

Trasposizione delle grandi arterie. Qualche spiraglio nell'inquadramento patogenetico

Bruno Marino, M. Cristina Digilio*, Paolo Versacci, Silvia Anaclerio, Bruno Dallapiccola**

Cattedra di Cardiologia Pediatrica, Istituto di Pediatria, Università degli Studi "La Sapienza",

**Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, **Cattedra di Genetica Medica, Università degli Studi "La Sapienza" e Istituto CSS-Mendel, Roma*

Key words:

Cardiac anomalies;
Congenital heart disease;
Transposition
of the great arteries.

Transposition of the great arteries (TGA) is a frequent and severe cardiac defect. In patients with this malformation, diagnostic and surgical results and the long-term prognosis significantly improved in the last years. From the embryological point of view there are two main theories: 1) the anomalous infundibular rotation, and 2) the anomaly of the aortico-pulmonary septum. Both of them still present important limits.

Moreover, TGA is difficult to reproduce by animal experiments, but interesting data, using retinoid acid in pregnant rats, are nowadays available, as well as there are interesting data from the epidemiologic studies on human teratologic agents. TGA is rarely associated with genetic syndromes and with additional extracardiac anomalies. A few cases are in relation with DiGeorge syndrome with deletion of chromosome 22q11.

On the contrary TGA is significantly prevalent, in association with other cardiac and extracardiac anomalies, in children with lateralization defects, heterotaxy and asplenia syndrome (right isomerism). However in patients with heterotaxy and polysplenia syndrome (left isomerism) TGA is significantly more rare. In mice with mutation of *Smad2* and *NODAL*, two genes involved in the lateralization process, some cases of TGA, with or without right isomerism of the lungs, were reported. Moreover, in families with heterotaxy some cases with congenitally corrected TGA were reported and a new gene associated with heterotaxy, *CRYPTIC*, can present mutations in patients with "isolated" TGA.

A recent study on familiar recurrence of TGA shows in the same family some cases of TGA and of corrected TGA so that a monogenic inheritance (autosomic dominant or recessive) with variable phenotypic expression can be suggested. The normal righthand spiralization of the heart is genetically determined in cases of situs solitus and d-loop of the ventricles. This pattern is not present in cases of TGA presenting a parallel position of the great arteries. On the basis of these observations and according to new epidemiologic and genetic data some cases of TGA should be classified in the group of the anomalies of lateralization and ventricular loop.

The mystery is still present but perhaps some gleams of light are appearing.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (2): 154-160)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 24 giugno 2001; nuova stesura il 30 agosto 2001; accettato il 17 settembre 2001.

Per la corrispondenza:

Prof. Bruno Marino

Cattedra di Cardiologia Pediatrica

Istituto di Pediatria Università degli Studi "La Sapienza"

*Viale Regina Elena, 324 00161 Roma
E-mail: bruno.marino@uniroma1.it*

Introduzione

La trasposizione delle grandi arterie (TGA) è una delle più frequenti, delle più gravi e delle più misteriose cardiopatie congenite. È frequente perché è al quarto posto come prevalenza tra le cardiopatie congenite maggiori (3.54/10 000 nati vivi in Europa)¹, rappresenta circa il 5% di tutte le cardiopatie e il 34% delle malformazioni troncoconali in situs solitus².

È una grave cardiopatia: se non trattata è la più frequente causa di morte cardiovascolare nel neonato³.

Ed è una cardiopatia misteriosa: non ha precedenti nello sviluppo filogenetico e ontogenetico⁴, non rappresenta un modello fisiopatologico alternativo⁵, la sua eziologia e morfogenesi sono ancora largamente sconosciute².

Dal punto di vista della diagnosi e del trattamento medico e chirurgico enormi progressi si sono realizzati in questi ultimi anni⁵⁻¹⁰ e la sopravvivenza di questi pazienti è attualmente molto incoraggiante¹¹. Gli studi embriologici e morfogenetici al contrario non hanno registrato, fino a qualche anno fa, grandi progressi.

Teorie embriologiche

Due principali ipotesi continuano ad affrontarsi nel tentativo di spiegare i meccanismi embriologici che portano alla TGA: 1) anomala rotazione e assorbimento infundibolare: secondo questa teoria compiutamente espressa da Goor e Edwards¹² e che ha dei presupposti in lavori scientifici del XIX secolo¹³, la TGA sarebbe dovuta

ad un riassorbimento preferenziale del cono sottopolmonare con un'assenza di riassorbimento del cono sottoaortico e quindi con una mancanza della normale rotazione dell'aorta (oraria vista dall'alto) verso il ventricolo sinistro. Secondo questa ipotesi, quindi, la TGA rappresenterebbe l'estremo di uno spettro di "destroposizione aortica" rappresentato dalle varie forme di ventricolo destro a doppia uscita fino ad arrivare alla tetralogia di Fallot e al difetto interventricolare da malallineamento¹⁴;

2) anomala spiralizzazione del setto aortico-polmonare: questa teoria, presentata nei classici lavori di de la Cruz et al.^{15,16}, sostiene che al livello infundibolare non vi è rotazione né nell'embriologia normale né in quella patologica e che la TGA è dovuta ad uno sviluppo del setto aortico-polmonare rettilineo invece che spirale, che porta il quarto arco aortico (la futura aorta) in contatto con il cono anteriore che è sul ventricolo destro.

Entrambe queste teorie presentano alcuni punti a loro favore ed altri contrari. La "teoria infundibolare" sembra più adatta a spiegare i casi con difetto interventricolare e con un certo grado di cavalcamento polmonare, simili morfologicamente ai casi di ventricolo destro a doppia uscita, ma meno adatta a spiegare la TGA con setto interventricolare intatto. La "teoria extracardiaca", d'altra parte, non spiega la grande variabilità della morfologia infundibolare in questa cardiopatia¹⁷⁻¹⁹.

Teratogeni e modelli sperimentali

Un argomento significativo per gli studi eziologici ed epidemiologici della TGA è la presenza di questa cardiopatia in seguito all'assunzione materna di teratogeni ed in particolare dei pesticidi²⁰. Sono sporadiche le segnalazioni di casi di TGA in occasione di assunzione materna di antiepilettici²¹, di ormoni²² o di altri farmaci²³. Più consistente è invece la prevalenza di TGA nei figli di madre diabetica^{24,25} e in seguito ad infezione materna (influenza) o ad assunzione di ibuprofene o radiazioni ionizzanti²⁶ e in casi di fertilizzazione *in vitro*²⁷. Una ridotta prevalenza di cardiopatie congenite, inclusa la TGA, è riportata dopo assunzione periconcezionale di acido folico, che può rappresentare un fattore protettivo verso le malformazioni congenite²⁸.

La TGA è inoltre molto difficile da riprodurre sperimentalmente con teratogeni nei modelli animali. Dopo iniziali tentativi con irradiazione e con il tripan blu, il metodo più affidabile è attualmente quello della somministrazione nei topi di acido retinoico durante la gravidanza¹. È interessante notare che, dopo questo trattamento, accanto a casi con TGA e d-loop ventricolare (trasposizione semplice), si sviluppano anche casi con TGA e l-loop ventricolare (trasposizione corretta delle grandi arterie-TCGA). In un altro esperimento, la somministrazione di acido retinoico ai giorni embrionali 9-15, causa nei topi il fenotipo di eterotassia²⁹. Un diffe-

rente timing nella somministrazione del teratogeno o nel rilevamento delle malformazioni potrebbe spiegare la differenza nel fenotipo cardiaco ottenuto^{1,29}, ma comunque il meccanismo patogenetico sembra essere lo stesso e una parentela per queste differenti cardiopatie si propone.

Sindromi genetiche e malformazioni extracardiache

La TGA è rarissimamente associata alle sindromi genetiche più comuni, come la sindrome di Turner, Noonan, Williams, Marfan, e in alcune condizioni, come nella sindrome di Down, è considerata virtualmente assente³⁰. Interessanti le sporadiche osservazioni di associazione con la trisomia 8 e 18, le sindromi VACTERL e CHARGE^{2,26}, la sclerosi tuberosa³¹, la delezione del braccio lungo del cromosoma 11³² e del braccio corto del cromosoma 18³³. Inoltre, nella nostra esperienza, vi sono casi isolati con anomalie del cromosoma 3, 15 e X (dati non pubblicati).

Anche le anomalie extracardiache sono assai rare nei pazienti con TGA e sono in prevalenza anomalie renali, e in secondo piano anomalie cerebrali².

Un discorso a parte merita l'associazione di TGA con la sindrome di DiGeorge/velocardiofaciale e delezione del braccio lungo del cromosoma 22 (del22q11). Sebbene la TGA sia presente nelle serie cliniche e patologiche di sindrome di DiGeorge^{26,34}, sebbene possa risultare dopo esperimenti su embrioni di pollo di ablazione delle creste neurali³⁵ e sia riportata nei pazienti con del22q11³⁶⁻³⁹, la TGA non rappresenta certo una cardiopatia caratteristica di questa sindrome come lo sono la tetralogia di Fallot (8%), il tronco arterioso (30%) e l'interruzione dell'arco aortico tipo B (85%)³⁹. L'associazione tra TGA e del22q11 è quindi patogeneticamente possibile, ma deve essere considerata rara e sporadica³⁶⁻³⁹. Circa l'1% dei pazienti con TGA è portatore di del22q11.

Differente e più solido sembra essere il legame tra la TGA e la sindrome eterotassica. Innanzitutto la TGA è piuttosto frequente nelle casistiche di destrocardia isolata con situs solitus a dimostrare un'anomalia di posizione viscerale⁴⁰. Inoltre, nei difetti completi di lateralizzazione (altresì detti isomerismi) la TGA è molto frequente in associazione con il canale atrioventricolare completo, in particolare nei casi di asplenia (isomerismo destro), nella quale è presente in una percentuale vicina al 100% dei casi^{40,41}, sia con d-loop [A,D,D] che con l-loop ventricolare [A,L,L]. È interessante notare che, al contrario, nei casi di polisplenia (isomerismo sinistro) la TGA è più rara, essendo frequentemente in questi casi le grandi arterie normocorrelate [A,D,S] o inversamente normocorrelate [A,L,I]^{40,42}. Questa differente prevalenza, che presenta una significatività statistica⁴⁰⁻⁴², non può essere attribuita al caso e dovrà trovare una spiegazione patogenetica.

Anche nei modelli animali sperimentali di eterotassia la TGA è frequente sia in d-loop che in l-loop ventricolare^{29,43,44}. È da notare che in alcune grandi famiglie con ricorrenza di eterotassia e mutazione del gene ZIC3^{45,46} sono presenti, accanto a casi con situs inversus, con asplenia e con polisplenia, anche alcuni individui con TCGA in situs solitus [S,L,L]. È quindi ipotizzabile, in queste famiglie, che un unico meccanismo genetico possa causare un fenotipo variabile che include varie forme di eterotassia, ma anche TCGA in situs solitus. Inoltre, nei topi nei quali sperimentalmente sono stati ablati i geni Smad2 e NODAL, implicati nei processi di lateralizzazione (topi knock-out), si sono evidenziati, in più del 50% dei casi, esemplari con TGA associati ad isomerismo destro dei polmoni⁴⁷. Un altro gene della lateralità, CRYPTIC, la cui mutazione è associata all'eterotassia nell'uomo⁴⁸, è stato trovato mutato anche in casi di TGA⁴⁹. D'altronde che la TGA potesse essere in relazione ad anomalie della loop ventricolare era già stato ipotizzato in passato^{1,50-52} senza però molto credito in letteratura⁵³.

Alla luce delle recenti acquisizioni è ora piuttosto evidente che la sindrome eterotassica è la sindrome genetica alla quale la TGA è più strettamente legata, sebbene il più delle volte nell'ambito di malformazioni multiple cardiache ed extracardiache.

Classificazione patogenetica

Nel 1986 Clark⁵⁴ ha proposto un inquadramento patogenetico delle cardiopatie congenite basato sui possibili meccanismi morfogenetici che le causano. Questa classificazione, che ha avuto un grande successo in letteratura⁵⁵, prevede sei meccanismi patogenetici: 1) anomalie di migrazione del tessuto ectomesenchimale; 2) anomalie del flusso intracardiaco; 3) anomalie della morte cellulare; 4) anomalie della matrice extracellulare; 5) anomalie della direzione della crescita; 6) anomalie del situs viscerale e della loop ventricolare.

La TGA, considerata una malformazione troncoconale, è inserita nel primo gruppo tra le anomalie di migrazione del tessuto ectomesenchimale. In base però ad accurate osservazioni epidemiologiche, Ferencz et al.^{2,26}, del Baltimore-Washington Infant Study, considerano la TGA distinta eziologicamente dalle altre malformazioni troncoconali quali la tetralogia di Fallot, il tronco arterioso e l'interruzione dell'arco aortico. In questi studi risulta infatti che le anomalie extracardiache sono differenti come prevalenza e come tipo nei due sottogruppi, essendo nella TGA il 10% (prevalentemente renali e cerebrali) e il 35% nelle altre malformazioni troncoconali frequentemente associate alla sindrome di DiGeorge con del22q11^{2,26}. Nella TGA inoltre vi è una prevalenza maschile, in particolare nei casi con setto interventricolare intatto².

Ricorrenza familiare

La TGA viene classicamente considerata una cardiopatia con ridotta ricorrenza familiare. In un recente lavoro multicentrico inglese vengono riportati pochissimi casi familiari di TGA⁵⁶. L'esperienza del nostro gruppo è a tale riguardo piuttosto differente⁵⁷⁻⁵⁹. In uno studio multicentrico italiano abbiamo dimostrato un rischio di ricorrenza nei fratelli di affetti da TGA dell'1.7%⁵⁹. È assai interessante notare che in alcune famiglie, accanto ai propositi con TGA [S,D,D], vi erano familiari di primo grado (fratelli o genitori) con TCGA [S,L,L]. Questo dato suggerisce una trasmissione monogenica (autosomica dominante o recessiva) con variabile espressione fenotipica che include TGA e TCGA.

Loop ventricolare e spirality, eterotassia e trasposizione

In tutti i vertebrati, incluso l'uomo, la loop ventricolare è geneticamente determinata e rappresenta il primo segno di asimmetria dell'organismo⁶⁰.

Nell'embriogenesi normale il movimento di loop (ventricolo destro a destra) si continua con quello di looping (ventricolo destro anteriore) e con la formazione dell'infundibolo e dell'arteria polmonare che proseguono la rotazione destrorsa iniziata con la d-loop ventricolare⁶¹. Nel normale infatti le reciproche posizioni dei ventricoli, degli infundiboli e delle grandi arterie rappresentano un evidente modello di "spiralizzazione destrorsa" che coincide con la normale rotazione verso destra dell'intestino⁶¹ e con la normale asimmetria cerebrale⁶².

È interessante notare che la "spiralizzazione destrorsa" è prevalente, anche se non esclusiva, anche in altri organismi come le conchiglie⁶³, alcuni batteri tra cui il *Bacillus subtilis*⁶⁴ e alcune piante rampicanti tra cui il *Convolvulus arvensis*⁶⁵.

Quanto queste similitudini siano determinate attraverso meccanismi filogenetici da geni altamente conservati non è al momento conosciuto e resta un'ipotesi speculativa. Forse la spiralizzazione dei batteri, delle conchiglie e delle piante rappresenta la loro chiralità e asimmetria e può essere considerata pari al situs dei vertebrati.

È comunque una realtà anatomica incontrovertibile che, in presenza di situs inversus, la loop ventricolare è invertita (l-loop) e la posizione dei ventricoli, degli infundiboli e delle grandi arterie segue un modello di "spiralizzazione sinistrorsa" che è speculare a quello normale^{60,61}. In questi casi anche l'intestino ha una rotazione levogira inversa rispetto al normale^{60,61} così come l'asimmetria cerebrale è invertita⁶⁶. Nei casi di eterotassia umana e nell'eterotassia sperimentale nel topo (sia per teratogeni che per knock-out genico) la loop ventricolare non segue un unico modello ma è random o verso destra o verso sinistra e, nei casi di isomerismo destro, la spira-

lizzazione atrio-ventricolo-infundibolo-arterie è assente. In questi casi vi è infatti TGA con posizione parallela e non spiralizzata dell'aorta e dell'arteria polmonare^{40,41}. Nell'eterotassia con isomerismo sinistro invece la spiralizzazione, destrorsa o sinistrorsa a seconda della loop ventricolare, è il più delle volte conservata e la TGA è rara^{41,42}. Nell'eterotassia l'intestino evidenzia una malrotazione a carattere random^{41,42}.

La TGA nell'ambito di una sindrome eterotassica con isomerismo destro è quindi uno degli aspetti fenotipici che attestano la mancata spiralizzazione del cuore e il difetto di lateralizzazione⁶⁷.

Alla luce delle novità precedentemente esposte è verosimile che anche alcuni casi di TGA isolata (con situs solitus e d-loop ventricolare) possono essere in relazione con difetti genetici di lateralizzazione attestati dalla sola mancata spiralizzazione degli infundiboli e delle grandi arterie.

Conclusioni

Nonostante le recenti acquisizioni epidemiologiche e genetiche, l'eziologia e la morfogenesi della TGA continuano ad essere misteriose. Qualche spiraglio però si intravede. È piuttosto evidente infatti che la TGA, pur essendo morfologicamente un'anomalia troncoconale, è separata patogeneticamente dalle altre malformazioni del tratto di efflusso con vasi normocorrelati come la tetralogia di Fallot, il tronco arterioso e l'interruzione dell'arco aortico, che sono strettamente legate fra loro e che presentano un'alta prevalenza di del22q11³⁹. Solo pochi casi di TGA infatti sono associati a sindrome di DiGeorge con del22q11³⁶⁻³⁹.

Più stretto invece appare il legame con i difetti di lateralizzazione (eterotassia) e di loop ventricolare (TCGA). Esperimenti sugli animali^{1,29}, dati genetici^{47,49} e di ricorrenza familiare⁵⁹ depongono per questa ipotesi. Almeno alcuni casi di TGA potrebbero essere spiegati da un'anomalia genetica legata a difetti di lateralizzazione. La TGA potrebbe rappresentare in questi casi una malformazione fenotipicamente minore (ma non meno grave clinicamente) di un'anomalia genetica della lateralizzazione che riguarderebbe le grandi arterie non solo nell'asse destro/sinistro, ma anche in quello dorso/ventrale.

D'altra parte uno studio embriologico di Bartelings e Gittenberger-de Groot⁵³ rivela nei casi di TGA una posizione speculare ("mirror image arrangement") rispetto al normale delle creste del setto aortico-polmonare.

Torna quindi per questa malformazione l'"ipotesi di un difetto di spiralizzazione" di de la Cruz et al.^{15,16}, la rilevanza della loop ventricolare segnalata da Pexieder et al.¹ e l'importanza del segmento conale autonomo di Van Praagh et al.¹⁷. Accanto al situs solitus atriale e a quello ventricolare forse esiste un situs delle grandi arterie anch'esso geneticamente determinato.

Probabilmente non tutti i casi di TGA troveranno un'unica spiegazione eziologica e patogenetica e forse emergeranno differenze tra la TGA a setto integro e quella con difetto interventricolare.

Qualcosa di certo lega la TGA all'eterotassia ma prima di aver chiaro il quadro generale bisognerà rispondere a numerose domande:

- quanti pazienti con TGA hanno anomalie minori subcliniche della lateralizzazione?
- quanti pazienti con TGA hanno mutazioni dei geni coinvolti nell'eterotassia?
- vi è ricorrenza di TGA e di eterotassia in un unico nucleo familiare?
- perché una così ampia variabilità fenotipica? Una bassa penetranza è sufficiente a spiegare questo fenomeno o vi è l'interazione di più geni e/o di fattori ambientali?

È probabile che, come per altri difetti cardiaci quali il canale atrioventricolare^{68,69} e la tetralogia di Fallot^{39,70} più di un gene sia implicato nell'eziologia della TGA⁴⁶⁻⁴⁸ e forse alcuni geni interagiscono fra di loro nel variare la complessità del fenotipo⁷¹. Inoltre, ulteriori variabili patogenetiche quali anomali flussi intracardiaci^{54,55} o fattori ambientali^{2,26,28} non possono essere escluse.

Quando chiesero a Chou En-Lai un parere sulla rivoluzione francese, egli rispose che era troppo presto per dare un giudizio compiuto. Forse nei confronti della TGA è saggio avere la stessa prudenza, questa malattia è riconosciuta e studiata da troppo poco tempo¹³ per poterne capire tutti gli aspetti eziologici e patogenetici. Qualche spiraglio però si comincia a vedere.

Riassunto

La trasposizione delle grandi arterie (TGA) è una cardiopatia frequente e grave. Le possibilità diagnostiche e terapeutiche nei pazienti con TGA sono notevolmente migliorate così come la prognosi a distanza di questa cardiopatia. L'eziologia e la patogenesi di questa malformazione rimangono però sconosciute. Delle due principali teorie embriologiche, quella della mancata rotazione infundibolare, e quella della mancata spiralizzazione del setto aortico-polmonare, nessuna ha dimostrato la sua definitiva fondatezza e nessuna è priva di importanti limiti.

D'altra parte la TGA è difficile da indagare embriologicamente, perché è poco riproducibile sperimentalmente sugli animali anche se interessanti dati sono recentemente emersi dall'uso dell'acido retinoico sui topi in gravidanza e dagli effetti di alcuni teratogeni sull'uomo. La TGA è raramente associata a sindromi genetiche e/o a malformazioni extracardiache, anche se qualche caso sporadico è certamente da attribuire alla sindrome di DiGeorge con delezione del braccio lungo del cromosoma 22.

È significativa invece la prevalenza della TGA, insieme ad altre malformazioni cardiache ed extracardiache, nei difetti di lateralizzazione cioè nella sindrome eterotassica con asplenia e isomerismo destro, mentre la TGA è notevolmente più rara nella polisplenia con isomerismo sinistro. Nei topi con mutazione *Smad2* e *NODAL*, due geni che sovrintendono i meccanismi di lateralizzazione, sono stati evidenziati casi di TGA con o senza isomerismo destro dei polmoni. Inoltre in alcuni grandi nuclei familiari con eterotassia, vi sono dei casi con trasposizione congenitamente corretta delle grandi arterie e un nuovo gene per l'eterotassia, *CRYPTIC*, è stato trovato mutato nell'uomo in casi con TGA "isolata".

Un recente studio sulla ricorrenza familiare della TGA, evidenza che in alcune famiglie, accanto ai propositi con TGA, vi erano parenti di primo grado con trasposizione corretta delle grandi arterie, tanto da suggerire una trasmissione monogenica (autosomica dominante o recessiva) con variabile espressione fenotipica.

Nella classificazione patogenetica delle cardiopatie congenite quindi appare più appropriato, alla luce delle recenti acquisizioni, considerare la TGA nel gruppo delle anomalie di lateralizzazione e della loop ventricolare. La presenza di TGA, con decorso parallelo dell'aorta e dell'arteria polmonare, interrompe la normale spiralizzazione destrorsa del cuore che si realizza nei casi di situs solitus con d-loop ventricolare. È ipotizzabile che almeno alcuni casi di TGA possano essere spiegati sulla base di anomalie di posizione non solo latero-laterale ma anche antero-posteriore, legati a difetti genetici della lateralizzazione.

Il mistero continua, ma forse qualche spiraglio si intravede.

Parole chiave: Anomalie cardiache; Cardiopatia congenita; Trasposizione delle grandi arterie.

Bibliografia

1. Pexieder T, Blanc O, Pelouch V, Ostàdalová I, Milerová M, Ostàdal B. Late fetal development of retinoic acid-induced transposition of great arteries: morphology, physiology, and biochemistry. In: Clark EB, Markwald RR, Takao A, eds. Developmental mechanism of heart disease. Armonk, NY: Futura Publishing, 1995: 297-307.
2. Ferencz C, Brenner JI, Loffredo C, Kappetein AP, Wilson PD. Transposition of great arteries: etiologic distinctions of outflow tract defects in a case-control study of risk factors. In: Clark EB, Markwald RR, Takao A, eds. Developmental mechanism of heart disease. Armonk, NY: Futura Publishing, 1995: 639-53.
3. Samànek M. Congenital heart malformations: prevalence, severity, survival, and quality of life. *Cardiol Young* 2000; 10: 179-85.
4. Burggren WW. Cardiac design in lower vertebrates: what can phylogeny reveal about ontogeny? *Experientia* 1988; 44: 919-30.
5. Mair DD, Ritter DG, Ongley PA, Helmholtz HF. Hemodynamics and evaluation for surgery of patients with complete transposition of the great arteries and ventricular septal defect. *Am J Cardiol* 1971; 28: 632-40.
6. Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy: a palliative approach to complete transposition of the great arteries. *JAMA* 1966; 196: 991-2.
7. Lang P, Freed MD, Bierman FZ, Norwood WI, Nadas AS. Use of prostaglandin E1 in infants with d-transposition of the great arteries and intact ventricular septum. *Am J Cardiol* 1979; 44: 76-81.
8. Marino B, De Simone G, Pasquini L, et al. Complete transposition of the great arteries: visualization of left and right outflow tract obstruction by oblique subcostal two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1140-5.
9. Castaneda AR, Norwood WI, Jonas RA, Colan SD, Sanders SP, Lang P. Transposition of the great arteries and intact ventricular septum: anatomical repair in the neonate. *Ann Thorac Surg* 1984; 38: 438-43.
10. Di Donato R, Wernovsky G, Walsh EP, et al. Results of the arterial switch operation for transposition of the great arteries with ventricular septal defect. *Circulation* 1989; 80: 1689-705.
11. Kirklin JW, Blackstone EH, Tchervenkov CI, Castaneda AR. Clinical outcomes after the arterial switch operation for transposition. Patient, support, procedural, and institutional risk factors. *Circulation* 1992; 86: 1501-15.
12. Goor DA, Edwards JP. The spectrum of transposition of the great arteries: with special reference to developmental anatomy of the conus. *Circulation* 1973; 48: 406-15.
13. Rokitansky C. Von Die defekte der Scheidewande des Herzen. Vienna: Braumuller, 1875.
14. Anderson RH, Wilkinson JL, Arnold R, Becker AE, Lubkiewicz K. Morphogenesis of bulboventricular malformations: II. Observations on malformed hearts. *Br Heart J* 1974; 36: 948-70.
15. de la Cruz MV, da Rocha JP. An ontogenic theory for the explanation of congenital malformations involving the truncus and conus. *Am Heart J* 1956; 51: 782.
16. de la Cruz MV, Arteaga M, Espino-Vela J, Quero-Jiménez M, Anderson RH, Diaz GF. Complete transposition of the great arteries: types and morphogenesis of ventriculoarterial discordance. *Am Heart J* 1981; 102: 271-81.
17. Van Praagh R, Perez-Trevino C, Lopez-Cuellar M, et al. Transposition of the great arteries with posterior aorta, anterior pulmonary artery, subpulmonary conus and fibrous continuity between aortic and atrioventricular valves. *Am J Cardiol* 1971; 28: 621-31.
18. Quero-Jiménez M, Perez Martinez V. Uncommon conal pathology in complete dextroposition of the great arteries with ventricular septal defect. *Chest* 1974; 66: 411-6.
19. Thiene G, Razzolini R, Dalla Volta S. Aorto-pulmonary relationship, arterioventricular alignment and ventricular septal defect in complete transposition of the great arteries. *Eur J Cardiol* 1976; 4: 13-24.
20. Loffredo CA, Silbergeld EK, Ferencz C, Zhang J. Association of transposition of the great arteries in infants with maternal exposures to herbicides and rodenticides. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 529-36.
21. Weber M, Schweitzer M, Mur JM, Andre JM, Tridon P, Vert P. Epilepsy, anticonvulsants and pregnancy. *Arch Fr Pediatr* 1977; 34: 374-83.
22. Redline RW, Abramowsky CR. Transposition of the great vessels in an infant exposed to massive doses of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 468-9.
23. Abramovici A, Abramovici I, Kalman G, Liban E. Teratogenic effect of chlorimipramine in a young human embryo. (abstr) *Teratology* 1981; 24: 42A.
24. Rowland TW, Hubbell JP, Nadas AS. Congenital heart disease in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1973; 83: 815-23.

25. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Clark EB. Maternal diabetes and cardiovascular malformations: predominance of double outlet right ventricle and truncus arteriosus. *Teratology* 1990; 41: 319-26.
26. Ferencz C, Loffredo CA, Correa-Villasenor A, Wilson PD. Genetic and environmental risk factors of major cardiovascular malformations. The Baltimore-Washington Infant Study 1981-1989. Armonk, NY: Futura Publishing, 1997.
27. Marino B, Marcelletti C. Complex congenital heart disease after in vitro fertilization. *Am J Dis Child* 1989; 143: 1136-7.
28. Shaw GM, O'Malley CD, Wasserman CR, Tolarova MM, Lammer EJ. Maternal periconceptional use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring. *Am J Med Genet* 1995; 59: 536-45.
29. Yasui H, Morishima M, Nakazawa M, Aikawa E. Anomalous looping, atrioventricular cushion dysplasia, and unilateral ventricular hypoplasia in the mouse embryos with right isomerism induced by retinoic acid. *Anat Rec* 1998; 250: 210-9.
30. Marino B. Patterns of congenital heart disease and associated cardiac anomalies in children with Down syndrome. In: Marino B, Pueschel SM, eds. Heart disease in persons with Down syndrome. Baltimore, MD: Paul H Brookes Publishing, 1996: 133-40.
31. Jiang ZY, Pircova A, Sekarski N, et al. Transposition of the great arteries, pulmonary atresia, and multiple ventricular septal defects associated with multiple cardiac rhabdomyomas in a case of tuberous sclerosis. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 165-9.
32. Jacobsen P, Hange M, Henningsen K, Hobolth N, Mikkelsen M, Philip J. A (11:21) translocation in four generations with chromosome 11 abnormalities in the offspring. *Hum Hered* 1973; 23: 568-85.
33. Digilio MC, Marino B, Giannotti A, Di Donato R, Dallapiccola B. Heterotaxy with left atrial isomerism in a patient with deletion 18p. *Am J Med Genet* 2000; 94: 198-200.
34. Van Mierop LHS, Kutsche LM. Cardiovascular anomalies in DiGeorge syndrome and importance of neural crest as a possible pathogenetic factor. *Am J Cardiol* 1986; 58: 133-8.
35. Kirby ML, Turnage KL, Hays BM. Characterization of conotruncal malformations following ablation of "cardiac" neural crest. *Anat Rec* 1985; 213: 87-93.
36. Melchionda S, Digilio MC, Mingarelli R, et al. Transposition of the great arteries associated with deletion of chromosome 22q11. *Am J Cardiol* 1995; 75: 95-8.
37. Männer J, Seidl W, Steding G. Complete transposition in a chick embryo demonstrated by scanning electron microscopy. *Cardiol Young* 1998; 8: 396-9.
38. Marble M, Morava E, Lopez R, Pierce M, Pierce R. Report of a new patient with transposition of the great arteries with deletion of 22q11.2. *Am J Med Genet* 1998; 78: 317-8.
39. Marino B, Digilio MC, Toscano A, et al. Anatomic patterns of conotruncal defects associated with deletion 22q11. *Genet Med* 2001; 3: 45-8.
40. Marino B, Guccione P, Carotti A. Malposition of the heart. In: Moller JH, Hoffman JE, eds. Pediatric cardiovascular medicine. New York, NY: Churchill Livingstone, 2000: 621-41.
41. Phoon CK, Neill CA. Asplenia syndrome: insight into embryology through the analysis of cardiac and extracardiac anomalies. *Am J Cardiol* 1994; 73: 581-7.
42. Vairo U, Marino B, Parretti di Julio D. Morfologia ventricolo-infundibolare nella eterotassia viscerale con isomerismo sinistro. *G Ital Cardiol* 1991; 21: 969-74.
43. Icardo JM, Sanchez de Vega MJ. Spectrum of heart malformations in mice with situs solitus, situs inversus, and associated visceral heterotaxia. *Circulation* 1991; 84: 2547-58.
44. Seo JW, Brown NA, Ho SY, et al. Abnormal laterality and congenital cardiac anomalies: relations of visceral and cardiac morphologies in the iv/iv mouse. *Circulation* 1992; 86: 642-50.
45. Ferrero GB, Gebbia M, Pilia G, et al. A submicroscopic deletion in Xq26 associated with familial situs ambiguus. *Am J Hum Genet* 1996; 61: 295-301.
46. Gebbia M, Ferrero GB, Pilia G, et al. X-linked situs abnormalities result from mutation in ZIC3. *Nat Genet* 1997; 17: 305-8.
47. Nomura M, Li E. Smad2 role in mesoderm formation, left-right patterning and craniofacial development. *Nature* 1998; 393: 786-90.
48. Bamford RN, Roessler E, Burdine RD, et al. Loss-of-function mutations in the EGF-CFC gene CFC1 are associated with human left-right laterality defects. *Nat Genet* 2000; 26: 365-9.
49. Goldmuntz E, Bamford R, Karkera JD, dela Cruz J, Roessler E, Muenke M. CFC1 mutations in patients with transposition of the great arteries and double-outlet right ventricle. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 776-80.
50. Okamoto N, Satow Y, Hikada N, Akimoto N, Miyabara S. Morphogenesis of congenital heart anomaly. Bulboventricular malformations. *Jpn Circ J* 1978; 42: 1105-20.
51. Stending G, Seidl W. Contribution to the development of the heart. Part II: Morphogenesis of congenital heart disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 29: 1-16.
52. Asami I, Koizumi K. The development of the aortic channel when it arises from the right ventricle: an analytical experimental approach to the morphogenesis of transposition of the great arteries. In: Nora JJ, Takao A, eds. Congenital heart disease: causes and processes. New York, NY: Futura Publishing, 1984: 531-44.
53. Bartelings MM, Gittenberger-de Groot AC. Morphogenetic considerations on congenital malformations of the outflow tract. Part 2: Complete transposition of the great arteries and double outlet right ventricle. *Int J Cardiol* 1991; 33: 5-26.
54. Clark EB. Mechanism in the pathogenesis of congenital cardiac malformations. In: Pierpont ME, Moller JH, eds. Genetics of cardiovascular disease. Boston, MA: Martinus Nijhoff Publishing, 1986: 3-11.
55. Clark EB. Pathogenetic mechanism of congenital cardiovascular malformations revisited. *Semin Perinatol* 1996; 20: 465-72.
56. Burn J, Brennan P, Little J, et al. Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study. *Lancet* 1998; 351: 311-6.
57. Digilio MC, Marino B, Giannotti A, Dallapiccola B. Familial recurrence of transposition of the great arteries and intact ventricular septum. *Am J Med Genet* 1997; 73: 93-4.
58. Digilio MC, Marino B, Banaudi E, Marasini M, Dallapiccola B. Familial recurrence of transposition of the great arteries. *Lancet* 1998; 351: 1661.
59. Digilio MC, Casey B, Toscano A, et al. Complete transposition of the great arteries. Patterns of congenital heart disease in familial precurrence. *Circulation* 2001; 104: 2809-14.
60. Schneider H, Brueckner M. Of mice and men: dissecting the genetic pathway that controls left-right asymmetry in mice and humans. *Am J Med Genet* 2000; 97: 258-70.
61. Moore KL. Apparato digerente. In: Moore KL, ed. Lo sviluppo dell'uomo - Embriologia a orientamento clinico. Milano: Casa Editrice Ambrosiana, 1993: 251-64.
62. Kertesz A, Black SE, Polk M, Howell J. Cerebral asymme-

- tries on magnetic resonance imaging. *Cortex* 1986; 22: 117-27.
63. Gould SJ, Young ND, Kasson B. The consequences of being different: sinistral coiling in *Cerion*. *Evolution* 1985; 39: 1364-79.
64. Wolfe AJ, Mendelson NH. Twist state phenotypes of *Bacillus subtilis* macrofibre mutants. *Microbios* 1988; 53: 47-61.
65. Press JR, Sutton DA, Tebbs BM. Convolvulaceae. In: Press JR, Sutton DA, Tebbs BM, eds. *Nature lover's library field guide to wild flowers*. London: The Reader's Digest Association, 1981: 250-1.
66. Kennedy DN, O'Craven KM, Ticho BS, Goldstein AM, Makris N, Henson JW. Structural and functional brain asymmetries in human situs inversus totalis. *Neurology* 1999; 53: 1260-5.
67. Marino B, Capolino R, Digilio MC, Di Donato R. Transposition of the great arteries in asplenia and polysplenia phenotypes. *Am J Med Genet* 2002, in press.
68. Marino B, Vairo U, Corno A, et al. Atrioventricular canal in Down syndrome. Prevalence of associated cardiac malformations compared with patients without Down syndrome. *Am J Dis Child* 1990; 144: 1120-2.
69. Digilio MC, Marino B, Toscano A, Giannotti A, Dallapiccola B. Atrioventricular canal defect without Down syndrome: a heterogeneous malformation. *Am J Med Genet* 1999; 85: 140-6.
70. Marino B, Digilio MC, Grazioli S, et al. Associated cardiac anomalies in isolated and syndromic patients with tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 1996; 77: 505-8.
71. Casey B. Two rights make a wrong: human left-right malformations. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1565-71.