

ROLUL CÂMPULUI CARDIOGEN SECUNDAR ÎN MALFORMAȚIILE CARDIACE CONGENITALE ALE REGIUNII CONOTRUNCAL: REVIEW AL LITERATURII

RUXANDRA NEGOI, ALEXANDRU TEODOR ISPAS, GIORGICĂ LUPU, IONUȚ NEGOI, LAURA STROICA, EUGEN TARȚĂ

Catedra de Anatomie, UMF Carol Davila, București, România

Rezumat

Introducere: Literatura medicală actuală aduce tot mai multe dovezi că celulele câmpului cardiogen secundar ocupă un rol important în formarea tracturilor de ejecție ale celor doi ventriculi și a porțiunii inițiale a arterei aorte și trunchiului pulmonar. Anomaliile care implică dezvoltarea câmpului cardiogen secundar conduc la malformații cardiace ale regiunii conotruncale. Metodă: Review la literaturii, folosind interfata Entrez PubMed a National Library of Medicine and the International Institutes of Health MEDLINE. Am căutat literatura de limbă Engleză care analizează modul de dezvoltare embriologică a tracturilor de ejecție a celor doi ventriculi și porțiunii inițiale a vaselor mari, publicată între anii 1980 – 2011. Rezultate: Câmpul cardiogen secundar își are originea în mezodermul splanhnic, celulele sale generând atât celule miocardice cât și celule musculare netede. În diferențierea câmpului cardiogen secundar din mezodermul splanhnic și ulterior diferențierea acestuia în celule miocardice și celule musculare netede sunt implicate o serie de căi de semnalizare. Malformațiile conotruncale cele mai frecvente sunt trunchiul arterial comun, transpoziția de vase mari, ventricul drept cu dublă cale de ejecție și tetralogia Fallot. Concluzii: Înțelegerea evoluției câmpului cardiogen secundar și a contribuției lui la formarea polului arterial definitiv, permite o mai bună înțelegere a malformațiilor cardiace congenitale conotruncale.

Cuvinte cheie: malformații cardiace conotruncale, câmp cardiogen secundar, celulele creștelor neurale, tub cardiac primitiv.

The role of secondary cardiogenic field in congenital cardiac malformations of the conotruncal region: literature review

Abstract

Introduction: The current medical literature brings increasing evidence that cells migrating from the secondary cardiogenic field play an important role in the formation of the outflow tracts of both ventricles and of the initial portion of the aorta and pulmonary trunk. Abnormalities involving the development of the secondary cardiogenic field lead to conotruncal congenital cardiac malformations. Method: Literature review using the Entrez PubMed interface of the Library of Medicine and the National Institutes of Health International MEDLINE database. We searched English-language literature that describes embryological development

of the outflow tracts of both ventricles and the initial portion of the great vessels, published between 1980 - 2011. Results: The secondary cardiogenic field originates from splanchnic mesoderm, its cells generating both myocardial and smooth muscle cells. Various types of signaling pathways controlled the initial differentiation of splanchnic mesoderm into secondary cardiogenic field and its subsequent differentiation into myocardial and smooth muscle cells. Most common conotruncal cardiac malformation are: common arterial trunk, transposition of great arteries, doublet outlet right ventricle and tetralogy of Fallot. Conclusions: Understanding the evolution of secondary cardiogenic field and his contribution to the formation of definitive arterial pole allows a better understanding of conotruncal congenital heart malformations.

Keywords: conotruncal malformations, secondary heart field, neural crest cells, primitive heart tube.

Introducere

Descrierea inițială a dezvoltării cordului implică formarea tubului cardiac primitiv din mezodermul cardiogen, situat anterior de membrana buco-faringiană (1,2). Încă din anul 1977 s-a observat că viitorul tract de eiecție al ventriculilor drept și stâng se adăugă ulterior formării tubului cardiac primitiv. Astfel tubul cardiac primitiv se alungește. Celulele care vor forma acest tract de eiecție migrează de la nivelul câmpului cardiogen secundar, descris 25 de ani mai târziu (3). Câmpul cardiogen secundar își are originea în mezodermul splanhnic și se menține sub forma mezodermului cardiogen nediferențiat în timp ce câmpul cardiogen primar formează tubul cardiac primitiv (3-5). Celulele câmpului cardiogen secundar vor genera atât celule miocardice cât și celule musculare netede (5). Se formează astfel polul arterial definitiv al ansei cardiace. Aceste celule sunt ultimele care ajung la nivelul polului arterial și sunt în mod particular susceptibile anomaliilor de dezvoltare. Se produc astfel malformațiile cardiace conotruncale, malformații care implică tracturile de eiecție ventriculare și porțiunile proximale ale aortei și trunchiului pulmonar (3,6). Cele mai frecvente malformații din această categorie sunt trunchiul arterial comun, transpoziția de vase mari, ventricul drept cu dublă cale de eiecție și tetralogia Fallot (7). Aceste malformații conotruncale reprezintă 10 – 15 % din malformațiile cardiace congenitale și sunt frecvent asociate cu sindroame genetice, în particular cu deleția cromozomului 22 în cadrul Sindromului DiGeorge (8-13).

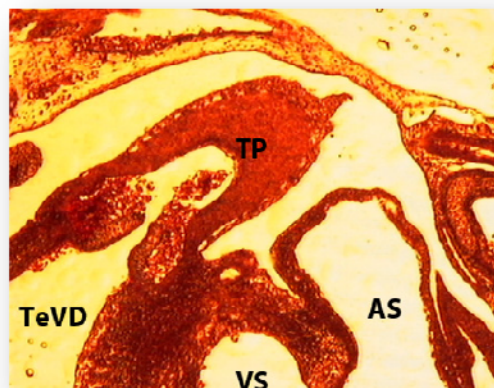


Fig. 1: Secțiune transversală prin embrion de șobolan. TP – trunchi pulmonar, TeVD – tractul de eiecție al ventriculului drept, AS – atriu stâng, VS – ventricul stâng (colecție personală).

Rolul câmpului cardiogen secundar

Câmpul cardiogen secundar formează celulele miocardice de la nivelul tracturilor de eiecție ale ambilor ventriculi și celulele musculare netede din tunica medie a porțiunii proximale a aortei și trunchiului pulmonar. Această regiune specifică, la nivelul căreia miocardul tractului de eiecție se întâlnește cu mușchiul neted de la nivelul vaselor mari, se numește pol arterial definitiv (6,14). Țesutul miocardic derivat din câmpul cardiogen secundar descrie un traiect spiralat la nivelul tractului de eiecție în curs de formare. Astfel partea dreaptă a câmpului cardiogen secundar va forma miocardul tractului de eiecție al ventriculului drept. Se presupune că partea

stângă formează țesutul miocardic de la nivelul tractului de eiecție al ventriculului stâng, însă această ipoteză nu a fost încă demonstrată (3,4). Este interesant faptul că în cazul încorporării celulelor musculare netede, provenite din câmpul cardiogen secundar, nu se mai respectă modelul spiralei la fel ca în cazul celulelor miocardice. Astfel partea dreaptă a câmpului cardiogen secundar formează celule musculare netede din peretele aortic și de la nivelul ostiilor arterelor coronare. Partea stângă a câmpului cardiogen secundar va forma țesut muscular neted de la nivelul trunchiului pulmonar (6,15). Pe parcursul încorporării țesutului miocardic (derivat din câmpul cardiogen secundar), tractul de eiecție se alungește. Lungimea tractului de eiecție este esențială pentru a permite rotația acestuia și alinierea corectă a aortei și trunchiului pulmonar cu ventriculul stâng și respectiv drept (4,14,16-18). O serie de căi de semnalizare sunt implicate în diferențierea câmpului cardiogen secundar din mezodermul splanhinc și ulterior diferențierea acestuia în celule miocardice și celule musculare netede. În dezvoltarea inițială, câmpul cardiogen secundar este adiacent endodermului regiunii branhiale, fiind supus unor căi specifice de semnalizare. După încorporarea în tubul cardiac primitiv, câmpul cardiogen secundar va fi expus unor noi căi de semnalizare. Sunt generate inițial celulele miocardice și mai târziu celulele musculare netede (3). Câmpul cardiogen secundar este capabil să genereze două tipuri celulare, dar este esențial să nu se diferențieze prematur. Incapacitatea de a menține celule progenitoare nediferențiate conduce la încorporarea lor prematură în tubul cardiac primitiv. În acest caz proliferarea lor nu se menține suficient timp pentru a permite dezvoltarea și elongarea normală a polului arterial. Astfel apar defecte ale tracturilor de eiecție (3).

Relația câmp cardiogen secundar – celulele creștelor neurale

Celulele creștelor neurale sunt celule multipotente, cu origine ectodermală, care migrază prin arcurile faringiene pentru a forma diferite tipuri de celule și țesuturi (19). Celulele creștelor neurale prezintă un rol important în septarea tractului de eiecție. Ablația celulelor creștelor neurale conduce la proliferarea excesivă a progenitorilor câmpului cardiogen secundar și împiedică încorporarea celulelor miocardice. Rezultă malformații datorate alinierii defectuoase a trunchiului arterial (20). Apar defecte de tip trunchi

arterial comun prin lipsa de septare a polului arterial, în absența celulelor creștelor neurale (21). Celulele creștelor neurale au un efect indirect asupra câmpului cardiogen secundar. Factorul de creștere fibroblastic 8 (FGF8), prezent la nivelul endodermului, se află sub influența celulelor creștelor neurale (22). Dacă se face ablația celulelor creștelor neurale, înainte ca acestea să migreze la nivelul faringelui primitiv, semnalizarea prin FGF8 este excesivă. Aceasta corespunde cu absența încorporării celulelor miocardice, de la nivelul câmpului cardiogen secundar, în tractul de eiecție (23). Calea de semnalizare prin FGF8 reprezintă o legătură între cele două populații celulare (19).

Malformații cardiace congenitale induse de anomalii ale câmpului cardiogen secundar

Înțelegerea evoluției câmpului cardiogen secundar și a contribuției lui la formarea polului arterial definitiv, permite o mai bună înțelegere a malformațiilor cardiace congenitale conotruncale. Ablația câmpului cardiogen secundar conduce la malformații congenitale de tip aortă călare pe septul interventricular, tetralogie Fallot sau ventricul drept cu dublă cale de eiecție. Ablația părții drepte a câmpului cardiogen secundar conduce la alinierea incorectă a aortei și la stenoza sau atrezia trunchiului pulmonar (4). Totuși, septul spiral (aortico – pulmonar) se va forma la nivelul tractului de eiecție prin participarea celulele creștelor neurale, chiar dacă țesutul miocardic de la nivelul tractului de eiecție al ventriculului drept va fi redus (3). Ablația celulelor creștelor neurale conduce cel mai frecvent la anomalii de tip trunchi arterial comun, tetralogie Fallot sau ventricul drept cu cale dublă de eiecție (21). S-a observat că după ablația celulelor creștelor neurale, miocardul nu mai este încorporat din câmpul cardiogen secundar și apar anomalii de aliniere ale tractului de eiecție (6,16). Defectele de aliniere, împreună cu defectele de septare, sugerează existența a două procese patologice care apar secundar ablației celulelor creștelor neurale. Defectele de septare pot fi explicate ușor prin absența celulelor creștelor neurale, implicate în formarea septului spiral (aortico-pulmonar) dar defectele de aliniere au necesitat investigații suplimentare. Ablația celulelor creștelor neurale duce la formarea unui tub cardiac primitiv mai scurt, prin absența încorporării câmpului cardiogen secundar (16-18,24). A apărut ipoteza conform căreia absența încorporării celulelor din câmpul cardiogen secundar în tractul de eiecție conduce la defectele de aliniere observate după ablația

celulelor creștelor neurale. În acest caz tractul de eiecție este mai scurt și nu se poate roti suficient, pentru a permite alinierea vaselor mari cu ventriculii corespunzători (3,5).

Concluzii

Datele recente din literatură privind câmpul cardiogen secundar clarifică parțial modul de apariție al malformațiilor cardiace conotruncale. Este necesară o detaliere a modulării exercitate de celulele creștelor neurale asupra precursorilor celulelor miocardice de la nivelul câmpului cardiogen secundar. Rămâne de definit mai precis rolul celulelor din creștele neurale și din câmpul cardiogen secundar în rotația tractului de eiecție și alinierea lui cu vasele mari.

Bibliografie

1. Sistemul cardiovascular. In: Sadler TW, ed. Langman's Embriologie Medicală. Editura Medicală Callisto, 2007: 159-195.
2. The Cardiovascular System. In: Moore KL, Persaud TVN, eds. The Developing Human: Clinically Oriented Embriology. Saunders Elsevier, 2011: 285-336.
3. Dyer LA, Kirby ML. The Role of Secondary Heart Field in Cardiac Development. *Dev Biol.* 336[2], 137-144. 2009.
4. Ward C, Stadt H, Hutson M, Kirby ML. Ablation of the Secondary Heart Field Leads to Tetralogy of Fallot and Pulmonary Atresia. *Dev Biol.* 284, 72-83. 2005.
5. Restivo A, Piacentini G, Placidi S, Saffirio C, Marino B. Cardiac Outflow Tract: A Review of Some Embryogenetic Aspects of the Conotruncal Region of the Heart. *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular and Evolutionary Biology* 288A[9], 936-943. 2006.
6. Waldo KL, Hutson MR, Ward CC et al. Secondary Heart Field Contributes Myocardium and Smooth Muscle to the Arterial Pole of the Developing Heart. *Dev Biol.* 281, 78-90. 2005.
7. Pradat P, Francannet C, Harris JA, Robert E. The epidemiology of cardiovascular defects, part I: a study based on data from three large registries of congenital malformations. *Pediatr Cardiol* 24[3], 195-221. 2003.
8. Marino B, Digilio MC. Congenital heart disease and genetic syndromes: specific correlation between cardiac phenotype and genotype. *Cardiovasc Pathol* 9[6], 303-315. 2000.
9. Lurie IW, Kappetein AP, Loffredo CA, Ferencz C. Non-cardiac malformations in individuals with outflow tract defects of the heart: the Baltimore - Washington Infant study (1981 - 1989). *Am J Med Genet* 59[1], 76-84. 1995.
10. Anaclerio S, Di Ciommo V, Michielon G et al. Conotruncal heart defects: impact of genetic syndromes on immediate operative mortality. *Ital Heart J* 5[8], 624-626. 2004.
11. Momma K, Kondo C, Ando M, Matsuoka R, Takao A. Tetralogy of Fallot associated with chromosome 22q11 deletion. *Am J Cardiol* 76[8], 618-621. 1995.
12. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 34[10], 798-804. 1997.
13. Marino B, Digilio MC, Toscano A et al. Anatomic patterns of conotruncal defects associated with deletion 22q11. *Genet Med* 3[1], 45-48. 2001.
14. Waldo KL, Kumisky DH, Wallis KT et al. Conotruncal myocardium arises from a secondary heart field. *Development* 128, 3179-3188. 2001.
15. Sun Y, Liang X, Najafi N et al. Islet 1 is expressed in distinct cardiovascular lineages, including pacemaker and coronary vascular cells. *Dev Biol.* 304, 286-296. 2007.
16. Yelbuz TM, Waldo KL, Kumisky DH et al. Shortened outflow tract leads to altered cardiac looping after neural crest ablation. *Circulation* 106, 504-510. 2002.
17. Kelly RG, Brown NA, Buckingham ME. The arterial pole of the mouse heart forms from Fgf10/expressing cells in pharyngeal mesoderm. *Dev Cell* 1, 435-440. 2001.
18. Mjaatvedt CH, Nakaoka T, Moreno-Rodriguez R et al. The outflow tract of the heart is recruited from a novel heart forming field. *Dev Biol.* 238, 97-109. 2001.
19. Snider P, Olaopa M, Firulli AB, Conway SJ. Cardiovascular Development and the Colonizing Cardiac Neural Crest Lineage. *ScientificWorldJournal* 7, 1090-1113. 2007.
20. Schmidt AH. Dezvoltarea sistemului cardiovascular. *Embriologie Specială. Intelcredo*, 2002: 5-64.

21. Kirby ML, Gale TF, Stewart DE. A neural crest cells contribute to normal aorticopulmonary septation. *Science* 220, 1059-1061. 1983.
22. Hutson MR, Zhang P, Stadt HA et al. Cardiac arterial pole alignment is sensitive to FGF8 signaling in the pharynx. *Dev Biol.* 295, 486-497. 2006.
23. Waldo KL, Hutson MR, Stadt HA, Zdanowicz M, Kirby ML. Cardiac neural crest is necessary for normal addition of the myocardium to the arterial pole from the secondary heart field. *Dev Biol.* 281, 66-77. 2005.
24. Cai CL, Liang X, Shi Y et al. Isl1 identifies a cardiac progenitor population that proliferates prior to differentiation and contributes a majority of cells to the heart. *Dev Cell* 5, 877-889. 2003.