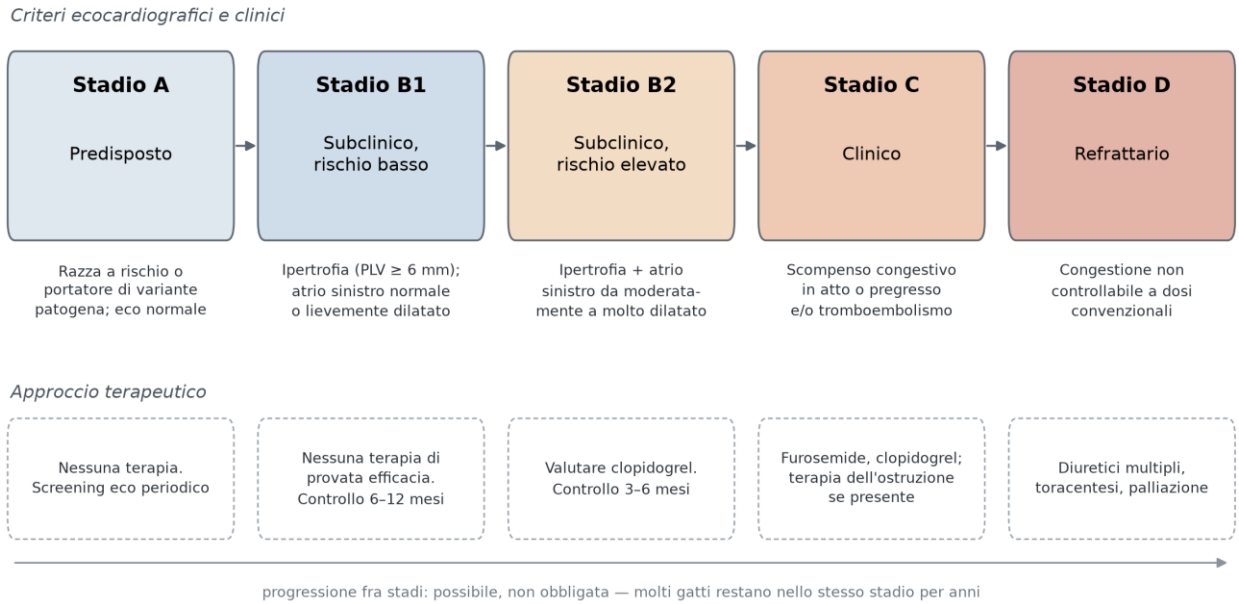


Tabella 1 — Stadiazione ACVIM della cardiomiopatia felina (Luis Fuentes et al., 2020)

Stadio	Definizione	Esempio tipico nel Maine Coon
A	Gatto a rischio, senza fenotipo rilevabile	Soggetto di razza predisposta, o portatore di variante patogena, con ecocardiogramma normale
B1	Cardiomiopatia subclinica a basso rischio di complicanze	Ipertrofia presente, atrio sinistro normale o solo lievemente dilatato
B2	Cardiomiopatia subclinica a rischio elevato	Ipertrofia con dilatazione atriale sinistra da moderata a grave, eventualmente con rallentamento del flusso atriale o trombo
C	Segni clinici in atto o pregressi	Scompenso cardiaco congestivo, tromboembolismo arterioso

Stadio	Definizione	Esempio tipico nel Maine Coon
D	Scompenso refrattario	Congestione non controllabile con dosi convenzionali di diuretico

Questa griglia ha due conseguenze dirette per chi si occupa di Maine Coon. La prima: un gatto portatore di A31P con cuore ecocardiograficamente normale non è un gatto malato, è in stadio A e va gestito come tale. La seconda: la distinzione fra B1 e B2 è il vero discrimine prognostico e terapeutico, e si basa sull'atrio sinistro più che sullo spessore parietale — un dato che ha spostato l'attenzione dell'ecografista dal setto all'atrio.

Alla descrizione del fenotipo si aggiungono i qualificatori funzionali: presenza di **ostruzione dinamica del tratto di efflusso** (nel gatto quasi sempre dovuta al movimento sistolico anteriore della valvola mitrale, SAM), distribuzione dell'ipertrofia, presenza di segmenti miocardici assottigliati e ipocinetici — espressione di fibrosi e infarto microvascolare, associati a prognosi peggiore (Novo Matos et al., 2023a) — e stato del ritmo.

3. Quanto è frequente la HCM

Lo studio di riferimento sulla popolazione generale è il *CatScan*: 780 gatti adulti senza pedigree apparentemente sani, esaminati in due centri di adozione mediante ecocardiografia, dopo l'esclusione di ipertesi e ipertiroidei. La prevalenza del fenotipo HCM è risultata **14,7 %** (IC 95 % 12,3–17,4), con predisposizione maschile e aumento con l'età e con il punteggio di condizione corporea (Payne et al., 2015). **È un dato che vale la pena tenere a mente ogni volta che si discute della prevalenza dell'HCM nel Maine Coon: circa un gatto adulto senza pedigree su sette nella popolazione generale presenta un fenotipo HCM**.

Nei gatti anziani la quota è più alta: in una popolazione geriatrica il 28,4 % presentava fenotipo HCM (Novo Matos et al., 2023b). Questo dato trova conferma in uno studio su altri gatti non di razza, in cui la prevalenza del fenotipo HCM varia dal 9% al 34%, con una stima comunemente riportata attorno al 15% (Seo et al., 2025).

Per il Maine Coon, le stime storiche oscillano fra il 6 e il 26%, e la ragione dell'oscillazione è quasi tutta metodologica: l'età media al momento dello screening, il valore di cut-off adottato e l'operatore. Nella coorte longitudinale scandinava di 282 Maine Coon, con età mediana alla prima visita di 1,7 anni, il 6,4 % era già affetto; un ulteriore 6,7 % dei 165 rivalutati ha sviluppato la malattia in un follow-up medio di 2,7 anni (Granström et al., 2015). Una popolazione di Maine Coon svedesi asintomatici esaminata in precedenza aveva fornito stime analoghe (Gundler et al., 2008). Un elemento specifico della razza va tenuto presente nell'interpretare qualunque stima: il Maine Coon è un gatto di taglia grande, e le differenze di dimensioni corporee e di profilo metabolico fra soggetti affetti e non affetti sono state indagate direttamente (Freeman et al., 2013). Poiché lo spessore parietale non viene normalizzato per la taglia nella definizione corrente del fenotipo, una soglia fissa di 6 mm si applica a un gatto di 4 kg e a uno di 8 kg allo stesso modo — una semplificazione accettata per convenzione, ma di cui conviene essere consapevoli.

Il messaggio pratico è che qualsiasi prevalenza misurata in giovane età sottostima la prevalenza a vita: la HCM del Maine Coon è una malattia a esordio distribuito lungo tutta la vita adulta, non una malattia congenita.

4. Le basi genetiche

4.1 A31P: dalla scoperta al meccanismo molecolare

La variante *MYBPC3* c.91G>C (A31P) è una sostituzione missenso nel dominio C0 della cMyBP-C, presente solo nell'isoforma cardiaca della proteina e coinvolto nell'interazione con la catena leggera regolatoria della miosina (Meurs et al., 2005).

La questione principale è se la variante sia davvero causale o un polimorfismo in linkage con la vera mutazione.

Studi su proteina recombinante e su miocardio di gatti portatori hanno dimostrato che la sostituzione di una prolina all'alanina 31 destabilizza la struttura del dominio C0, ne altera la sensibilità alla digestione con tripsina e ne riduce il riconoscimento da parte di anticorpi specifici per la porzione N-terminale. Nel miocardio di gatti eterozigoti, la quantità di proteina mutata è ridotta rispetto alla forma normale, ma la quantità totale di cMyBP-C non differisce da quella dei gatti non portatori: non si tratta dunque di aploinsufficienza — non manca proteina — ma di incorporazione nel sarcomero di una proteina strutturalmente anomala, con un effetto del tipo di *poison polypeptide* (van Dijk et al., 2016). Ulteriori indagini hanno documentato alterazioni della sensibilità al calcio delle proteine contrattili nel miocardio dei gatti portatori (Messer et al., 2017), e modelli cellulari ottenuti con *editing* CRISPR/Cas9 su cellule staminali pluripotenti indotte feline hanno permesso di studiare l'effetto della variante in un sistema controllato (Dutton et al., 2024).

Sul piano formale, **l'applicazione dei criteri dell'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) alle varianti feline ha classificato l'A31P come patogena** (Boeykens et al., 2024). È la stessa metodologia che si usa in medicina umana per decidere se offrire un test genetico a un paziente, e il suo trasferimento alla medicina veterinaria è probabilmente l'innovazione metodologica più utile di questi anni.

Merita una nota la questione dell'esclusività di razza. L'A31P è stata storicamente considerata specifica del Maine Coon, e gli studi su ampie popolazioni multirazza lo hanno confermato (Fries et al., 2008; Longeri et al., 2013). Uno *screening* condotto in Giappone ha però identificato la variante anche in un Munchkin e in uno Scottish Fold (Akiyama et al., 2023): un risultato atteso, dato l'uso del Maine Coon negli incroci che hanno generato alcune razze recenti, e che consiglia prudenza nell'assumere che un test di razza sia irrilevante al di fuori della razza in cui è stato validato.

4.2 Le altre varianti e il problema dei test non validati

Accanto all'A31P sono state proposte e, in parte, commercializzate altre varianti.

A74T (*MYBPC3*). Proposta inizialmente come seconda variante di rischio nel Maine Coon, non ha mostrato associazione con il fenotipo né in una casistica tedesca (Wess et al., 2010) né nello studio internazionale su 1855 gatti di 28 razze, in cui è risultata semplicemente non associata ad alcun fenotipo (Longeri et al., 2013). È un polimorfismo, e non deve essere usato per decisioni riproduttive.

TNNT2 c.95-108G>A. Variante intronica proposta come causa di HCM nel Maine Coon (McNamara et al., 2020), ma con frequenza allelica di **0,32** in 160 Maine Coon provenienti da Belgio, Italia, Svezia e Stati Uniti, presente anche in altre razze e in gatti meticci, e senza aumento significativo del rischio negli omozigoti in un confronto fra 31 affetti e 58 sani. È attualmente classificata come variante di significato incerto (VUS) e non deve essere usata per decisioni riproduttive (Schipper et al., 2022). Una frequenza di quel livello, del resto, è incompatibile con un effetto patogeno maggiore in una razza in cui la malattia clinica interessa una minoranza dei soggetti.

R820W (*MYBPC3* c.2453C>T), variante descritta nel Ragdoll (Meurs et al., 2007), è associata a morte cardiaca nella sua razza (Borgeat et al., 2014) e classificata come patogena (Boeykens et al., 2024). Nella nomenclatura più recente, che non conta il peptide segnale, la stessa variante è indicata come **R818W**: le due sigle designano la medesima sostituzione, e la coesistenza dei due nomi è una frequente fonte di confusione nella lettura dei referti.

MYH7 c.5647G>A (E1883K), identificata in un gatto domestico a pelo corto, è l'ortologo felino di una variante umana e ha effetto causale nel soggetto descritto (Schipper et al., 2019); i criteri ACMG la classificano come probabilmente patogena (Boeykens et al., 2024). **ALMS1** è stata associata alla HCM dello Sphynx (Meurs et al., 2021), ma con incertezza sulla specificità di razza (Akiyama et al., 2023); per questa razza sono disponibili intervalli di riferimento ecocardiografici ottenuti su un'ampia popolazione (Chetboul et al., 2012). Forme familiari di cardiomiopatia sono documentate anche in altre razze a base genetica ristretta, come il Norwegian Forest (März et al., 2015), a conferma che il Maine Coon è il caso meglio studiato ma non l'unico.

Complessivamente, delle sei varianti sottoposte a valutazione formale secondo i criteri ACMG, **due sono risultate patogene (A31P nel Maine Coon e R818W/R820W nel Ragdoll), una probabilmente patogena (MYH7 E1883K) e le altre tre di significato incerto**. La raccomandazione degli autori è netta: il test genetico di routine è giustificato soltanto per l'A31P nel Maine Coon e per il R818W nel Ragdoll (Boeykens et al., 2024).

Tabella 2 — Varianti associate alla HCM felina e loro uso nello screening

Variante	Razza di riferimento	Stato attuale	Test come strumento di selezione
MYBPC3 c.91G>C (A31P)	Maine Coon	Patogena (ACMG)	Sì, raccomandato di routine
MYBPC3 c.2453C>T (R820W / R818W)	Ragdoll	Patogena (ACMG)	Sì, raccomandato di routine nel Ragdoll
MYH7 c.5647G>A (E1883K)	Domestico a pelo corto	Probabilmente patogena	Non di routine
MYBPC3 A74T	Maine Coon (proposta)	Polimorfismo, nessuna associazione	No

Variante	Razza di riferimento	Stato attuale	Test come strumento di selezione
TNNT2 c.95-108G>A	Maine Coon (proposta)	VUS; frequenza allelica 0,32	No
ALMS1	Sphynx	Associazione riportata, specificità di razza incerta	Non di routine

4.3 La HCM genotipo-negativa: quello che l'A31P non spiega

È il punto in cui il quadro si è più modificato rispetto a dieci anni fa, e in direzione della complessità.

La maggior parte dei gatti con HCM — anche fra i Maine Coon — **non presenta alcuna variante nota**. In una coorte di gatti con HCM di razze diverse non è stata rilevata alcuna delle varianti feline note nei geni *MYH7* e *MYBPC3* (O'Donnell et al., 2021). Uno studio multiomico su 138 gatti (109 con HCM, 29 controlli) rappresentativi della popolazione generale non ha identificato, con analisi *genome-wide*, nessuna variante singola o combinazione di varianti a impatto elevato, moderato o modificante capace di causare la malattia o di modificarne la gravità; sono state rilevate soltanto varianti rare in geni associati alla HCM umana nei soggetti malati, insieme a differenze trascrittomiche fra tessuto miocardico affetto e sano (Kaplan et al., 2025). Il sequenziamento di pannelli mirati ha invece identificato varianti associate a suscettibilità in *ACTC1*, *ACTN2*, *MYH7*, *TNNT2* e in geni non sarcomerici, in coorti multirazza e nel Birmano (Raffle et al., 2025). Ricerche su casistiche di gatti con HCM della popolazione generale hanno già riportato risultati analoghi (Meurs et al., 2009; Gil-Ortuño et al., 2020). Sul piano metodologico, il sequenziamento dell'intero genoma ha dimostrato di poter recuperare la variante causale a partire dal solo fenotipo: in un esperimento di validazione condotto su due Maine Coon affetti confrontati con 79 controlli di varie razze, l'analisi *whole-genome* ha identificato l'A31P come variante associata alla malattia (Ontiveros et al., 2019). È la prova che l'approccio funziona quando la variante maggiore esiste — e, per differenza, che la sua mancata identificazione negli altri casi non è un limite della tecnica.

C'è poi l'indizio più interessante, che proviene proprio dal Maine Coon. Una colonia sperimentale fondata a partire dal seme di un singolo maschio eterozigote per A31P e seguita per quattro generazioni ha mostrato che **la penetranza è età-dipendente**, e che si manifesta **più precocemente e con fenotipo più grave nelle generazioni successive**, soprattutto negli omozigoti (Stern et al., 2023). In una colonia con un'unica variante comune, un peggioramento progressivo tra le generazioni non può essere spiegato dalla variante stessa: ciò indica la presenza di **geni modificatori** che si accumulano con la selezione.

Questa è, in sintesi, la lezione degli ultimi dieci anni: **l'A31P è patogena, ma la HCM del Maine Coon è una malattia a determinazione oligogenica o multifattoriale,** in cui la variante maggiore agisce su un fondo genetico che ne modula pesantemente l'espressione. Non esistono, allo stato attuale, test per quel fondo genetico. Fattori clinici e genetici concorrono a determinare la gravità e il decorso (Korobova et al., 2024).

5. La frequenza dell'A31P nella popolazione Maine Coon

L'allele A31P è frequente nella razza, con differenze geografiche notevoli e, verosimilmente, con un andamento temporale decrescente nelle popolazioni in cui il test è stato applicato sistematicamente — quest'ultimo punto, però, è ampiamente non documentato in letteratura e va presentato come aspettativa, non come dato.

Il dato di popolazione più solido resta quello delle Isole Britanniche: su 742 Maine Coon sottoposti a test in un laboratorio di riferimento, la prevalenza dei portatori (A31P) è risultata del **39,4 %, con una quota di omozigoti intorno al 3 %;** l'età mediana al momento del test era di 5,9 mesi. Gli autori hanno rilevato uno scostamento significativo dall'equilibrio di Hardy-Weinberg (P = 0,047), interpretato come possibile indizio di **mortalità precoce degli omozigoti** — un'osservazione che, se confermata, spiegherebbe perché gli omozigoti siano sistematicamente sottorappresentati nelle casistiche di adulti (Casamian-Sorrosal et al., 2014).

Il valore è coerente con quelli ottenuti su casistiche ancora più ampie: su 3310 campioni analizzati da un laboratorio di riferimento, il **34 %** dei Maine Coon risultava portatore, con percentuali molto simili fra i diversi Paesi di provenienza — indizio che quel valore approssimi la prevalenza reale nella razza (Fries et al., 2008); in una popolazione europea di 2744 Maine Coon la prevalenza della mutazione era del **41,5 %**, e la variante non è stata trovata in nessuna delle altre razze esaminate a eccezione di un British Longhair (Mary et al., 2010). La restrizione al Maine Coon è stata confermata anche a livello mondiale (Longeri et al., 2013).

Casistiche più recenti e di dimensioni minori, provenienti da popolazioni asiatiche, riportano frequenze inferiori: in una coorte vietnamita di 25 Maine Coon sono stati identificati 3 eterozigoti (12,0 %; frequenza allelica 0,06) e nessun omozigote (Phuong Vu et al., 2026); un lavoro thailandese su 49 Maine Coon ha, analogamente, documentato la presenza della variante in una minoranza dei soggetti (Sukumolanan et al., 2022). Per i numeri di questo ordine, però, gli intervalli di confidenza sono molto ampi e le popolazioni di allevamento locali possono discendere da pochi fondatori: sono dati utili a descrivere singole realtà, non a stimare l'andamento mondiale dell'allele.

6. Correlazione genotipo–fenotipo e penetranza

Tabella 3 — Principali evidenze sulla correlazione genotipo–fenotipo per l'A31P

Studio	Disegno	Numerosità	Risultato principale
Wess et al., 2010	Trasversale, prospettico	83 Maine Coon, 68 di altre razze	Nessuna differenza significativa di frequenza allelica fra fenotipi (P = 0,47); **9 dei 12** Maine Coon con HCM erano A31P-negativi; **15 su 18** portatori sani a 65 mesi di età media

Studio	Disegno	Numerosità	Risultato principale
Mary et al., 2010	Trasversale, popolazione europea	3757 gatti genotipizzati, 164 Maine Coon con ecocardiogramma (età media 2,6 anni)	HCM in **2/109 (1,8 %)** dei *wild-type*, **5/48 (10,4 %)** degli eterozigoti, **5/7** degli omozigoti; rischio relativo della mutazione **9,91**
Longeri et al., 2013	Trasversale, mondiale, 28 razze	1855 gatti, 446 con ecocardiogramma	Penetranza **0,58** negli omozigoti *vs* **0,08** negli eterozigoti nel Maine Coon; aumento con l'età; A74T non associato
Granström et al., 2015	Coorte longitudinale prospettica	282 Maine Coon (158 wt, 99 eterozigoti, 25 omozigoti), follow-up medio 2,7 anni	HCM nell'**80 %** (20/25) degli omozigoti e morte cardiaca nel **48 %** (12/25); rischio significativamente maggiore rispetto agli altri due genotipi (P < 0,001)
Stern et al., 2023	Colonia sperimentale, 4 generazioni	Fondata dal seme di un singolo maschio eterozigote	Penetranza età-dipendente, più precoce e grave nelle generazioni successive, in particolare negli omozigoti; progressione da subclinico a clinico associata all'omozigosi
Kaplan et al., 2025	Multiomica, popolazione generale	138 gatti (109 HCM)	Nessuna variante singola o combinata identificata come causa o modificatore a livello *genome-wide*

Si ricavano quattro affermazioni difendibili.

1. **L'omozigosi per A31P comporta un rischio elevato.** Quattro omozigoti su cinque sviluppano il fenotipo e circa la metà muore per cause cardiache entro pochi anni. Nessun altro dato genetico nel gatto ha una tale forza prognostica.
2. **Per l'eterozigosi non esiste una stima di rischio attendibile.** La penetranza riportata negli eterozigoti giovani è dell'ordine dell'8–10 %, ma va letta contro l'1,8 % dei *wild-type* coetanei della stessa coorte — differenza fondata su due soli eventi nel gruppo di confronto — e contro un'altra casistica in cui l'associazione non era significativa. Sommando questo alla penetranza età-dipendente, l'affermazione difendibile non è "l'eterozigote ha un rischio dell'8 %",

ma: *l'eterozigosi non conferisce un rischio paragonabile a quello dell'omozigosi, l'eventuale eccesso rispetto ai non portatori è piccolo e non replicato in modo coerente, e un eterozigote ecocardiograficamente sano in giovane età non è per questo un soggetto da considerare esente da controlli*.

3. **La penetranza è incompleta e dipende dall'età**: qualunque valutazione genotipo–fenotipo condotta su animali giovani sottostima la penetranza. È un errore ricorrente nell'interpretazione dei primi studi.
4. **Il genotipo normale non protegge.** I gatti *wild-type* sviluppano HCM, sia nella razza sia fuori razza — in gran parte per le ragioni discusse al § 4.3. In una casistica di Maine Coon affetti, tre quarti dei malati risultavano negativi per l'A31P (Wess et al., 2010). Un test genetico negativo, da solo, non è mai una certificazione di un cuore sano.

Sul fronte funzionale, lo studio dei portatori con tecniche sensibili ha mostrato che alterazioni precoci possono precedere l'ipertrofia: il *tissue Doppler imaging* ha documentato disfunzione diastolica in eterozigoti ecocardiograficamente normali (Carlos Sampedrano et al., 2009), e l'analisi dello *strain* ha evidenziato anomalie regionali della funzione sistolica in Maine Coon fenotipicamente normali genotipizzati per A31P (Pellegrino et al., 2017). Nei giovani Maine Coon omozigoti la malattia può manifestarsi precocemente e in forma grave (Godiksen et al., 2011). Sono strumenti di ricerca preziosi, ma non hanno ancora una soglia di validità per l'uso come test di *screening*.

7. Storia naturale e prognosi

Lo studio **REVEAL** ha seguito 1730 gatti di 21 Paesi — 430 con HCM non ostruttiva preclinica, 578 con HCM ostruttiva preclinica e 722 apparentemente sani (Fox et al., 2018). I risultati, sui 1008 gatti con HCM preclinica:

- scompenso cardiaco congestivo, tromboembolismo arterioso o entrambi nel **30,5 %**;
- morte cardiovascolare nel **27,9 %**;
- rischio a 1, 5 e 10 anni dall'arruolamento pari a 7,0 % / 3,5 %, 19,9 % / 9,7 % e 23,9 % / 11,3 % rispettivamente per scompenso e tromboembolismo; e 6,7 %, 22,8 % e 28,3 % per morte cardiovascolare;
- longevità prolungata in una minoranza: **il 10 % dei gatti con HCM preclinica ha raggiunto i 9–15 anni**;
- nessuna differenza sostanziale di esito fra forma ostruttiva e non ostruttiva.

Questi numeri vanno letti in entrambe le direzioni. Da un lato, la HCM preclinica non è una condizione benigna: quasi un gatto su tre sviluppa una complicanza maggiore. D'altro canto, la maggioranza dei gatti in stadio B non muore di cuore nei primi anni, e comunicare una diagnosi di HCM subclinica come una condanna è scorretto.

I determinanti prognostici sono coerenti fra le casistiche e sono stati recentemente sintetizzati in una rassegna dedicata alla previsione dello sviluppo della malattia e dei suoi esiti (Novo Matos et al., 2023c). Le dimensioni dell'atrio sinistro, la presenza di scompenso o di tromboembolismo, l'età, l'assenza di soffio, la disfunzione diastolica e sistolica hanno valore predittivo (Payne et al., 2013); la sopravvivenza differisce tra cardiomiopatie primarie e secondarie (Spalla et al., 2016), e l'incidenza di mortalità per tutte le cause nei gatti apparentemente sani fornisce il termine di confronto necessario

per interpretarla (Fox et al., 2019). In una coorte prospettica di 47 gatti con HCM preclinica seguiti per una mediana di 1135 giorni, 15 (31,9 %) hanno avuto almeno un evento cardiaco; dimensioni atriali sinistre maggiori e concentrazioni più elevate di NT-proBNP al basale, insieme alla velocità di dilatazione atriale nel tempo, si sono associate al rischio di evento (Ironside et al., 2021). È il dato che, sul piano clinico, giustifica la scelta dell'ACVIM di basare la distinzione B1/B2 sull'atrio sinistro.

Il **tromboembolismo arterioso** merita una menzione a sé, perché è la complicanza che gli allevatori temono di più e la più drammatica nella presentazione. Deriva dalla stasi dell'atrio sinistro dilatato; la sede più frequente è la trifurcazione aortica distale, con paraparesi acuta dolorosa. La recidiva è la regola in assenza di profilassi.

8. Diagnosi e screening

8.1 L'ecocardiografia resta il riferimento

Non esiste, oggi, alternativa all'ecocardiografia per la diagnosi e per lo *screening* di popolazione (Häggström et al., 2015; Rishniw, 2022). Alcune condizioni pratiche fanno la differenza fra un programma di *screening* utile e uno che genera rumore:

- **misurazione standardizzata** dello spessore parietale in telediastole, in più sedi, con criteri espliciti e cut-off dichiarato (≥ 6 mm come soglia diagnostica, 5,5–5,9 mm come zona equivoca);
- **esclusione delle cause secondarie** prima di attribuire un'ipertrofia alla cardiomiopatia: pressione arteriosa, T4 totale nei soggetti di età media e avanzata, stato di idratazione;
- **attenzione allo stato emodinamico**: disidratazione, tachicardia e contenzione stressante accentuano l'apparente spessore parietale; la sedazione lo modifica;
- **continuità dell'operatore** nel tempo, perché la variabilità interoperatore sulla misura di 1 mm è dello stesso ordine della differenza fra normale ed equivoco;
- **ripetizione nel tempo**: un singolo esame su un gatto giovane ha valore limitato. Uno schema ragionevole per un riproduttore prevede il primo esame intorno a 1 anno, controlli annuali fino a 3–4 anni e poi ogni 1–2 anni fino ad almeno 6–8 anni, con la consapevolezza che la malattia può comparire più tardi.

8.2 Che cosa non funziona come *screening*

L'auscultazione non è uno strumento di *screening*. Nel *CatScan*, il 40,8 % dei gatti apparentemente sani presentava un soffio, e il 70,4 % di questi soffi era ritenuto funzionale; il valore predittivo positivo del soffio per la HCM era compreso fra 17,9 % e 42,6 % (più alto nei gatti anziani) e il valore predittivo negativo fra 90,2 % e 100 % (più alto nei giovani) (Payne et al., 2015). Un soffio in un gatto giovane, quindi, non dice quasi nulla; l'assenza di soffio è più informativa, ma non sufficiente.

L'elettrocardiogramma non consente di identificare la malattia subclinica. In uno studio su 112 gatti (61 normali, 51 con HCM subclinica), soltanto l'ampiezza dell'onda R e la presenza di sopraslivellamento del segmento ST erano indipendentemente associate alla malattia; l'ampiezza dell'onda R > 0,26 mV, usata come test unico, ha mostrato sensibilità del 65 % e specificità del 62 % (Gardner et al., 2026) — prestazioni inadeguate per uno *screening*. Conclusioni analoghe erano già emerse dalla valutazione dell'ECG di superficie nei gatti con ipertrofia ventricolare sinistra (Romito et

al., 2018). L'ECG resta indicato per la caratterizzazione delle aritmie, non per la diagnosi; il monitoraggio ambulatoriale e i test di stress farmacologico nella malattia subclinica sono al momento strumenti di ricerca (Walker et al., 2022).

8.3 Biomarcatori: utili, ma come filtro

I biomarcatori cardiaci non sostituiscono l'ecocardiografia; possono però selezionare i soggetti da sottoporre all'ecocardiografia. La troponina I cardiaca, misurata con un metodo sensibile, con *cut-off* di 0,06 ng/mL, discrimina bene i gatti sani da quelli con HCM (sensibilità 91,7 %, specificità 95,4 %) e mantiene buone prestazioni nei soli gatti asintomatici (sensibilità 87,8 %, specificità 95,4 %; AUC 0,93) (Hertzsch et al., 2019). L'NT-proBNP ha un valore prognostico nella malattia preclinica (Ironside et al., 2021). Nel Maine Coon, il proANP si è mostrato elevato solo nei soggetti con malattia manifesta e non nei casi equivoci, risultando quindi di scarsa utilità per la diagnosi precoce (Parzeniecka-Jaworska et al., 2016). Altri marcatori — galectina-3, titina — dalla valutazione (Demeekul et al., 2024); una rassegna recente sintetizza, nell'ultimo decennio, il rendimento dei biomarcatori cardiovascolari nel fenotipo HCM felino (de Sousa et al., 2026).

8.4 I fenotipi confondenti

Due entità, descritte solo negli ultimi anni, impongono cautela prima di formulare una diagnosi definitiva su un singolo esame — e sono particolarmente insidiose in un contesto di allevamento, dove una diagnosi errata può escludere un riproduttore sano.

L'**ispessimento miocardico transitorio** (*transient myocardial thickening*, TMT) si presenta con ipertrofia e scompenso congestivo che poi regrediscono completamente. Nella serie originale di 21 gatti, i soggetti con TMT erano molto più giovani dei gatti con HCM persistente (età mediana di 2 anni contro 8 anni; $P < 0,0001$), presentavano più spesso un evento precipitante (15/21 contro 6/21) e lo spessore parietale si è normalizzato da 6,8 mm a 4,8 mm; tutti sono sopravvissuti (Novo Matos et al., 2018). Criteri diagnostici più espliciti sono stati proposti di recente (Park et al., 2025).

Il **dynamic upper septal thickening** (DUST), ispessimento localizzato della porzione alta del setto, va distinto dalla HCM: in una popolazione geriatrica era presente nel 12 % dei gatti (18/149) — rispetto al 28,4 % di fenotipo HCM nella stessa popolazione (Novo Matos et al., 2023b).

9. Implicazioni per l'allevamento

La letteratura recente è esplicita nel ricordare che **un'etichetta di patogenicità attribuita per errore o una selezione troppo drastica danneggia la popolazione** (Boeykens et al., 2024).

Le indicazioni che si possono trarre dai dati attuali sono le seguenti.

1. **Testare l'A31P una volta nella vita, su tutti i riproduttori Maine Coon.** È un test con una variante formalmente classificata come patogena, con effetto dose documentato e raccomandazione esplicita per l'uso di routine nella razza.
2. **Non usare A74T e TNNT2 c.95-108G>A nelle decisioni riproduttive.** Il primo è un polimorfismo, il secondo una variante di significato incerto con frequenza allelica troppo elevata per essere una causa maggiore di malattia.

3. **Non produrre omozigoti.** È la raccomandazione con le basi più solide: quattro omozigoti su cinque si ammalano e circa la metà muore per cause cardiache. In pratica significa non accoppiare mai due portatori.
4. **Non escludere in blocco gli eterozigoti.** Con una frequenza dei portatori che in alcune popolazioni sfiora il 40%, l'eliminazione immediata di tutti i portatori comporterebbe una perdita di variabilità genetica sproporzionata rispetto al beneficio: come discusso al § 6.1, per l'eterozigote non esiste una stima del rischio individuale replicata in modo coerente, e l'eccesso rispetto ai non portatori coetanei, quando è stato misurato, è piccolo. La strada sostenibile è l'accoppiamento di eterozigoti con soggetti *wild-type* e la riduzione progressiva della frequenza allelica, privilegiando fra i figli i soggetti non portatori e di provata sanità cardiaca.
5. **Non sostituire l'ecocardiografia con il test genetico.** Questa è la conclusione più importante e capovolge l'aspettativa con cui il test è stato accolto quindici anni fa: poiché la maggior parte dell'HCM del Maine Coon non è spiegata dall'A31P, un programma di selezione basato sul solo genotipo lascia passare la maggior parte dei gatti che si ammaleranno. Il test genetico e lo *screening* ecocardiografico sono complementari, non alternativi.
6. **Registrare e condividere i dati.** La capacità di stimare la penetranza, l'età di esordio e le frequenze alleliche dipende interamente dalla disponibilità di dati di popolazione raccolti in modo uniforme. I programmi di *screening* organizzati, con l'archiviazione dei referti e la pubblicazione dei risultati, hanno prodotto la parte migliore delle conoscenze disponibili sulla razza.

Un'osservazione sulla comunicazione, che nella pratica pesa quanto la scienza: al proprietario di un eterozigote sano va detto che il suo gatto ha una probabilità modesta di sviluppare la malattia, che quella probabilità cresce con l'età e che il controllo periodico serve; al proprietario di un omozigote va detta la verità sui numeri. Presentare entrambi i casi come "gatto portatore" è una semplificazione che, negli anni, ha prodotto sia panico immotivato sia falsa sicurezza.

10. Terapia

10.1 Stadi A e B1: nessuna terapia di provata efficacia

Non esiste alcun farmaco per il quale sia dimostrato che prevenga la comparsa dell'ipertrofia o la progressione della malattia subclinica a basso rischio. L'atenololo, ampiamente usato in passato, non ha mostrato effetto sulla sopravvivenza a 5 anni nei gatti con HCM preclinica (Schober et al., 2013); su parametri intermedi riduce la frequenza cardiaca e il gradiente ostruttivo (Jackson et al., 2015), ma non migliora la qualità di vita né l'attività fisica (Coleman et al., 2020). La gestione dello stadio A e B1 consiste nel controllo periodico (Luis Fuentes et al., 2017).

10.2 Stadio B2: prevenzione del tromboembolismo

Nei gatti con dilatazione atriale sinistra da moderata a grave il rischio tromboembolico giustifica la considerazione di una profilassi antiaggregante, per estrapolazione dai dati di prevenzione secondaria: nel trial **FAT CAT**, in 75 gatti sopravvissuti a un episodio tromboembolico, il clopidogrel (18,75 mg/gatto una volta al giorno) si è associato a un tempo alla recidiva più lungo rispetto all'aspirina (Hogan et al., 2015). L'entità della protezione conferita dal clopidogrel resta oggetto di discussione (Rishniw, 2024) e l'associazione tra clopidogrel e rivaroxaban è stata descritta in gatti con malattia tromboembolica (Lo et al., 2022). La decisione in stadio B2 resta individuale.

10.3 Stadio C e D: trattamento dello scompenso

Il cardine è la furosemide, alla dose minima efficace, associata al clopidogrel. Il pimobendan è stato oggetto di risultati discordanti: uno studio caso-controllo retrospettivo suggeriva un vantaggio di sopravvivenza nei gatti con scompenso da HCM (Reina-Doreste et al., 2014), ma uno studio prospettico randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo su 83 gatti con HCM e scompenso recentemente compensato non ha mostrato differenze nell'esito a 180 giorni (Schober et al., 2021). Una rassegna recente ne inquadra l'uso pratico sulla base delle evidenze disponibili (Gordon et al., 2025). Nei soggetti con ostruzione dinamica sintomatica si utilizzano betabloccanti; il disopiramide è stato proposto nei gatti ostruttivi non responsivi al carvedilolo (Satomi et al., 2025). Nello stadio D si ricorre a combinazioni diuretiche, toracentesi e cure palliative.

10.4 Terapie emergenti: dal sintomo al meccanismo

Inibitori della miosina cardiaca. Sono molecole che riducono selettivamente il numero di teste di miosina disponibili per il ciclo contrattile, correggendo l'ipercontrattilità che è il difetto primario della malattia sarcomerica. La prima dimostrazione *in vivo* è stata ottenuta nel gatto: MYK-461 (mavacamten) ha eliminato acutamente l'ostruzione del tratto di efflusso in gatti con HCM ostruttiva (Stern et al., 2016). Lo stesso principio attivo è stato poi approvato in medicina umana dopo il trial EXPLORER-HCM (Olivotto et al., 2020) ed è stato inserito nelle linee guida (Ommen et al., 2024). Nei gatti portatori di A31P con HCM ostruttiva sono stati successivamente valutati l'aficamten, con riduzione dose-dipendente del gradiente ostruttivo e della funzione sistolica (Sharpe et al., 2023), e il CK-586, che ha eliminato l'ostruzione con una minima riduzione della contrattilità (Rivas et al., 2024).

Rapamicina. Modulando la via mTOR, previene e riduce l'ipertrofia cardiaca nei modelli murini. In un trial randomizzato, multicentrico, in doppio cieco e controllato con placebo su 43 gatti con HCM subclinica non ostruttiva, la rapamicina a rilascio ritardato somministrata una volta a settimana per 6 mesi a **basso dosaggio** ha prodotto uno spessore parietale massimo significativamente inferiore rispetto al placebo al giorno 180 ($P = 0,01$) (Kaplan et al., 2023a). È il primo segnale positivo su un *endpoint* strutturale nella fase subclinica della malattia, e va confermato su casistiche maggiori e con esiti clinici.

Prospettive. Il quadro complessivo delle terapie in sviluppo e il ruolo dei modelli animali sono stati recentemente sintetizzati (Kaplan et al., 2023b; Grzeczka et al., 2024).

Va detto con chiarezza: **nessuna di queste terapie è oggi indicata per un Maine Coon portatore di A31P con cuore normale**. Lo stadio A non ha e non deve avere una terapia farmacologica.

11. Conclusioni

- La cardiomiopatia ipertrofica è la più comune malattia cardiaca del gatto: nella popolazione generale adulta apparentemente sana, il fenotipo è presente nel 14,7% dei soggetti e in circa il 28% dei gatti anziani.
- La classificazione attuale è **fenotipica**, e la stadiazione ACVIM (A, B1, B2, C, D) è lo strumento con cui si comunicano diagnosi, prognosi e terapia. Il criterio diagnostico è uno spessore parietale ventricolare sinistro in diastole ≥ 6 mm, dopo l'esclusione delle cause secondarie.
- La variante ***MYBPC3* c.91G>C (A31P)** del Maine Coon è oggi **formalmente classificata come patogena** secondo i criteri ACMG. Il dibattito sulla sua causalità, aperto quindici anni fa, è

stato risolto dagli studi funzionali: la prolina in posizione 31 destabilizza il dominio C0 della proteina, che viene incorporata alterata nel sarcomero, con un meccanismo di tipo *poison polypeptide* e non di aploinsufficienza.

- **L'omozigosi comporta un rischio elevato**: circa l'**80 %** degli omozigoti sviluppa il fenotipo e circa il **48 %** muore per cause cardiache. Per l'**eterozigosi**, invece, non esiste una stima di rischio attendibile: la penetranza riportata in età giovane (8–10 %) va confrontata con l'1,8 % dei *wild-type* coetanei della stessa coorte — differenza basata su due soli eventi nel gruppo di confronto — e, in un'altra casistica, la frequenza allelica non differiva fra sani e affetti (P = 0,47). L'asimmetria tra i due genotipi, non un valore percentuale isolato, è ciò su cui basare le raccomandazioni.
- Il **genotipo normale non protegge**: la maggior parte dei casi di HCM felina, compresi molti Maine Coon, non è spiegata da alcuna variante nota. Le indagini *genome-wide* e multiomiche su popolazioni non selezionate non hanno identificato nuove varianti causali maggiori, e i dati di colonia indicano il contributo di **geni modificatori**. La malattia è di determinazione oligogenica o multifattoriale.
- I test per **A74T** e per la variante intronica di ***TNNT2*** non devono essere utilizzati per decisioni riproduttive: il primo è un polimorfismo privo di associazione con la malattia, il secondo è una variante di significato incerto con frequenza allelica pari a 0,32 nella razza.
- La frequenza dei portatori di A31P resta elevata quando misurata su ampie popolazioni (**39,4 %** nelle Isole Britanniche, con circa il 3 % di omozigoti), e la distribuzione dei genotipi suggerisce una mortalità precoce degli omozigoti.
- In allevamento: **testare l'A31P una sola volta, non produrre omozigoti, non escludere in blocco gli eterozigoti e, soprattutto, non sostituire l'ecocardiografia con il test genetico**. Uno schema di *screening* ecocardiografico ripetuto, con operatore e criteri costanti, dal primo anno di età fino almeno agli 6–8 anni, resta lo strumento principale di selezione.
- La prognosi della malattia subclinica non è né benigna né infausta: circa **il 30 %** dei gatti con HCM preclinica sviluppa scompenso o tromboembolismo e il **28 %** muore per cause cardiovascolare nel lungo periodo, ma il **10 %** raggiunge i 9–15 anni di età.
- Nessun farmaco oggi previene la progressione della malattia subclinica. Le prospettive più concrete sono gli **inibitori della miosina cardiaca** — nati da studi condotti su gatti Maine Coon portatori di A31P e oggi approvati nell'uomo — e la **rapamicina a rilascio ritardato**, che in un trial controllato ha rallentato l'aumento dello spessore parietale nella fase subclinica.

Bibliografia

1. Akiyama N, Suzuki R, Saito T, et al. Presence of known feline ALMS1 and MYBPC3 variants in a diverse cohort of cats with hypertrophic cardiomyopathy in Japan. PLoS One. 2023;18:e0283433. doi:10.1371/journal.pone.0283433 (PMID 37071642)
2. Boeykens F, Abitbol M, Anderson H, et al. Classification of feline hypertrophic cardiomyopathy-associated gene variants according to the American College of Medical Genetics and Genomics guidelines. Front Vet Sci. 2024;11:1327081. doi:10.3389/fvets.2024.1327081 (PMID 38371598)

3. Borgeat K, Casamian-Sorrosal D, Helps C, et al. Association of the myosin binding protein C3 mutation (MYBPC3 R820W) with cardiac death in a survey of 236 Ragdoll cats. J Vet Cardiol. 2014;16:73-80. doi:10.1016/j.jvc.2014.03.005 (PMID 24906243)

4. Carlos Sampedrano C, Chetboul V, Mary J, et al. Prospective echocardiographic and tissue Doppler imaging screening of a population of Maine Coon cats tested for the A31P mutation in the myosin-binding protein C gene: a specific analysis of the heterozygous status. J Vet Intern Med. 2009;23:91-9. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0218.x (PMID 19175727)

5. Casamian-Sorrosal D, Chong SK, Fonfara S, et al. Prevalence and demographics of the MYBPC3-mutations in ragdolls and Maine coons in the British Isles. J Small Anim Pract. 2014;55:269-73. doi:10.1111/jsap.12201 (PMID 24602043)

6. Chetboul V, Petit A, Gouni V, et al. Prospective echocardiographic and tissue Doppler screening of a large Sphynx cat population: reference ranges, heart disease prevalence and genetic aspects. J Vet Cardiol. 2012;14:497-509. doi:10.1016/j.jvc.2012.08.001 (PMID 23131204)

7. Coleman AE, DeFrancesco TC, Griffiths EH, et al. Atenolol in cats with subclinical hypertrophic cardiomyopathy: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of effect on quality of life, activity, and cardiac biomarkers. J Vet Cardiol. 2020;30:77-91. doi:10.1016/j.jvc.2020.06.002 (PMID 32707333)

8. de Sousa FG, Muzzi RAL, Magalhães FDC, et al. Cardiovascular biomarkers in feline hypertrophic cardiomyopathy phenotype: evidence from the last decade. Vet Res Commun. 2026;50. doi:10.1007/s11259-026-11408-9 (PMID 42467289)

9. Demeekul K, Sukumolanan P, Petchdee S. Evaluation of galectin-3 and titin in cats with a sarcomeric gene mutation associated with echocardiography. Vet World. 2024;17:2407-2416. doi:10.14202/vetworld.2024.2407-2416 (PMID 39619937)

10. Dutton LC, Dudhia J, Guest DJ, et al. CRISPR/Cas9 gene editing in induced pluripotent stem cells to investigate the feline hypertrophic cardiomyopathy causing MYBPC3/R820W mutation. PLoS One. 2024;19:e0311761. doi:10.1371/journal.pone.0311761 (PMID 39388496)

11. Fox PR, Keene BW, Lamb K, et al. International collaborative study to assess cardiovascular risk and evaluate long-term health in cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy and apparently healthy cats: The REVEAL Study. J Vet Intern Med. 2018;32:930-943. doi:10.1111/jvim.15122 (PMID 29660848)

12. Fox PR, Keene BW, Lamb K, et al. Long-term incidence and risk of noncardiovascular and all-cause mortality in apparently healthy cats and cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy. J Vet Intern Med. 2019;33:2572-2586. doi:10.1111/jvim.15609 (PMID 31605422)

13. Freeman LM, Rush JE, Meurs KM, et al. Body size and metabolic differences in Maine Coon cats with and without hypertrophic cardiomyopathy. J Feline Med Surg. 2013;15:74-80. doi:10.1177/1098612X12460847 (PMID 23001953)

14. Freeman LM, Rush JE, Stern JA, et al. Feline Hypertrophic Cardiomyopathy: A Spontaneous Large Animal Model of Human HCM. Cardiol Res. 2017;8:139-142. doi:10.14740/cr578w (PMID 28868097)

15. Fries R, Heaney AM, Meurs KM. Prevalence of the myosin-binding protein C mutation in Maine Coon cats. J Vet Intern Med. 2008;22:893-6. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0113.x (PMID 18498321)

16. Gardner L, Partington C, Novo Matos J. Accuracy of 6-lead electrocardiography in identifying subclinical hypertrophic cardiomyopathy in cats. J Vet Intern Med. 2026;40. doi:10.1093/jvimsj/aalaf009 (PMID 41742508)

17. Gil-Ortuño C, Sebastián-Marcos P, Sabater-Molina M, et al. Genetics of feline hypertrophic cardiomyopathy. Clin Genet. 2020;98:203-214. doi:10.1111/cge.13743 (PMID 32215921)

18. Godiksen MT, Granstrøm S, Koch J, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in young Maine Coon cats caused by the p.A31P cMyBP-C mutation--the clinical significance of having the mutation. Acta Vet Scand. 2011;53:7. doi:10.1186/1751-0147-53-7 (PMID 21306647)

19. Gordon SG, Saunders AB, Wesselowski S, et al. Use of pimobendan in cats: a practical evidence-based review. J Feline Med Surg. 2025;27:1098612X251386638. doi:10.1177/1098612X251386638 (PMID 41384556)

20. Granström S, Godiksen MT, Christiansen M, et al. Genotype-phenotype correlation between the cardiac myosin binding protein C mutation A31P and hypertrophic cardiomyopathy in a cohort of Maine Coon cats: a longitudinal study. J Vet Cardiol. 2015;17 Suppl 1:S268-81. doi:10.1016/j.jvc.2015.10.005 (PMID 26776585)

21. Grzeczka A, Graczyk S, Pasławski R, et al. Genetic Basis of Hypertrophic Cardiomyopathy in Cats. Curr Issues Mol Biol. 2024;46:8752-8766. doi:10.3390/cimb46080517 (PMID 39194734)

22. Gundler S, Tidholm A, Häggström J. Prevalence of myocardial hypertrophy in a population of asymptomatic Swedish Maine coon cats. Acta Vet Scand. 2008;50:22. doi:10.1186/1751-0147-50-22 (PMID 18564408)

23. Hertzsch S, Roos A, Wess G. Evaluation of a sensitive cardiac troponin I assay as a screening test for the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy in cats. J Vet Intern Med. 2019;33:1242-1250. doi:10.1111/jvim.15498 (PMID 30990935)

24. Hogan DF, Fox PR, Jacob K, et al. Secondary prevention of cardiogenic arterial thromboembolism in the cat: The double-blind, randomized, positive-controlled feline arterial thromboembolism; clopidogrel vs. aspirin trial (FAT CAT). J Vet Cardiol. 2015;17 Suppl 1:S306-17. doi:10.1016/j.jvc.2015.10.004 (PMID 26776588)

25. Häggström J, Luis Fuentes V, Wess G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in cats. J Vet Cardiol. 2015;17 Suppl 1:S134-49. doi:10.1016/j.jvc.2015.07.003 (PMID 26776573)

26. Ironside VA, Tricklebank PR, Boswood A. Risk indictors in cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy: a prospective cohort study. J Feline Med Surg. 2021;23:149-159. doi:10.1177/1098612X20938651 (PMID 32696726)

27. Jackson BL, Adin DB, Lehmkuhl LB. Effect of atenolol on heart rate, arrhythmias, blood pressure, and dynamic left ventricular outflow tract obstruction in cats with subclinical hypertrophic cardiomyopathy. J Vet Cardiol. 2015;17 Suppl 1:S296-305. doi:10.1016/j.jvc.2015.03.002 (PMID 26776587)

28. Kaplan JL, Rivas VN, Walker AL, et al. Delayed-release rapamycin halts progression of left ventricular hypertrophy in subclinical feline hypertrophic cardiomyopathy: results of the

RAPACAT trial. J Am Vet Med Assoc. 2023a;261:1628-1637. doi:10.2460/javma.23.04.0187 (PMID 37495229)

29. Kaplan JL, Rivas VN, Connolly DJ. Advancing Treatments for Feline Hypertrophic Cardiomyopathy: The Role of Animal Models and Targeted Therapeutics. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2023b;53:1293-1308. doi:10.1016/j.cvsm.2023.05.011 (PMID 37414693)

30. Kaplan JL, Rivas VN, Vandewege MW, et al. Unraveling the genetics of feline hypertrophic cardiomyopathy: a multiomics study of 138 cats. G3 (Bethesda). 2025;15. doi:10.1093/g3journal/jkaf153 (PMID 40609041)

31. Kittleson MD, Meurs KM, Munro MJ, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy in maine coon cats: an animal model of human disease. Circulation. 1999;99:3172-80. doi:10.1161/01.cir.99.24.3172 (PMID 10377082)

32. Kittleson MD, Meurs KM, Harris SP. The genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy in cats and humans. J Vet Cardiol. 2015;17 Suppl 1:S53-73. doi:10.1016/j.jvc.2015.03.001 (PMID 26776594)

33. Kittleson MD, Côté E. The Feline Cardiomyopathies: 1. General concepts. J Feline Med Surg. 2021a;23:1009-1027. doi:10.1177/1098612X211021819 (PMID 34693806)

34. Kittleson MD, Côté E. The Feline Cardiomyopathies: 2. Hypertrophic cardiomyopathy. J Feline Med Surg. 2021b;23:1028-1051. doi:10.1177/1098612X211020162 (PMID 34693811)

35. Korobova V, Kruglova Y. Influence of Clinical Aspects and Genetic Factors on Feline HCM Severity and Development. Vet Sci. 2024;11. doi:10.3390/vetsci11050214 (PMID 38787186)

36. Lo ST, Walker AL, Georges CJ, et al. Dual therapy with clopidogrel and rivaroxaban in cats with thromboembolic disease. J Feline Med Surg. 2022;24:277-283. doi:10.1177/1098612X211013736 (PMID 33966532)

37. Longeri M, Ferrari P, Knafelz P, et al. Myosin-binding protein C DNA variants in domestic cats (A31P, A74T, R820W) and their association with hypertrophic cardiomyopathy. J Vet Intern Med. 2013;27:275-85. doi:10.1111/jvim.12031 (PMID 23323744)

38. Luis Fuentes V, Wilkie LJ. Asymptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy: Diagnosis and Therapy. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2017;47:1041-1054. doi:10.1016/j.cvsm.2017.05.002 (PMID 28662873)

39. Luis Fuentes V, Abbott J, Chetboul V, et al. ACVIM consensus statement guidelines for the classification, diagnosis, and management of cardiomyopathies in cats. J Vet Intern Med. 2020;34:1062-1077. doi:10.1111/jvim.15745 (PMID 32243654)

40. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. Lancet. 2013;381:242-55. doi:10.1016/S0140-6736(12)60397-3 (PMID 22874472)

41. Mary J, Chetboul V, Sampedrano CC, et al. Prevalence of the MYBPC3-A31P mutation in a large European feline population and association with hypertrophic cardiomyopathy in the Maine Coon breed. J Vet Cardiol. 2010;12:155-61. doi:10.1016/j.jvc.2010.06.004 (PMID 21051304)

42. McNamara JW, Schuckman M, Becker RC, et al. A Novel Homozygous Intronic Variant in TNNT2 Associates With Feline Cardiomyopathy. Front Physiol. 2020;11:608473. doi:10.3389/fphys.2020.608473 (PMID 33304277)

43. Messer AE, Chan J, Daley A, et al. Investigations into the Sarcomeric Protein and Ca2+-Regulation Abnormalities Underlying Hypertrophic Cardiomyopathy in Cats (Felix catus). Front Physiol. 2017;8:348. doi:10.3389/fphys.2017.00348 (PMID 28642712)

44. Meurs KM, Sanchez X, David RM, et al. A cardiac myosin binding protein C mutation in the Maine Coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy. Hum Mol Genet. 2005;14:3587-93. doi:10.1093/hmg/ddi386 (PMID 16236761)

45. Meurs KM, Norgard MM, Ederer MM, et al. A substitution mutation in the myosin binding protein C gene in ragdoll hypertrophic cardiomyopathy. Genomics. 2007;90:261-4. doi:10.1016/j.ygeno.2007.04.007 (PMID 17521870)

46. Meurs KM, Norgard MM, Kuan M, et al. Analysis of 8 sarcomeric candidate genes for feline hypertrophic cardiomyopathy mutations in cats with hypertrophic cardiomyopathy. J Vet Intern Med. 2009;23:840-3. doi:10.1111/j.1939-1676.2009.0341.x (PMID 19566849)

47. Meurs KM, Williams BG, DeProspero D, et al. A deleterious mutation in the ALMS1 gene in a naturally occurring model of hypertrophic cardiomyopathy in the Sphynx cat. Orphanet J Rare Dis. 2021;16:108. doi:10.1186/s13023-021-01740-5 (PMID 33639992)

48. März I, Wilkie LJ, Harrington N, et al. Familial cardiomyopathy in Norwegian Forest cats. J Feline Med Surg. 2015;17:681-91. doi:10.1177/1098612X14553686 (PMID 25359788)

49. Novo Matos J, Pereira N, Glaus T, et al. Transient Myocardial Thickening in Cats Associated with Heart Failure. J Vet Intern Med. 2018;32:48-56. doi:10.1111/jvim.14897 (PMID 29243322)

50. Novo Matos J, Sargent J, Silva J, et al. Thin and hypokinetic myocardial segments in cats with cardiomyopathy. J Vet Cardiol. 2023a;46:5-17. doi:10.1016/j.jvc.2023.02.002 (PMID 36893525)

51. Novo Matos J, Payne JR, Mullins J, et al. Isolated discrete upper septal thickening in a non-referral cat population of senior and young cats. J Vet Cardiol. 2023b;50:39-50. doi:10.1016/j.jvc.2023.09.006 (PMID 37924557)

52. Novo Matos J, Payne JR. Predicting Development of Hypertrophic Cardiomyopathy and Disease Outcomes in Cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2023c;53:1277-1292. doi:10.1016/j.cvsm.2023.05.012 (PMID 37500329)

53. O'Donnell K, Adin D, Atkins CE, et al. Absence of known feline MYH7 and MYBPC3 variants in a diverse cohort of cats with hypertrophic cardiomyopathy. Anim Genet. 2021;52:542-544. doi:10.1111/age.13074 (PMID 33970514)

54. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020;396:759-769. doi:10.1016/S0140-6736(20)31792-X (PMID 32871100)

55. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2024;83:2324-2405. doi:10.1016/j.jacc.2024.02.014 (PMID 38727647)

56. Ontiveros ES, Ueda Y, Harris SP, et al. Precision medicine validation: identifying the MYBPC3 A31P variant with whole-genome sequencing in two Maine Coon cats with hypertrophic cardiomyopathy. J Feline Med Surg. 2019;21:1086-1093. doi:10.1177/1098612X18816460 (PMID 30558461)

57. Park SW, Kim K, Lee YJ, et al. Prevalence and characteristics of transient myocardial thickening in cats with hypertrophic cardiomyopathy phenotypes. Vet Q. 2025;45:2593357. doi:10.1080/01652176.2025.2593357 (PMID 41358391)

58. Parzeniecka-Jaworska M, Garncarz M, Kluciński W. ProANP as a screening biomarker for hypertrophic cardiomyopathy in Maine coon cats. Pol J Vet Sci. 2016;19:801-807. doi:10.1515/pjvs-2016-0101 (PMID 28092607)

59. Payne JR, Borgeat K, Connolly DJ, et al. Prognostic indicators in cats with hypertrophic cardiomyopathy. J Vet Intern Med. 2013;27:1427-36. doi:10.1111/jvim.12215 (PMID 24134821)

60. Payne JR, Brodbelt DC, Luis Fuentes V. Cardiomyopathy prevalence in 780 apparently healthy cats in rehoming centres (the CatScan study). J Vet Cardiol. 2015;17 Suppl 1:S244-57. doi:10.1016/j.jvc.2015.03.008 (PMID 26776583)

61. Pellegrino A, Daniel AG, Pereira GG, et al. Assessment of regional left ventricular systolic function by strain imaging echocardiography in phenotypically normal and abnormal Maine coon cats tested for the A31P mutation in the MYBPC3 gene. Can J Vet Res. 2017;81:137-146. (PMID 28408782)

62. Phuong Vu T, Quang Le T, Thi Thanh Truong T, et al. Development and validation of PCR-RFLP assays for detection of MYBPC3 variants associated with hypertrophic cardiomyopathy in Maine Coon and Ragdoll cats. Vet J. 2026;319:106796. doi:10.1016/j.tvjl.2026.106796 (PMID 42501791)

63. Raffle J, Novo Matos J, Wallace M, et al. Identification of novel genetic variants associated with feline cardiomyopathy using targeted next-generation sequencing. Sci Rep. 2025;15:3871. doi:10.1038/s41598-025-87852-5 (PMID 39890868)

64. Reina-Doreste Y, Stern JA, Keene BW, et al. Case-control study of the effects of pimobendan on survival time in cats with hypertrophic cardiomyopathy and congestive heart failure. J Am Vet Med Assoc. 2014;245:534-9. doi:10.2460/javma.245.5.534 (PMID 25148095)

65. Rishniw M. Should we be screening cats for cardiomyopathy? If so, how?. J Am Vet Med Assoc. 2022;260:1626-1630. doi:10.2460/javma.22.06.0257 (PMID 35905152)

66. Rishniw M. How much protection does clopidogrel provide to cats with hypertrophic cardiomyopathy?. J Am Vet Med Assoc. 2024;262:1422-1424. doi:10.2460/javma.24.04.0269 (PMID 38901452)

67. Rivas VN, Crofton AE, Jauregui CE, et al. Cardiac myosin inhibitor, CK-586, minimally reduces systolic function and ameliorates obstruction in feline hypertrophic cardiomyopathy. Sci Rep. 2024;14:12038. doi:10.1038/s41598-024-62840-3 (PMID 38802475)

68. Romito G, Guglielmini C, Mazzarella MO, et al. Diagnostic and prognostic utility of surface electrocardiography in cats with left ventricular hypertrophy. J Vet Cardiol. 2018;20:364-375. doi:10.1016/j.jvc.2018.07.002 (PMID 30082249)

69. Satomi S, Suzuki R, Yuchi Y, et al. Disopyramide Therapy in Cats with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Non-Responsive to Carvedilol. Vet Sci. 2025;12. doi:10.3390/vetsci12100999 (PMID 41150139)

70. Schipper T, Van Poucke M, Sonck L, et al. A feline orthologue of the human MYH7 c.5647G>A (p.(Glu1883Lys)) variant causes hypertrophic cardiomyopathy in a Domestic Shorthair cat. Eur J Hum Genet. 2019;27:1724-1730. doi:10.1038/s41431-019-0431-4 (PMID 31164718)

71. Schipper T, Ohlsson Å, Longeri M, et al. The TNNT2:c.95-108G>A variant is common in Maine Coons and shows no association with hypertrophic cardiomyopathy. Anim Genet. 2022;53:526-529. doi:10.1111/age.13223 (PMID 35634705)

72. Schober KE, Zientek J, Li X, et al. Effect of treatment with atenolol on 5-year survival in cats with preclinical (asymptomatic) hypertrophic cardiomyopathy. J Vet Cardiol. 2013;15:93-104. doi:10.1016/j.jvc.2013.03.003 (PMID 23684504)

73. Schober KE, Rush JE, Luis Fuentes V, et al. Effects of pimobendan in cats with hypertrophic cardiomyopathy and recent congestive heart failure: Results of a prospective, double-blind, randomized, nonpivotal, exploratory field study. J Vet Intern Med. 2021;35:789-800. doi:10.1111/jvim.16054 (PMID 33543810)

74. Seo, J., Owen, R., Hunt, H., Luis Fuentes, V., Connolly, D., & Munday, J. (2025). Prevalence of cardiomyopathy and cardiac mortality in a colony of non-purebred cats in New Zealand. New Zealand Veterinary Journal, 73(1), 1–9.

75. Sharpe AN, Oldach MS, Rivas VN, et al. Effects of Aficamten on cardiac contractility in a feline translational model of hypertrophic cardiomyopathy. Sci Rep. 2023;13:32. doi:10.1038/s41598-022-26630-z (PMID 36593243)

76. Spalla I, Locatelli C, Riscazzi G, et al. Survival in cats with primary and secondary cardiomyopathies. J Feline Med Surg. 2016;18:501-9. doi:10.1177/1098612X15588797 (PMID 26058586)

77. Stern JA, Markova S, Ueda Y, et al. A Small Molecule Inhibitor of Sarcomere Contractility Acutely Relieves Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Feline Hypertrophic Cardiomyopathy. PLoS One. 2016;11:e0168407. doi:10.1371/journal.pone.0168407 (PMID 27973580)

78. Stern JA, Rivas VN, Kaplan JL, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in purpose-bred cats with the A31P mutation in cardiac myosin binding protein-C. Sci Rep. 2023;13:10319. doi:10.1038/s41598-023-36932-5 (PMID 37365215)

79. Sukumolanan P, Petchdee S. Prevalence of cardiac myosin-binding protein C3 mutations in Maine Coon cats with hypertrophic cardiomyopathy. Vet World. 2022;15:502-508. doi:10.14202/vetworld.2022.502-508 (PMID 35400937)

80. van Dijk SJ, Bezold Kooiker K, Mazzalupo S, et al. The A31P missense mutation in cardiac myosin binding protein C alters protein structure but does not cause haploinsufficiency. Arch Biochem Biophys. 2016;601:133-40. doi:10.1016/j.abb.2016.01.006 (PMID 26777460)

81. Walker AL, Ueda Y, Crofton AE, et al. Ambulatory electrocardiography, heart rate variability, and pharmacologic stress testing in cats with subclinical hypertrophic cardiomyopathy. Sci Rep. 2022;12:1963. doi:10.1038/s41598-022-05999-x (PMID 35121794)

82. Wess G, Schinner C, Weber K, et al. Association of A31P and A74T polymorphisms in the myosin binding protein C3 gene and hypertrophic cardiomyopathy in Maine Coon and other breed cats. J Vet Intern Med. 2010;24:527-32. doi:10.1111/j.1939-1676.2010.0514.x (PMID 20412438)

83. © 2026 Andrea Amaroli. Tutti i diritti riservati.