

## Le malformazioni cardiache congenite: una rivisitazione tra statistica e storia

Giulio Cesare Maggi  
 Primario Cardiologo Emerito

La prevalenza alla nascita di malformazioni a carico del cuore e dei grossi vasi, definibili come cardiopatie congenite, sembra presentare in questi ultimi anni un incremento possibilmente legato alle migliorate possibilità diagnostiche che consentono di individuare anche forme minori, senza equivalenti clinici sia alla nascita sia nell'età adulta.

Queste ultime forme più che di competenza del pediatra o del cardiocirurgo, lo sono del cardiologo clinico.

Se dal punto di vista dell'eziologia e della patogenesi non si sono avuti progressi particolari, l'attenzione dei ricercatori è stata attratta recentemente dalla incidenza di un certo grado di familiarità per i difetti cardiaci congeniti: essa è valutata nella letteratura internazionale tra il 4 e il 10% dei casi, mentre la presenza di anomalie che caratterizza alcune tra di esse, secondo studi recenti, non è irrilevante ed in alcune forme è pressoché costante<sup>1</sup>.

Il miglioramento della storia naturale di alcune di esse, legato ai grandi successi del loro trattamento chirurgico, sia invasivo sia semiinvasivo, negli ultimi 50 anni, da una parte ha evidenziato la comparsa talora tardiva di sintomi clinici ad essi collegati dall'altra han fatto sì che l'interesse culturale e pratico del cardiologo clinico debba mantenersi sempre attuale su questo argomento.

Il fenomeno, segnalato da vari studi statistico-epidemiologici della letteratura medica recente, soprattutto nordamericana, è in questo senso rilevante.

La constatazione che i fattori di rischio ambientale sono solo in piccola misura responsabili di queste anomalie delle strutture cardiache e dei grossi vasi per quanto concerne la loro incidenza e prevalenza anche nel nostro Paese, ha spostato l'interesse degli studiosi sui fattori genetici, quindi cromosomici, incidenti sull'embriogenesi normale e soprattutto patologica.

In estrema sintesi si dirà che la prevalenza calcolata tra 8 e 10 malformazioni cardiache e dei grossi vasi su 1.000 nati vivi, è pari perciò all'1% delle nascite<sup>2</sup>, con una mortalità che nel nostro Paese è del 13.3% entro l'anno di vita<sup>3</sup>.

La prima trattazione sistematica delle cardiopatie congenite comparve nel 1858 ad opera di B. Peacock, *Malformations of the Heart*, che faceva stato di quanto si conosceva fino a quel momento sulle cardiopatie congenite all'esame autoptico<sup>4</sup>.

Ma il trattato di fondamentale importanza, purtroppo oggi abbastanza dimenticato, e che costituisce la pietra miliare degli studi sull'argomento, è *The Atlas of Congenital Heart Disease* di Maude Abbott (1869-1940) frutto di una vita di ricerche, con la classificazione di oltre 1.000 casi.

Altrettanto importanti gli studi di Helen Taussig (1898-1986), il cui trattato del 1947 fu la base dei nostri studi di (allora) giovani cardiologi. Il nome di Helen Taussig è legato a quello del cardiocirurgo Alfred Blalock: essi

aprono la strada alla moderna cardiocirurgia. Seguendo la tendenza classificatoria attuale la denominazione delle singole cardiopatie congenite è basata su criteri quasi esclusivamente di descrizione anatomica (WHO, PNA): essa è come tale utilizzata dai Registri dei differenti Paesi: da essi si ricavano i dati statistici, per il nostro Paese dall'ISTAT.

Nondimeno in alcuni tipi di malformazioni complesse, la cui descrizione sarebbe complicata, oppure per ragioni storiche anche di tipo nazionalistico, alcune di queste ancora oggi conservano una denominazione epònima ricordando così colui che per primo l'ha descritta (o si suppone l'abbia descritta) e che quindi ne ripete il nome. Poiché è giusto dare a Cesare quel che è di Cesare – e questo è uno degli scopi e dei meriti della storia della medicina – ho voluto qui ricordare, sia pure in breve, i nomi di coloro che per primi, sia pure per una fortunata combinazione, ma con attenta osservazione, hanno descritto alcune tra queste malformazioni.

Si vedrà in ogni caso che questa rivisitazione può comportare anche, qualche volta, delle piccole sorprese rispetto alla consuetudine nosografica, e persino qualche nozione ignorata.

Sarà seguito, nell'esposizione delle singole entità morbose, l'ordine di maggior frequenza percentuale dei Registri, tenendo quale riferimento il lavoro di C.D. Morris<sup>1</sup> che è quello più aggiornato (2004), riportato in<sup>3</sup>.

Si ricorderà innanzitutto che fu il patologo A. Spitze a formulare per primo la teoria della incompleta torsione delle camere cardiache nel corso dell'embriogenesi e durante lo sviluppo fetale, fornendo così una base alla genesi delle malformazioni cardiovascolari<sup>4</sup>.

Oggi sappiamo che la complessa sequenza del *looping* del tubo cardiaco che determina la normale (ed anormale) formazione delle quattro cavità del cuore, nonché quella dei grossi vasi, è regolata da geni che controllano la produzione di miociti cardiaci e la formazione delle strutture atriali e ventricolari: questi geni specifici per il cuore sono *NK 2* e *GATA 4*.

La loro complessità rende assai improbabile una terapia genica (preventiva) *in utero* delle malformazioni nel medio periodo.

Nell'esposizione delle diverse anomalie congenite cardiovascolari seguiremo, come si è detto, il criterio della prevalenza basato sull'osservazione di oltre 150.000 nati vivi, con follow up almeno fino all'anno, esclusi quindi quelli rappresentati dalla presenza di fattori letali.

### 1) Difetto settale ventricolare (DSV)

Questa anomalia fu descritta per la prima volta nel 1879 dal clinico francese Henry Roger (1809-1891)<sup>5</sup>.



L'anomalia fu chiamata "maladie de Roger" e tale nome conserva nella letteratura francese e non raramente anche americana. Se ne conoscono varie tipologie ed almeno quattro possibili allocazioni del difetto settale, con conseguente possibile interessamento o no del sistema hisiano.

In un caso da noi osservato clinicamente e poi esaminato al tavolo anatomico abbiamo descritto una serie di difetti multipli del setto IV realizzanti il quadro di un *septum cribrosum*<sup>6</sup>.

Secondo i vari Registri e dai dati statistico-epidemiologici la prevalenza del DSV varia tra 20 e 30% di tutte le malformazioni cardiache congenite con aspetti clinici variabili, dall'asintomaticità fino a quadri severi.

## 2) Pervietà del dotto arterioso (Dotto di Botallo)

Questa struttura vitale nel corso della vita fetale consente al 90% della gettata cardiaca di passare dal ventricolo destro all'aorta discendente, evitando così la circolazione polmonare.

Poche ore dopo la nascita il dotto arterioso va incontro ad un processo di chiusura naturale che si completa in 1-2 settimane, attraverso l'aumento della PaO<sub>2</sub> e la riduzione delle prostaglandine circolanti: residua, come è noto, il cosiddetto legamento arterioso.

Si ritiene comunemente che il dotto arterioso sia stato descritto per la prima volta dall'anatomista astigiano Leonardo Botallo (1519-1588) attivo soprattutto in Francia con il nome di Botal; da qui l'epònimo di "Dotto di Botallo". In realtà il primo a descrivere il dotto arterioso fu Galeno, il medico di formazione ellenistica, nato in Cappadocia (131/38-201 A.D.), morto vicino a Palermo ove oggi è Misilmeri. Nel libro XIII dei suoi "Procedimenti anatomici", tradotto dal greco in arabo da Hunain ibn Ischaq, ai cap. IX e X, così si esprime Galeno: "(...) Il vaso (*ductus Botalli*) che giunge a mezzo tra l'arteria massima (*aorta*) e l'arteria venosa (*arteria pulmonalis*) mentre l'animale è negli uteri - questo è un ramo che è d'arteria e l'utilità è di arteria - trovi che anch'essa è singola, priva di una vena". Se lo scopritore del dotto arterioso nel feto e nell'animale formato alla nascita è incontestabilmente Galeno, nell'uomo esso fu descritto da Giulio Cesare Aranzio (1530-1589) professore di

anatomia nello Studio bolognese, che si occupò a lungo dell'anatomia del feto. È possibile che Aranzio abbia avuto accesso all'opera di Galeno, uno tra i primi libri stampati a Venezia. In realtà la scoperta del dotto arterioso ha finito per essere attribuita a Leonardo Botallo<sup>8</sup>, mentre al coevo Aranzio spetta almeno l'indiscutibile merito di aver descritto nel feto il dotto venoso che da lui ha preso il nome (Dotto di Aranzio) il quale mette in comunicazione la vena ombelicale con la vena cava inferiore, via fondamentale del sangue proveniente dalla placenta.

Come vedremo più oltre Botallo è stato considerato anche lo scopritore del difetto settale atriale (forame di Botallo), paternità che già Harvey nel *De motu cordis et sanguinis in animalibus* (1620)<sup>9</sup> gli contestava, con britannico fair play, chiamandolo "riscopritore".

## 3) Difetto settale atriale (DSA)

Questa anomalia, che costituisce circa il 12% di tutti i difetti congeniti del cuore come anomalia isolata del tipo *ostium secundum*, non raramente si associa a difetti scheletrici dei tipi sindrome di Holt-Horam.

Si ritiene comunemente che la pervietà del *foramen ovale* sia stata descritta per la prima volta da Leonardo Botallo nel *De humano fetu* (1587<sup>3</sup>), da cui l'epònimo di "Foro di Botallo". Vivace oppositore delle priorità di Botallo e di questa attribuzione in particolare fu il clinico francese Charles Laubry, che si associò a quanto aveva già scritto il fisiologo Marie J.P. Flourens (1794-1867)<sup>10</sup>.

Aranzio, Carcano e poi Vesalio fanno menzione del *foramen ovale* nei loro scritti. È ancora Harvey che nel *De motu cordis*, ricordando la "riscoperta" del dotto arterioso, così si esprime "(...) ha spinto Leonardo Botallo a vantarsi di aver scoperto un nuovo passaggio del sangue dalla vena cava al ventricolo sinistro". Riconosce Harvey di aver avuto lui pure la stessa tentazione quando osservò questa anomalia<sup>9</sup>.

È doveroso riconoscere che Galeno (Proc. Anat. L. XII, par. V) relativamente alla circolazione

fetale<sup>7</sup> è piuttosto vago sulla presenza del *foramen ovale*: il dato si ricava solo indirettamente ed in via presuntiva. Egli, con ogni verosimiglianza, osservò in un feto il forame e lo considerò un aspetto normale nella cir-



Fig. 1 - In alto: diagramma di un difetto settale atriale tra a e b. In basso: rappresentazione di banda moderatrice. Notare la .L. autografa di Leonardo (da Keele-Pedretti, folio 164r).

colazione dell'adulto. Ricorda Franco Alessio, nelle note all'opera di Harvey, come ancora vent'anni dopo la scoperta di Harvey (1620) nel 1639 il medico modenese Cecilio Folli (1614-1682) sulla base di un reperto di *foramen ovale* pervio, nella memoria "*Sanguinis a dextro in sinistrum ventriculum defluentis facilis reperta via*" (Piss., Venezia, 1639)<sup>9</sup> negasse la scoperta harveyana.

In realtà la prima descrizione di questa anomalia anatomica sembra potersi ragionevolmente assegnare a Leonardo da Vinci. Infatti nel *folio Q II 11r* poi 19081r dei Quaderni di Anatomia della collezione reale del Castello di Windsor, databile secondo Clark c.ca 1513<sup>11</sup>, e nella recente classificazione di Keele e Pedretti (1978)<sup>12</sup> come *folio 164r*, qui riprodotto dal facsimile (Fig. 1), Leonardo ha disegnato il reperto di un riscontro autoptico, sicuramente umano, nel quale egli evidenzia questo tipo di anomalia.

Sia Keele<sup>13</sup> sia O'Maley e Saunders<sup>14</sup> riportano il testo del commento di Leonardo nella traduzione inglese. Nell'originale, riportato in<sup>12</sup> a *folio 164r* (IV) esso così suona: "O trovato dal a ventrichulo sinj(s)tro al b ventrichulo destro un buso chava dal a al b ilquale noto qui per Vedere se chosi e negli altri orecchi delli altri cuori". Il testo in trascrizione è "Ho trovato da 'a' ventricolo sinistro a 'b' ventricolo destro un buco da 'a' a 'b' del quale tengo nota per vedere se è identico in altri cuori". Si dovrà subito far attenzione al fatto che in Leonardo gli atri sono spesso chiamati "ventricoli superiori" o "orecchi" o infine semplicemente "ventricoli". Si noterà come Leonardo fa spesso dei promemoria quando si imbatte in qualche cosa di non comune.

Il disegno è relativamente grossolano, ma il commento di Leonardo non lascia dubbi.

Si noterà ancora che nella parte inferiore del *folio* si osserva un cuore con la "banda moderatrice" che viene detta anche "catena" o "corda di Leonardo" secondo la proposta di King (1837)<sup>15</sup>. Si vorrà notare ancora sempre nella parte inferiore del disegno la presenza della lettera .L. che secondo M. Holl<sup>16</sup> è aggiunta autografa di Leonardo, a siglare due sue scoperte, in particolare il "buso" tra i due "ventrichuli", cioè atri.

Sia Keele sia O'Malley e Saunders (loc. cit.) ritengono che lo schizzo leonardiano ed il relativo commento si riferiscano ad un difetto settale atriale all'altezza del *foramen ovale*.

Ricordano tuttavia O'Malley e Saunders la possibilità che può esservi "a degree of patency of this foramen which is however not functionally open". Pensiamo ad un difetto settale atriale, certo, tenuto conto della concordanza tra il disegno ed il commento leonardiano. Più difficile appare stabilire quale tipo, dei quattro descritti dalla attuale nosografia, egli abbia rilevato. Secondo Keele<sup>13</sup> tutto porta a concludere per il tipo *foramen ovale*.

Come scrive lo storico della medicina A. Pazzini<sup>17</sup> "di Leonardo più si studia e più c'è da studiare". A fronte di molti epònimi, alcuni dei quali non meritati, quello di Leonardo potrebbe non irragionevolmente essere associato al difetto settale atriale<sup>18</sup>.

## 4) Tetralogia di Fallot

La complessa malformazione del cuore e dei grossi vasi, caratterizzata da stenosi dell'arteria polmonare fino all'atresia, difetto settale ventricolare con ipertrofia del ventricolo destro e destro-posizione dell'arco aortico nel 20-25% dei casi, è una anomalia cianogena con frequenza statistica del 7.4% delle cardiopatie congenite, cui bisogna aggiungere 7.5% di stenosi isolate dell'arteria polmonare. Questa condizione morbosa fu descritta per la prima volta nel 1888 dal clinico marsigliese Jules Etienne Fallot (1850-1911) il quale sottolineò la caratteristica cianogena della malattia (*maladie bleue*)<sup>19</sup>.

Anomalie dell'arco aortico fino al tronco arterioso comune si associano di frequente alla tetralogia di Fallot: esse presentano delezione del cromosoma 22q11, mentre nel Fallot "puro" manca la delezione<sup>20</sup>.

Nel 1897 il clinico tedesco Victor Eisenmerger (1864-1932) descrisse il complesso che da lui ha preso il nome, analogo al Fallot eccetto che per la presenza di dilatazione dell'arteria polmonare. Essa è oggi inclusa nei difetti del canale atrioventricolare e si associa spesso a difetti tipo *ostium secundum* e/o a pervietà del dotto arterioso, o a persistenza della vena cava superiore di sinistra.

La presenza di un difetto settale atrioventricolare diagnosticabile *in utero* si associa nel 40-50% dei casi ad una sindrome di Down.

Nelle forme complete di difetto del canale AV si sviluppa una sindrome di Eisenmenger con shunt intercardiaco destro→sinistro e cianosi sistemica.

Come si vede il diverso grado di gravità della cardiopatia congenita, *in utero* come alla nascita, è dominato dalla gravità del difetto settale AV, del quale sono descritti più tipi, secondo la classificazione di Rastelli. Potrebbe trattarsi di una diversa penetranza ed espressività dell'anomalia cromosomica sopra ricordata.

## 5) Anomalia di Ebstein

L'anatomo-patologo tedesco Wilhelm Ebstein descrisse nel 1866 un'anomalia congenita del cuore in un giovane di 19 anni morto nell'ospedale di Breslavia. L'anomalia consisteva in una marcata ridondanza della valvola tricuspide che trovava impianto sul miocardio ventricolare destro in posizione assai più bassa dell'*annulus*<sup>21</sup>.

Ebstein considerò l'anomalia da lui osservata come un difetto dell'embriogenesi. Nel 1927 nel pubblicare il 14° caso della letteratura mondiale il clinico tedesco A. Arkstein propose di chiamare questa anomalia "Ebsteinsche Krankheit" cioè Malattia di Ebstein e con questo epònimo è da allora classificata a dispetto della tendenza nosografica attuale.

La forma è rara, essendo la sua frequenza stimata attorno allo 0.5% delle malformazioni cardiache. Essa sembra essere legata ad una alterazione del fattore di trascrizione homeobox NKx2.5<sup>22</sup>.

La malattia è di interesse non solo pediatrico, ed è pos-



sibile, o quanto meno è stata proposta la sua relazione all'uso di benzodiazepine o litio nel corso della gravidanza.

L'associazione con la pervietà del *foramen ovale* o con veri e propri difetti del setto interatriale è piuttosto frequente, come pure lo è con una condizione aritmogena in generale, ed in particolare con la sindrome di Wolff-Parkinson-White.

A rigore anche la sindrome di W-P-W- andrebbe considerata tra le cardiopatie congenite dopo che è stata confermata l'osservazione di Paladino-Kent.

Ma per convenzione la forma appartiene al dominio della patologia aritmogena e anche i trattati recenti, pur sottolineando il fatto che essa è congenita, la escludono da questo capitolo della cardiologia.

Varrà qui solo la pena di un cenno sugli aspetti genetici della pre-eccitazione ventricolare.

È stata descritta una form di pre-eccitazione detta PRKAG2, caratterizzata da malattia progressiva aritmogena del sistema di conduzione ed ipertrofia cardiaca. Questa particolare sindrome presenta ereditarietà di tipo autosomale dominante con elevato grado di penetranza. Il gene che determina la malattia è stato identificato come subunità G-2 regolatoria  $\gamma$ -2 PRKA della proteinchinasi AMP-attivata del cromosoma 7.

È stato anche ipotizzato che si possa trattare di una forma cardiaco-specifica della Malattia di Pompe con accumulo cardiaco di glicogeno<sup>23</sup>.

L'argomento che qui in breve è stato presentato, è affascinante coinvolgendo oltre agli spunti statistici nozioni di genetica, embriologia, fisiopatologia e clinica: ciascuna di queste discipline ha un suo richiamo storico, talora recente, il cui ricordo costituisce la parte più significativa di questa rivista, la quale vuol essere un modesto omaggio ai primi scopritori di alcune delle malformazioni che il cardiologo clinico, nel corso della sua attività, ha sicuramente occasione di incontrare anche in soggetti di età adulta o con manifestazioni cliniche non particolarmente evidenti e perciò di maggior impegno diagnostico e clinico.

E può talora accadere di venire a conoscenza di attribuzioni storiche non del tutto legittime e perciò da rivedere. Dando, quando possibile, a Cesare quel che è di Cesare.

## Bibliografia

- Morris C.D. *Epidemiology of Congenital Heart Disease*. In: (3) Crawford M.H., Di Marco J.P. Paulus W.J. (Editors) *Cardiology* Edinbourg, Mosby, 2004<sup>2</sup>
- Maccheroni C., Maggi G.C., Vaccarella A. *Considerazioni statistiche epidemiologiche sulla mortalità per malformazioni cardiache congenite in Italia*.

- In: *Cardiology Science*, questo numero, 2005
- Castiglioni A. *Storia della medicina*. Verona, Mondadori, 1948.
  - Roger H. *Recherches cliniques sur la communication congenitale des deux coeurs par inoclusion du septum interventriculaire*. *Bull. Acad. Med., Paris*, 8, 1074, 1879.
  - Grigolato V., Maggi G.C., Andreuzzi P. *Un rare forme de Maladie de Roger*. *Arch. Mal. Coeur*, 1956.
  - Galeno Claudio *Procedimenti anatomici* (Trad. it. di I. Garofalo) Milano, Rizzoli, 1991.
  - Botal L. *Opera Omnia Gaasbeeck, Lugduni Batavorum: Ex officina Danielis & Abrahami*, 1660.
  - Harvey W. *Opere* (a cura di F. Alessio) Torino, Boringhieri, 1963.
  - Harvey W. *Etude anatomique du mouvement du coeur et sang chez les animaux*. (Trad. C. Laubry) Paris, Doin, 1950.
  - Clark K. *A catalogue of the Drawings of Leonardo da Vinci in the Collection of His Majesty the King at Windsor Castle*. New York, MacMillan, 1935.
  - Keele K.D., Pedretti C. *Leonardo da Vinci. Corpus of the anatomical studies in the collection of Her Majesty the Queen at Windsor Castle*. London, Harcourt Brace & Jovanovich, 1978.
  - Keele K.D. *Leonardo da Vinci on movement of the heart and blood*. London, Harvey & Blythe, 1952.
  - O' Malley C.D., Saunders J.B. *Leonardo on the Human Body*. New York, Dover Publications, 1983.
  - King, 1837 citato in (13)
  - Holl M. *Leonardo da Vinci und Vesal 1905*, citato in (13)
  - Pazzini A. *Leonardo nella storia della cardiologia*. Firenze, Ed. Med. Ital., 1960.
  - Maggi G.C. *Leonardo's Disease. A reasonable hypothesis*. In: *Raccolta Vinciana*, in corso di stampa.
  - Fallot A. *Contribution à l'anatomie pathologique de la maladie bleue* *Marseille Med.*, 25, 77-403, 1888.
  - Momma K., Koiudo C., Ando M., Matsuoka A. *Tetralogy of Fallot Associated with Chromosome 22q11 deletion* *Am. J. Cardiol.*, 76, 618-21, 1995.
  - Ebstein W. *Ueber einen sehr seltenen Fall von Insuffizienz der Valvula tricuspidalis, bedingt durch eine angeborene hochgradige Missbildung derselben*. *Arch. Ant. Pathol. Wissench. Med.*, 53, 238-54, 1866.
  - Benson D.W., Silberbach G.M., Kavanaugh-McHugh A. et al. *Mutations in the cardiac transcription factor NKX2.5 affect diverse cardiac developmental pathways*. *J. Clin. Invest.*, 104, 1567-73, 1999.
  - Leitch J.W., Hereford-Ashley P., Barlow M. *Pre-excitation Syndromes*. In: (2)