



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MESSINA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE

DOTTORATO IN SCIENZE BIOMEDICHE CLINICHE E SPERIMENTALI

Coordinatore del Dottorato: Ch.mo Prof. Edoardo Spina

ETEROTASSIE ED ISOMERISMI: RITRATTO DELLE ANOMALIE CARDIACHE E DISTRIBUZIONE DEGLI ORGANI ADDOMINALI

Tesi di Dottorato della

Dott.ssa Lilia Oreto

Relatore/Tutor:

Ch.mo Prof. Scipione Carerj

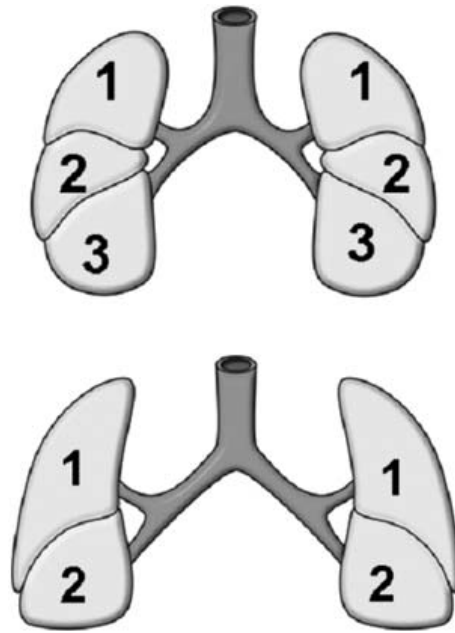
SSD MED 11

ANNO ACCADEMICO 2017 – 2018

Introduzione.

Il corpo umano è costituito in modo tale che le strutture periferiche e parietali, come gli arti, sono bilaterali e simmetriche, mentre invece molti degli organi interni presentano una distribuzione asimmetrica.

In condizioni di normalità, esiste quindi una lateralizzazione degli organi toraco-addominali. Pertanto, organi singoli come il fegato e lo stomaco sono unilaterali e posizionati unicamente dal lato di appartenenza, in assenza di un corrispettivo controlaterale. Invece, organi doppi come i polmoni, i bronchi e le auricole atriali, pur essendo bilaterali non sono immagini speculari, ma piuttosto presentano caratteristiche morfologiche tipiche a seconda del lato del corpo che occupano. Ad esempio, il polmone destro è costituito da tre lobi, il bronco destro è corto e dà origine al bronco lobare superiore che decorre al di sopra dell'arteria polmonare destra. Al contrario il polmone sinistro è bilobato, il bronco sinistro è più lungo dal momento che si biforca più in basso, al di sotto dell'arteria polmonare sinistra (Figura 1).



*Figura 1. In alto due bronchi e due polmoni di morfologia destra, con tre lobi e breve tratto del bronco comune prima della biforcazione, in basso due bronchi e due polmoni di morfologia sinistra, con due lobi e un tratto di bronco comune più lungo prima della biforcazione. (Da Jacobs JP, Anderson RH, Weinberg PM, Walters III HL, Tchervenkov CI, Del Duca D et al. The nomenclature, definition and classification of cardiac structures in the setting of heterotaxy. *Cardiol Young* 2007; 17(Suppl. 2): 1–28)*

La disposizione normale dei visceri toraco-addominali viene definita “situs solitus”. Al di fuori dalla situazione normale, esistono delle varianti patologiche come il “situs inversus” in cui gli organi hanno una distribuzione esattamente speculare a quella del situs solitus, oppure il situs ambiguus in cui gli organi interni hanno una disposizione che non può essere classificata né come situs solitus né come inversus. Tra i termini utilizzati in riferimento alle

anomalie del situs, sono stati impiegati a vario titolo il termine eterotassia, o sindromi eterotassiche, o ancora il termine isomerismo.

Sulla terminologia e sulla corretta definizione delle anomalie del situs si è instaurato un ampio dibattito scientifico, in parte ma non del tutto risolto dal Gruppo di Lavoro per la Nomenclatura, definizione e classificazione delle eterotassie.¹

Innanzitutto, è stato definito il significato del termine “eterotassia”. La parola è derivata dal greco e significa letteralmente “distribuzione diversa”, pertanto dovrebbe includere ogni altro arrangiamento degli organi interni che sia diverso dal situs solitus. Tuttavia, è stato stabilito per convenzione di escludere il situs inversus dal gruppo delle eterotassie, così che vengano considerate tra le eterotassie tutte le condizioni che non rientrano nel situs solitus né nella condizione speculare di situs inversus.²

L’eterotassia può essere quindi definita come una classe di disordini congeniti che sono il risultato di una incapacità a stabilire la fisiologica asimmetria destra/sinistra durante lo sviluppo embriologico, per cui gli organi toraco-addominali assumono una distribuzione anomala sull’asse frontale del corpo³.

Sono state chiamate in causa diverse mutazioni geniche, responsabili della lateralità, come ad esempio mutazioni del gene LEFTY2, che nei modelli murini hanno dimostrato essere

responsabili del normale sviluppo delle strutture di morfologia destra. Infatti in assenza del gene LEFTY2 si sviluppa isomerismo sinistro.³

I geni NODAL e PITX2 hanno invece un ruolo nel determinare le caratteristiche morfologiche di tipo sinistro, tanto che il modello murino knocked-out sviluppa due auricole di tipo destro.³

L'altro termine di uso comune per intendere le anomalie del situs è "isomerismo", dal greco "parti uguali", che fa riferimento al fatto che strutture normalmente asimmetriche diventano invece immagini speculari l'una dell'altra. Si parla così di isomerismo destro quando in un soggetto si osservano due bronchi e due polmoni di morfologia destra, due auricole di morfologia destra e inoltre generalmente si osserva un fegato a disposizione mediana e l'assenza della milza. Al contrario in caso di isomerismo sinistro, mentre i bronchi, i polmoni e le auricole hanno una morfologia di tipo sinistro, si osserva polisplenia in ipocondrio sinistro.

Naturalmente non sono solo polmoni, fegato e milza ad essere coinvolti nel disturbo della lateralità, bensì tutte le strutture vascolari e non, che normalmente hanno una distribuzione asimmetrica. Ad esempio il sistema delle vene cave, che in situs solitus è costituito da una vena cava superiore e una inferiore entrambe a destra, in presenza di isomerismo sinistro può

essere costituito da due vene cave superiori destra e sinistra in assenza di vena cava inferiore, che viene vicariata dal sistema della vena azygos o emiazygos.

In generale si tende quindi a classificare ogni caso di eterotassia come isomerismo destro o sinistro, a seconda delle caratteristiche espresse. Tuttavia, non sono rari gli esempi in cui le regole generali dell'isomerismo destro o sinistro non vengono rispettate, costringendo a ricorrere alla definizione di situs ambiguus, laddove si mescolano caratteristiche di lateralità non riconducibili ad un solo modello classificativo.⁴

Lo studio attuale ha lo scopo di valutare con quale frequenza le regole generali degli isomerismi vengono disattese generando quadri di isomerismo atipico, e quali sono le caratteristiche delle cardiopatie associate ai casi di isomerismo atipico. In particolare, se in caso di isomerismo atipico anche le cardiopatie associate tendono ad esprimere un certo grado di atipicità, differenziandosi dai quadri delle cardiopatie attese.

Metodi

In questo studio retrospettivo, abbiamo condotto una ricerca sistematica nei database della Radiologia e della Cardiologia Pediatrica dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, nelle sedi di Roma e Taormina. Le parole chiave utilizzate sono state: “eterotassia”, “isomerismo”, “asplenia”, “polisplenia”. Sono stati esclusi tutti i casi in cui non fosse disponibile almeno uno studio di imaging completo, inteso come risonanza magnetica cardiaca o tomografia computerizzata. Sono stati presi in esame tutti i dati riguardanti la morfologia di bronchi, milza, fegato, ritorni venosi sistemici e polmonari, ed in particolare l'anatomia cardiaca con le diverse varianti di cardiopatia congenita semplice o complessa. Sono stati esclusi dall'analisi i casi in cui il situs bronchiale non era chiaramente valutabile.

Valutazione del situs bronchiale.

La morfologia dei bronchi è stata valutata utilizzando immagini TC o RM con ricostruzioni su piani coronali obliqui. La morfologia di tipo destro è stata definita in presenza di un bronco il cui ramo lobare superiore decorre superiormente rispetto all'arteria polmonare adiacente (bronco epiarterioso, arteria polmonare ipobronchiale). Al contrario la morfologia del bronco sinistro è caratterizzata dal decorso ipoarterioso del ramo lobare superiore (bronco ipoarterioso, arteria polmonare epibronchiale). Esiste inoltre la possibilità di misurare la

lunghezza dei due bronchi, per valutarne la simmetria, considerando simmetrici due bronchi se il rapporto tra le rispettive lunghezze è inferiore a 1.5. L'asimmetria tra i due bronchi è un criterio di esclusione di isomerismo, e deve indurre il sospetto di un situs solitus o inversus.⁵

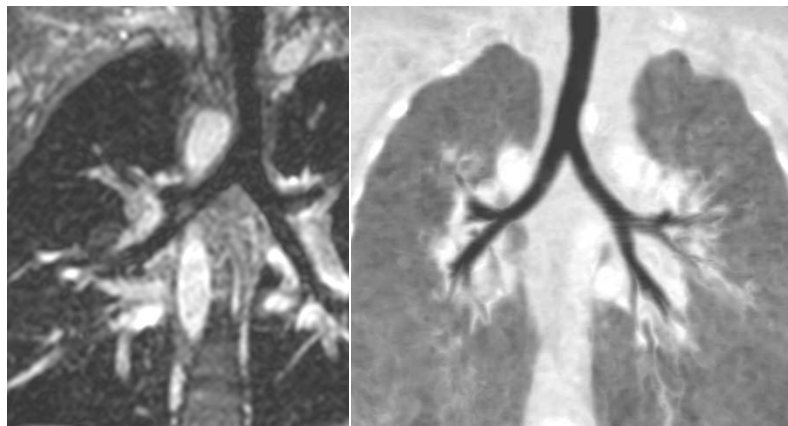


Figura 2. A sinistra isomerismo bronchiale destro, a destra isomerismo bronchiale sinistro

Valutazione delle auricole atriali.

Le auricole rappresentano l'unica struttura cardiaca che può presentarsi in forma isomerica. Nessun'altra componente, considerando atri, ventricoli e grandi arterie, è mai stata descritta in condizioni di isomerismo. Le auricole sono generalmente di difficile valutazione in vivo, e sono talvolta chiaramente definibili solo al tavolo autoptico. Tuttavia, l'osservatore esperto è in grado di distinguere il più delle volte la morfologia di tipo destro o sinistro delle auricole dalle ricostruzioni TC o RM.

L'auricola di morfologia destra è caratterizzata da un'ampia base di impianto sulla camera atriale da cui origina, ha una forma grossolanamente triangolare e i muscoli pettinati si estendono lungo l'intero solco atrio-ventricolare posteriormente fino alla crux cordis.²

L'auricola sinistra invece ha un aspetto digitiforme, uncinato, nasce dal suo atrio con una base di impianto più ristretta e i muscoli pettinati sono confinati all'interno dell'auricola, senza estendersi aldilà nel vestibolo atriale.

Va osservato che il situs bronchiale va generalmente di pari passo con quello delle auricole.

Pertanto, data l'impossibilità di definire la morfologia auricolare nella totalità dei casi, abbiamo preso in considerazione la morfologia delle auricole solo nei casi dubbi, cioè nelle situazioni in cui abbiamo osservato delle incongruenze nella definizione del situs.

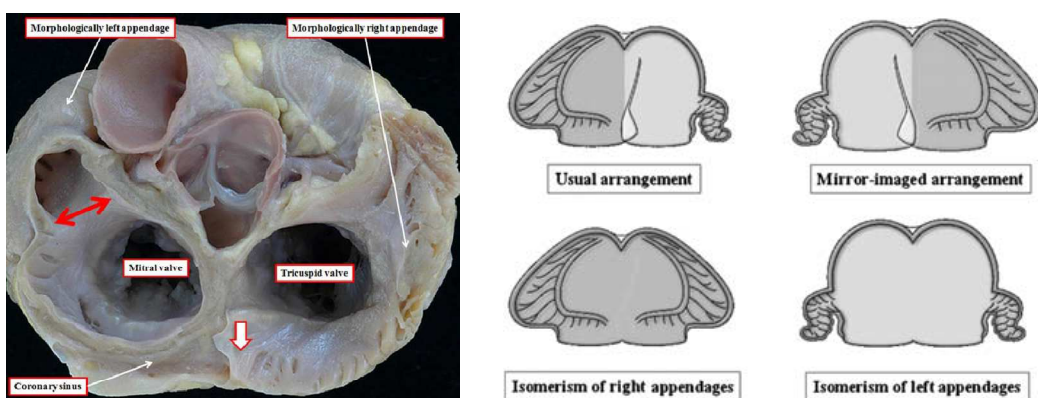


Figura 3. A sinistra l'immagine anatomica delle auricole: la freccia rossa doppia indica la base di impianto ristretta dell'auricola sinistra, la freccia bianca indica l'estensione dei muscoli pettinati dall'auricola destra fino alla crux cordis lungo il solco atrio-ventricolare. (Da Anderson RH, Brown NA, Meno C, Spicer DE. *The Importance of Being Isomeric. Clinical Anatomy* 28:477-486 (2015))

A destra il disegno raffigura le 4 possibili morfologie delle auricole in situs solitus, inversus, isomerismo destro e sinistro (Da Jacobs JP, Anderson RH, Weinberg PM, Walters III HL, Tchervenkov CI, Del Duca D et al. The nomenclature, definition and classification of cardiac structures in the setting of heterotaxy. Cardiol Young 2007; 17(Suppl. 2): 1-28)

Valutazione della milza.

A partire dalla nozione che l'isomerismo destro è associato ad asplenia e l'isomerismo sinistro a polisplenia in ipocondrio sinistro, abbiamo annotato tutti i casi in cui questa regola veniva meno. In particolare abbiamo annotato: la presenza di una milza di normale morfologia in ipocondrio destro o sinistro, la presenza di una milza unica polilobata o di milze multiple lungo la grande curvatura dello stomaco, a destra o a sinistra. La milza polilobata è stata assimilata alla polisplenia.⁶

Valutazione del fegato.

La posizione del fegato è stata definita come mediana quando la localizzazione era tendenzialmente centrale, o in alternativa in posizione sinistra o destra quando localizzato in ipocondrio sinistro o destro, rispettivamente.

Valutazione dei ritorni venosi cavali.

In condizioni di normalità il sistema venoso cavale si dispone nell'emitorace destro, in quanto è polarizzato nei confronti del solo atrio destro. Sono state quindi annotate tutte le varianti di decorso e confluenza delle vene cave: vena cava superiore destra assente, vena cava superiore sinistra, doppio distretto cavale superiore; vena cava inferiore sinistra, interruzione della vena cava inferiore con azygos continuation (in emitorace destro) o con emiazygos continuation (in emitorace sinistro), vena cava inferiore mediana o infine con decorso addominale a destra del rachide ma con incrocio a livello diaframmatico e confluenza nell'atrio posizionato a sinistra.

Valutazione dell'anatomia cardiaca

Esiste una varietà molto ampia di cardiopatie congenite associate ad eterotassia.⁷ Dal momento che la categoria più ampia è costituita dal canale atrio-ventricolare completo (CAVc) (Figura 4), tutte le cardiopatie sono state innanzitutto catalogate come CAVc o non-CAVc, che riunisce tutte le altre forme.

Abbiamo quindi classificato tutte le anomalie riscontrate sulla base di alcuni elementi morfofunzionali fondamentali, che si presentano in maniera ricorrente nelle eterotassie. Il primo è la posizione del cuore, o più propriamente dell'apice cardiaco, nel torace, con la

possibilità di avere una levocardia, una dextrocardia o una mesocardia a seconda che l'apice sia rivolto verso sinistra, verso destra o al centro, rispettivamente.

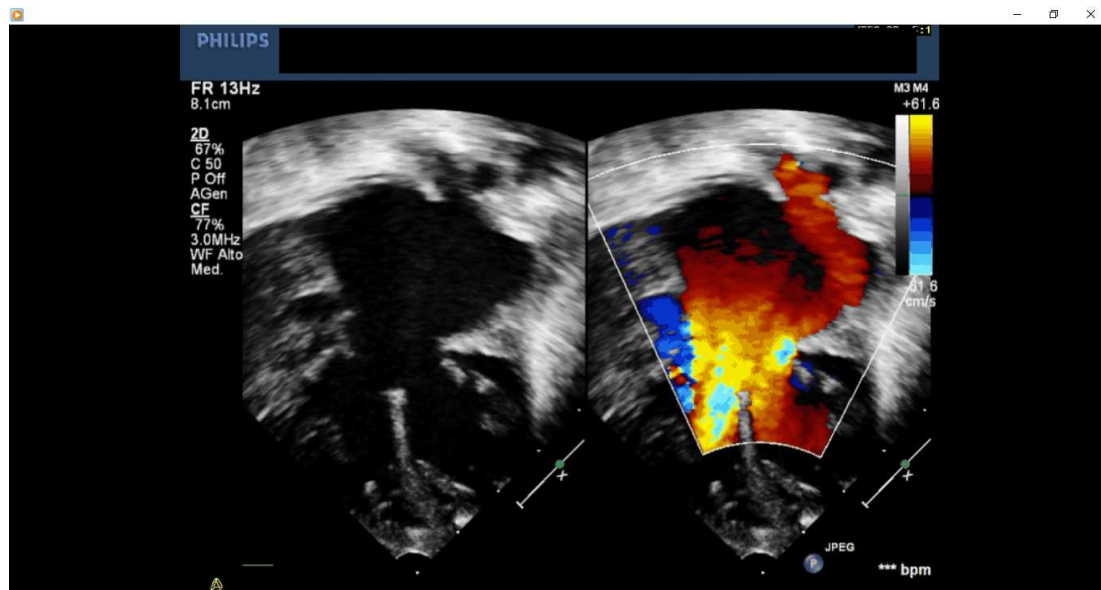


Figura 4. Ecocardiogramma color-Doppler, proiezione 4 camere apicale di canale atrio-ventricolare completo con lieve dominanza destra.

Il secondo è la presenza di ostruzione all'efflusso destro, che può essere determinata da ostruzione infundibolare, da stenosi della valvola polmonare, da atresia della valvola polmonare, da ipoplasia dei rami polmonari o da più elementi insieme.

Il terzo è la presenza di anomalie dei ritorni venosi polmonari. Come il sistema cavale è polarizzato verso l'atrio di destra, così le vene polmonari hanno una naturale tendenza a

confluire in atrio sinistro. In caso di eterotassia, il normale orientamento delle vene polmonari verso la giusta direzione può essere smarrito, dando così origine ad anomalie dei ritorni venosi polmonari, parziali se solo alcune vene confluiscono in sedi errate, o totali se tutte le vene polmonari sono rivolte verso altre strutture diverse dall'atrio sinistro, che siano sopracardiache come in vena cava superiore, o sottocardiache come in vena cava inferiore. Esiste anche la possibilità di un tentativo di ritorno venoso anomalo, in cui le quattro vene confluiscono in una camera situata posteriormente all'atrio sinistro, ma poiché questa camera è in comunicazione non restrittiva con l'atrio, in effetti non si realizza l'anomalia del ritorno venoso. Questa situazione di tentativo di ritorno venoso anomalo è stata comunque inclusa tra le varianti.

E' comune in eterotassia la situazione in cui le due vene del polmone destro confluiscono nell'atrio posto a destra, mentre le due vene del polmone sinistro nell'atrio posto a sinistra.

Dal momento che in tutti i casi analizzati con questa anatomia era presente un ampio difetto interatriale, questa condizione non è stata inclusa tra le anomalie dei ritorni venosi, in quanto la camera atriale dal punto di vista funzionale era assimilabile ad una camera unica.

I risultati sono presentati come mediane o come numeri con le relative percentuali.

Risultati.

Dalla ricerca attraverso le parole chiave, il database ha consentito di individuare 82 casi di eterotassie. Di questi solo 70 sono stati inclusi nello studio, dal momento che per gli altri 12 le informazioni sul situs bronchiale non erano sufficienti.

La mediana di età dei soggetti analizzati (37 femmine e 33 maschi), al tempo in cui è stato eseguito l'esame TC o RM, è stata di 10,8 (range 0-28 anni).

Sulla base della morfologia dei bronchi sono stati identificati 42 casi di isomerismo destro e 28 casi di isomerismo sinistro.

Isomerismo destro.

Su 42 casi di isomerismo bronchiale destro, abbiamo identificato 36 pazienti con canale atrio-ventricolare completo (CAVc) e solo 6 con altra cardiopatia congenita (non-CAVc). Tra i casi non-CAVc erano presenti: due casi di ventricolo destro a doppia uscita, uno di tetralogia di Fallot, uno di cuore univentricolare di tipo destro con atresia polmonare, due casi di trasposizione congenitamente corrette delle grandi arterie (Tabella 1).

La posizione del cuore era in dextrocardia in 15/42 (36%) casi, in maniera preponderante nei CAVc (14/36 – 39%) rispetto ai non CAVc (1/6 – 17%); tuttavia l'unico caso di mesocardia è stato osservato nel gruppo dei non-CAVc, in particolare nel cuore univentricolare.

L'ostruzione all'efflusso destro era presente in 33/42 (79%) casi; in particolare in tre quarti dei casi nel gruppo dei CAVc in 27/36 (75%), ma ancora di più nel gruppo dei non-CAVc in cui era presente nel 100% dei casi.

Anomalie dei ritorni venosi polmonari, totale (RVAPT) o parziale (RVAPP), è stata osservata in quasi metà dei casi (20/42 – 47%). Ancora una volta l'elemento ricorre in maniera significativa nel gruppo dei non-CAVc, dove è stato osservato in 5/6 casi (1 caso di RVAPT sottodiaframmatico, 3 RVAPT misti, 1 tentativo di RVAPT in camera retro-atriale sinistra non ostruita).

La vena cava inferiore era situata normalmente a destra in 16/42 (38%) casi, era a destra in addome con spostamento a sinistra a livello del diaframma in 4 casi (3 dei quali in dextrocardia), era mediana in 3 casi, sinistra in 16 casi, interrotta con azygos continuation in 2 casi (queste ultime due varianti, piuttosto atipiche per l'isomerismo destro, comprendono 18/42 – 43% casi).

La vena cava superiore era assente a destra in 9/42 (21%) casi, di cui 7 in dextrocardia; mentre una vena cava superiore sinistra era presente in 27/42 (64%) casi. Un doppio distretto cavale superiore era presente in 18/42 (42%) casi.

Per quanto riguarda l'assetto dei visceri addominali, abbiamo osservato asplenia così come atteso in 33/42 (78%) casi, mentre in 8/42 (20%) la milza era presente e localizzata a destra (5

casi di cui 1 con polisplenia) o a sinistra (3 casi di cui 1 con polisplenia). In un caso non è stato possibile definire l'anatomia della milza. Degli 8 casi in cui era presente la milza, destra o sinistra, 7 erano del gruppo CAVc e solo 1 del gruppo non-CAVc.

Il fegato era mediano o mediano con prevalenza destra o sinistra in 31/42 (74%) casi, mentre era solo destro o solo sinistro in 11/42 (26%) casi.

Dettagli anatomici dei casi non-CAVc.

- 1) Ventricolo destro a doppia uscita, vasi trasposti, difetto interventricolare sottopolmonare, stenosi polmonare, ritorno venoso polmonare anomalo totale sottodiaframmatico, levocardia. In addome si osservava: vena cava inferiore mediana, fegato a sinistra, stomaco a destra, milza non chiaramente definibile.
- 2) Ventricolo destro a doppia uscita, ritorno venoso polmonare anomalo totale misto sopra e sottodiaframmatico, auricole di morfologia destra, dextrocardia. In addome: vena cava inferiore destra con passaggio a sinistra a livello diaframmatico e confluenza in atrio posto a sinistra, per il resto assetto usuale da isomerismo destro (asplenia e fegato mediano, stomaco a sinistra).

- 3) Cuore uni ventricolare di tipo destro con atresia polmonare, ritorno venoso polmonare anomalo totale misto, mesocardia. In addome: doppia vena cava sottoepatica, per il resto assetto usuale da isomerismo destro.
- 4) Tetralogia di Fallot, tentativo di ritorno venoso polmonare anomalo in camera retro atriale sinistra non ostruita, levocardia, vene sovra epatiche sinistre drenanti in seno coronarico. In addome: assetto usuale da isomerismo destro.
- 5) Trasposizione congenitamente corretta delle grandi arterie, difetto interventricolare e atresia polmonare, levocardia, auricole da situs inversus. Sistema cavale a sinistra. In addome: visceri in situs inversus.
- 6) Trasposizione congenitamente corretta delle grandi arterie, difetto interventricolare e stenosi polmonare e infundibolare, ritorno venoso polmonare anomalo totale misto, levocardia, auricole destre. Sistema cavale a destra. In addome: assetto usuale da isomerismo destro.

Isomerismo sinistro.

Su 28 casi di isomerismo bronchiale sinistro, abbiamo identificato 10 pazienti (36%) con canale atrio-ventricolare completo (CAVc), e 18 (64%) con altra cardiopatia congenita (non-CAVc). Tra i casi non-CAVc erano presenti: 6 casi di canale atrio-ventricolare parziale, 2 di difetto interventricolare, 2 di difetto interatriale, 3 di ritorno venoso polmonare anomalo

parziale, 2 di coartazione aortica (uno associato a sindrome di Kabuki), 1 di trasposizione congenitamente corretta delle grandi arterie, 1 di cuore uni ventricolare di tipo destro e atresia polmonare, 1 di discordanza atrio-ventricolare, ostruzione all'efflusso destro e ritorno venoso polmonare anomalo parziale (Tabella 1).

La posizione del cuore era in dextrocardia in 14/28 (50%), (6 dei quali CAVc, 8 non-CAVc) e in levocardia nell'altra metà dei casi.

L'ostruzione all'efflusso destro era presente in 9/28 (32%) casi; in particolare in 4/10 (40%) casi nel gruppo dei CAVc, e in misura minore nel gruppo dei non-CAVc (5/18 – 28%).

Un'anomalia parziale dei ritorni venosi polmonari è stata osservata solo in 5/28 (18%) casi, solo nel gruppo non-CAVc; nessuna anomalia delle vene polmonari è stata invece riportata nel gruppo CAVc, né è stato osservato alcun caso di anomalia totale delle vene polmonari.

La vena cava inferiore era interrotta (Figura 5), come atteso, con azygos o emiazygos continuation in 26/28 (93%) casi, mentre era situata a destra in due casi: un CAVc in dextrocardia e un caso di coartazione aortica e difetto interventricolare in levocardia, in sindrome di Kabuki.

La vena cava superiore era assente a destra solo in due casi, di cui uno in dextrocardia; mentre una vena cava superiore sinistra era presente in 20/28 (71%) casi. Un doppio distretto cavale superiore era presente in 16/28 (57%) casi.

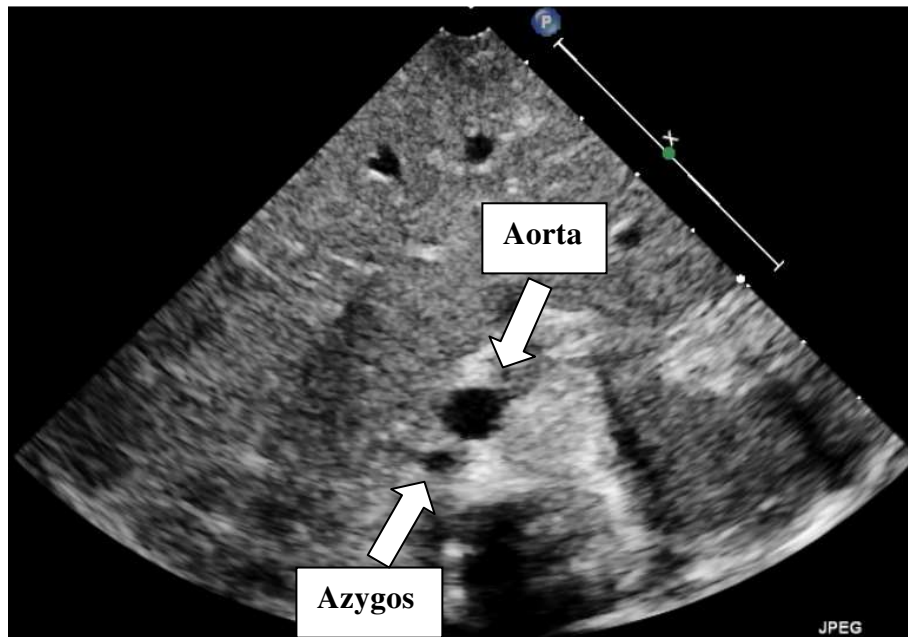
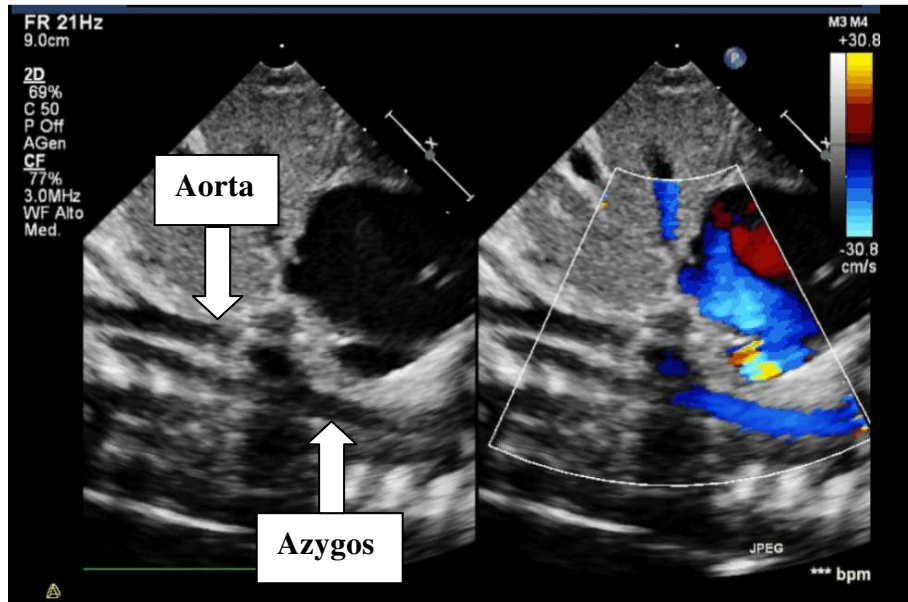


Figura 5. Ecocardiogramma color-Doppler, in altro proiezione sottocostale asse lungo, in basso asse corto, l'aorta è in posizione quasi mediana rispetto al rachide, non si osserva vena cava inferiore che è interrotta nella porzione sottorenale e sostituita dalla vena azygos che decorre in posizione posteriore e destra rispetto all'aorta. Con il color-Doppler si apprezza la direzione del flusso venoso che è codificata in blu, quindi in senso caudo-craniale, opposta al flusso che si osserva normalmente nella stessa proiezione in aorta, che è tipicamente codificata in rosso, per la sua direzione cranio-caudale.

Per quanto riguarda l'assetto dei visceri addominali, abbiamo osservato polisplenia sinistra così come atteso in 15/28 (53%) casi, in 1 caso una milza singola a sinistra, in 4 casi il tessuto splenico non era ben identificabile, mentre in 8/28 (28%) casi erano presenti milze multiple localizzate a destra. Di questi 8 casi di polisplenia destra, 3 presentavano levocardia ed erano associati a cardiopatie relativamente semplici (1 difetto interventricolare sottoaortico isolato, 1 con associato RVAPP, 1 coartazione aortica), mentre altri 5 si presentavano in dextrocardia ed erano associati a cardiopatie più complesse (2 CAVc, 1 CAV parziale con stenosi polmonare, 1 ventricolo destro a doppia uscita, 1 discordanza atrio-ventricolare con ostruzione all'efflusso destro).

Il fegato era mediano in 11/28 (39%) casi, in ipocondrio sinistro o destro in 9/28 (32%) ed in 7/28 (25%) casi, rispettivamente.

	Isomerismo destro (42 casi)			Isomerismo sinistro (28 casi)		
	CAVc 36 (86%)	nonCAVc 6 (14%)	Tot 42	CAV 10 (36%)	nonCAVc 18 (64%)	Tot 28
Ostruzione efflusso destro	27/36 (75%)	6/6 (100%)	33/42 (78%)	4/10 (40%)	5/18 (28%)	9/28 (32%)
Ritorno venoso polmonare anomalo	15/36 (42%)	5/6 (83%)	20/42 (47%)	0	5/18 (28%)	5/28 (18%)
Destrocardia	14/36 (39%)	1/6 (17%)	15/42 (36%)	6/10 (60%)	8/18 (44%)	14/28 (50%)
Milza in assetto atipico	7/36 (19%)	1/6 (17%)	8/42 (20%)	2/10 (20%)	6/18 (33%)	8/28 (28%)
Vena cava inferiore in assetto atipico	17/36 (47%)	1/6 (17%)	18/42 (43%)	1/10 (10%)	1/18 (5%)	2/28 (7%)

Tabella 1. Caratteristiche dei casi di isomerismo destro e sinistro.

Discussione.

L'incidenza delle eterotassie è stimata approssimativamente 1 su 10.000, quindi circa il 3% delle cardiopatie congenite.⁷

La cardiopatia più tipicamente rappresentata nell'isomerismo destro è il canale atrio-ventricolare completo a dominanza destra, doppia uscita dal ventricolo destro e ostruzione all'efflusso destro. Tuttavia nella nostra popolazione il 14% dei casi (6 casi) di isomerismo destro presentava un tipo diverso di cardiopatia. Osservando in dettaglio le caratteristiche di questi 6 casi, è possibile notare che pure trovandosi al di fuori dalla categoria del CAVc, cioè presentando due valvole atrio-ventricolari, le altre due caratteristiche principali della cardiopatia "da isomerismo destro" sono conservate nella quasi totalità dei casi, vale a dire l'ostruzione all'efflusso destro (6/6) e le anomalie dei ritorni venosi polmonari (5/6).

D'altra parte, nel gruppo non-CAVc il criterio di atipicità non si esprime altrettanto per quello che riguarda l'arrangiamento degli organi addominali e la vena cava inferiore, dal momento che solo 1/6 presenta una milza in assetto atipico e una vena cava inferiore atipica, cioè inferiore sinistra; si tratta peraltro di un caso ambiguo in cui accanto all'isomerismo bronchiale destro si osserva un situs inversus delle auricole e dei visceri addominali.

Nondimeno, la presenza di un assetto atipico della milza e della vena cava inferiore, non è affatto infrequente, dal momento che questi elementi compaiono rispettivamente nel 20% e

nel 43% dei casi di isomerismo destro. Inoltre, tranne che in un caso ambiguo di non-CAVc, le forme atipiche di milza e vena cava inferiore sono sempre associate a cardiopatia tipica, cioè CAVc.

Per quanto riguarda l'isomerismo sinistro, la cardiopatia tipica da eterotassia, il CAVc, non è più quella principalmente rappresentata, infatti i casi di non-CAVc corrispondono al 64%.

Inoltre, anche gli elementi tipici di ostruzione all'efflusso destro e anomalia dei ritorni venosi polmonari vengono meno, essendo presenti rispettivamente nel 40 % e nello 0% dei casi con CAVc. Tali elementi ricorrono invece in circa 1/3 dei casi di non-CAVc. Va notato a tal proposito che l'anomalia dei ritorni venosi polmonari questa volta ricorre solo come anomalia parziale e mai totale, in tre casi rappresentando l'unico elemento di cardiopatia congenita.

Anche nei casi di isomerismo sinistro ha una certa ricorrenza l'arrangiamento ambiguo della milza, essendo presente nel 28% dei casi. In particolare si tratta di polisplenia in ipocondrio destro, che non può essere ricondotta né a situs inversus (sarebbe in tal caso una milza unica a destra) né ad altro tipo di situs. Analizzando in dettaglio le caratteristiche dei casi con polisplenia destra, è interessante osservare come vi siano 3 casi di levocardia e 5 di destrocardia. Tuttavia, mentre i casi con levocardia sono associati a cardiopatie semplici (difetto interventricolare, ritorno venoso polmonare anomalo parziale e coartazione aortica), quelli con destrocardia sono associati a cardiopatie complesse, non necessariamente di tipo CAVc, ma sempre con ventricolo destro dominante e ostruzione all'efflusso destro.

La presenza o meno di destrocardia appare piuttosto neutrale nei confronti delle diverse varianti di cardiopatia e dell'assetto degli altri organi, in entrambe le forme di isomerismo, essendo presente in una percentuale tra il 36% (in isomerismo destro) e il 50% (in isomerismo sinistro). L'unica categoria in cui la destrocardia è meno rappresentata è quella dei non-CAVc in isomerismo destro, dove è presente in un solo caso.

Per quanto sembri opportuno da un punto di vista clinico, appare evidente che le esigenze di classificazione delle eterotassie non possono essere facilmente ricondotte su una distinzione dicotomica tra isomerismo destro e sinistro.

Dallo studio di Yim et al.^{8,9} si evince che dall'analisi retrospettiva di 114 casi, il pattern di isomerismo classico non viene rispettato in ben 21,5% dei casi, in cui viene meno la concordanza tra situs bronchiale, situs delle auricole e situs viscerο-addominale. Gli Autori propongono pertanto di descrivere il situs di ciascuno dei tre sistemi indipendentemente l'uno dall'altro, in tutti i casi in cui vi è discordanza.

Nel nostro studio abbiamo voluto mettere in evidenza i quadri in cui vi erano dei criteri di atipicità negli elementi costitutivi dei vari casi di eterotassia (Figure 6 e 7). Questo allo scopo di evidenziare eventuali caratteristiche ricorrenti, come nel caso della polisplenia destra che in isomerismo sinistro e destrocardia si associa a cardiopatie complesse con ostruzione

all'efflusso destro, mentre in levocardia si associa più probabilmente a cardiopatie semplici come il difetto interventricolare o la coartazione aortica.

Così come suggerito nei lavori di Anderson et al.,^{2-4,10} sarebbe più opportuno usare la definizione di situs ambiguus piuttosto che di isomerismo destro o sinistro, dal momento che non di rado vi è discordanza nel situs espresso dai diversi sistemi bronchiale, auricolare e addominale.

Conclusioni.

Come atteso, la grande maggioranza dei casi con isomerismo destro presenta una cardiopatia tipica con CAVc, spesso con ostruzione all'efflusso destro, mentre invece nei casi di isomerismo sinistro il CAVc ricorre con minore frequenza ed è comune osservare una combinazione variabile di cardiopatie semplici e complesse. In particolare le anomalie dei ritorni venosi polmonari che sono spesso complesse e miste negli isomerismi di tipo destro, compaiono sempre in forma parziale nell'isomerismo sinistro.

La disposizione della milza è francamente atipica in una percentuale del 20-28 % negli isomerismi di tipo destro e sinistro, rispettivamente. In particolare, la presenza di una milza, elemento quanto mai atipico in isomerismo destro, è quasi sempre associata alla forma tipica di cardiopatia, cioè il CAVc. Invece, in caso di polisplenia destra, elemento atipico nell'isomerismo sinistro, se questa si associa a dextrocardia è indice di cardiopatia complessa, spesso con CAVc, al contrario se è in levocardia, appare maggiormente associata a cardiopatie semplici come il difetto interventricolare o la coartazione aortica isolata.

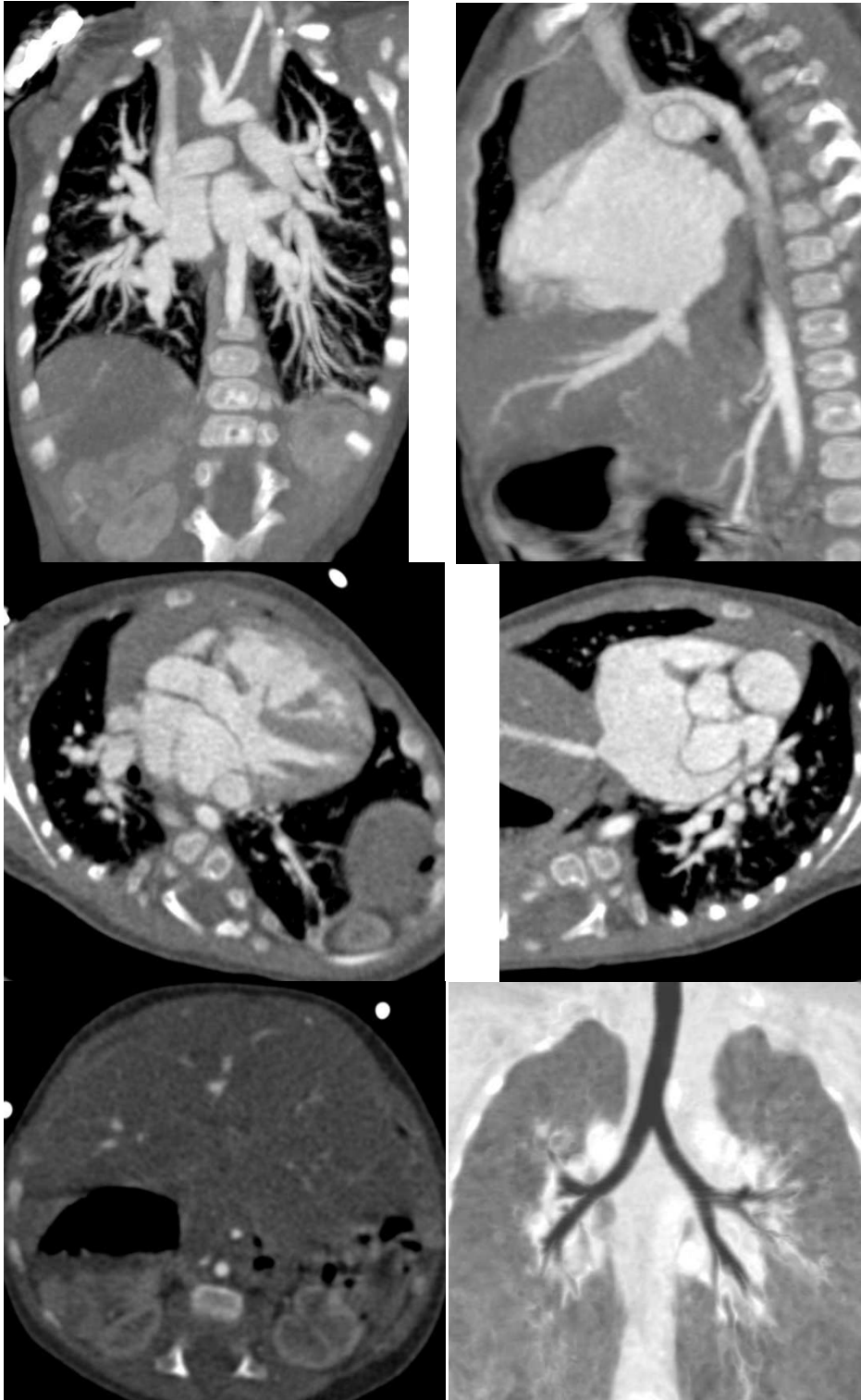


Figura 6. Il caso presenta un tipico isomerismo bronchiale sinistro, auricole entrambe di morfologia sinistra, interruzione della vena cava inferiore con azygos continuation, ma il situs dei visceri addominali è ambiguo. Infatti, invece della polisplenia sinistra con stomaco sinistro, si osservano polisplenia e stomaco a destra. Il cuore è in posizione normale, cioè in levocardia, è la cardiopatia è un difetto interventricolare sottoaortico, con associato ritorno anomalo delle vene polmonari di destra in vena cava superiore.

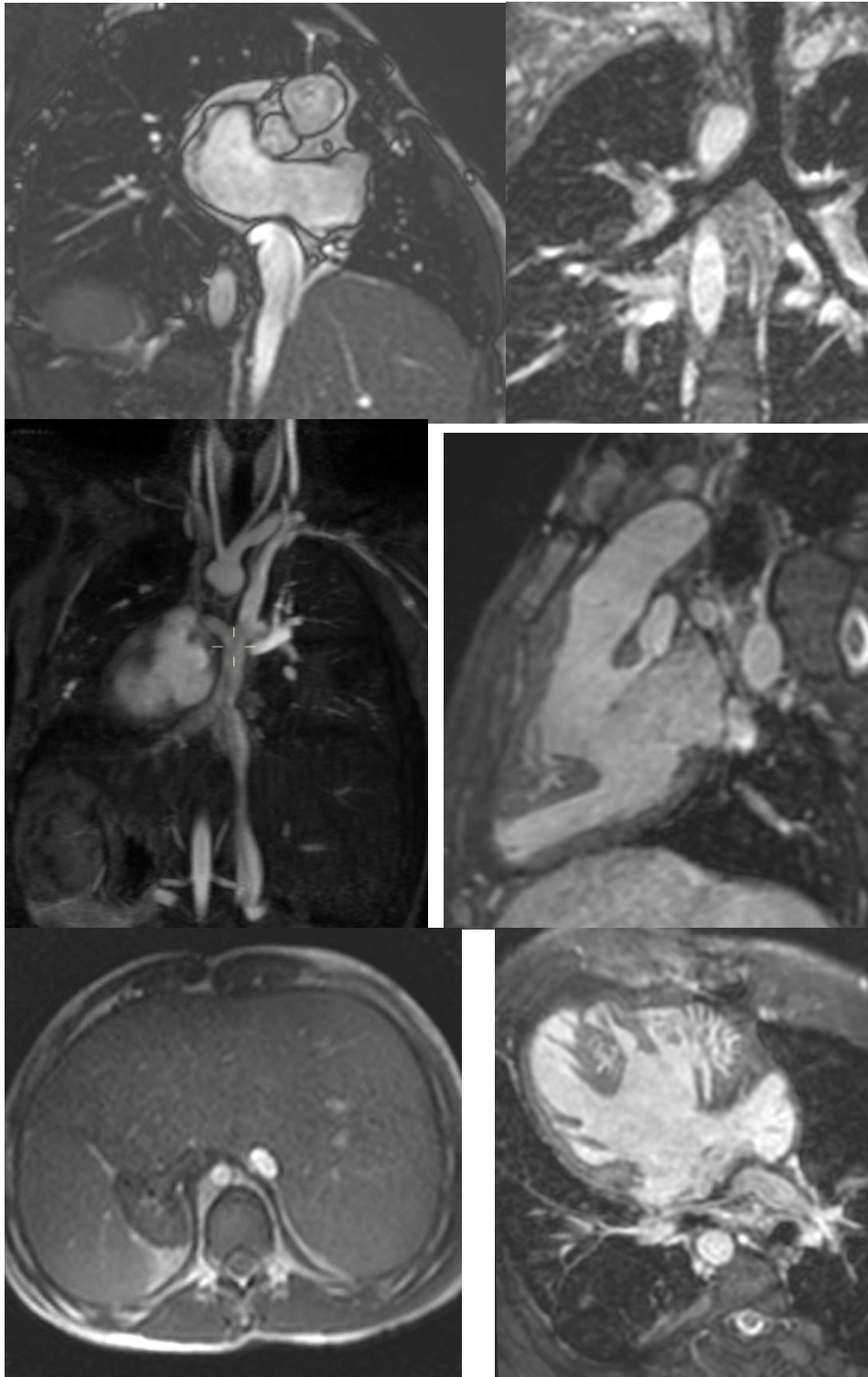


Figura 7. Il caso presenta un tipico isomerismo bronchiale destro con bronchi simmetrici, isomerismo auricolare di tipo destro ma elementi atipici nel situs dei visceri addominali. Infatti invece di osservare asplenia e fegato mediano, si vede che il fegato è in ipocondrio sinistro mentre a destra sono presenti stomaco e milza. Il cuore è in dextrocardia e le connessioni venose cavali sono entrambe disposte a sinistra, con assenza di vena cava superiore destra. La cardiopatia associata è tipica di isomerismo destro, con canale atrio-ventricolare a dominanza destra, ventricolo destro a doppia uscita, vasi trasposti e ipoplasia/atresia polmonare.

Bibliografia

- 1) Jacobs JP, Anderson RH, Weinberg PM, Walters III HL, Tchervenkov CI, Del Duca D et al.
The nomenclature, definition and classification of cardiac structures in the setting of heterotaxy. *Cardiol Young* 2007; 17(Suppl. 2): 1–28
- 2) Anderson RH, Brown NA, Meno C, Spicer DE. The Importance of Being Isomeric. *Clinical Anatomy* 28:477–486 (2015)
- 3) Loomba RS, Hlavacek AM, Spicer DE, Anderson RH. Isomerism or heterotaxy: which term leads to better understanding? *Cardiol Young*. 2015 Aug;25(6):1037-43.
- 4) Cohen MS, Anderson RH, Cohen MI, Atz AM, Fogel M, Gruber PJ, et al. Controversies, genetics, diagnostic assessment, and outcomes relating to the heterotaxy syndrome. *Cardiol Young*. 2007;17(suppl 2):29–43.
- 5) Loomba RS, Pelech AN, Shah PH, Anderson RH. Determining bronchial morphology for the purposes of segregating so-called heterotaxy. *Cardiol Young*. 2016;26:725–737

- 6) Tawfik AM, Batouty NM, Zaky MM, Eladalany MA, Elmokadem AH. Polysplenia syndrome: a review of the relationship with viscerocardiac situs and the spectrum of extra-cardiac anomalies. *Surg Radiol Anat.* 2013;35:647–653
- 7) Teele SA, Jacobs JP, Border WL, Chanani NK. Heterotaxy Syndrome: Proceedings From the 10th International PCICS Meeting. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2015 Oct;6(4):616-29.
- 8) Yim D, Nagata H, Lam CZ, Grosse-Wortmann L, Seed M, Jaeggi E, Yoo SJ. Disharmonious Patterns of Heterotaxy and Isomerism: How Often Are the Classic Patterns Breached? *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018 Feb;11(2):e006917.
- 9) Loomba RS, Tretter JT, Anderson RH. Letter by Loomba et al Regarding Article, "Disharmonious Patterns of Heterotaxy and Isomerism: How Often Are the Classic Patterns Breached?" *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018 Jun;11(6):e007718.
- 10) Tremblay C, Loomba RS, Frommelt PC, Perrin D, Spicer DE, Backer C, Anderson RH. Segregating bodily isomerism or heterotaxy: potential echocardiographic correlations of morphological findings. *Cardiol Young.* 2017 Oct;27(8):1470-1480.