

Embriologia e morfologia cardiovascolare

Massimiliano Tursi

EMBRIOLOGIA CARDIOVASCOLARE

Nel cane, la vita prenatale può essere suddivisa in tre periodi: la fase dell'ovulo (compresa tra i giorni 2 e 17 dalla fecondazione), dell'embrione (tra i giorni 17 e 35) e del feto (tra i giorni 35 e la nascita). In questa specie, il battito cardiaco è visibile nell'embrione a 22-23 giorni di gestazione; i polmoni, l'aorta, il sacco pericardico e le cavità cardiache – con una parete divisa in tre strati, più spessi nei ventricoli che negli atri – sono istologicamente riconoscibili a 25-27 giorni di gestazione, su un totale di circa 61 giorni tra la fecondazione di un ovocita e la nascita dell'animale. A 41-42 giorni di gravidanza, il feto di cane ha i polmoni con lobi completamente formati, un cuore completamente formato con quattro camere con una parete formata da strati epi-, mio- ed endocardici, più spessa nei ventricoli che negli atri e più spessa nel ventricolo sinistro che nel ventricolo destro.

PRIME FASI: FORMAZIONE DELLA PLACCA CARDIACA E DEL TUBO CARDIACO

Il cuore è il primo organo dell'embrione a differenziarsi funzionalmente e le prime strutture si formano in un'area embrionale chiamata placca cardiogena, situata ventro-caudalmente alla faringe primitiva. Il sistema circolatorio deriva dal mesoderma attraverso la gastrulazione, uno stadio dell'embriogenesi attraverso il quale la blastula si trasforma in una struttura a tre strati, i cosiddetti strati germinali, che comprendono uno strato interno o endoderma, uno strato intermedio o mesoderma e uno strato superficiale o ectoderma (Fig. 1.1). Durante la gastrulazione, i processi di sviluppo diventano più complicati. Mentre nelle fasi precedenti le cellule aumentano solo di numero, durante la gastrulazione le cellule non solo

aumentano di numero, ma migrano e si differenziano. Ciascuno di questi strati germinali si differenzia ulteriormente per dare origine a nuovi gruppi cellulari, determinando così l'inizio dello sviluppo degli organi. Le prime strutture embrionali del sistema cardiovascolare sono composte da piccoli ammassi cellulari di natura mesenchimale chiamati isole del sangue, situati nel mesoderma (Fig. 1.2). Presto questi si allungano per formare dei cordoni, con cellule superficiali che si appiattiscono e formano uno strato simile a quello endoteliale. La parte periferica di questi ammassi di cellule forma quindi due tubi; questi successivamente si fondono in direzione cranio-caudale seguendo il ripiegamento cefalico e laterale dell'embrione che accompagna la formazione del tubo

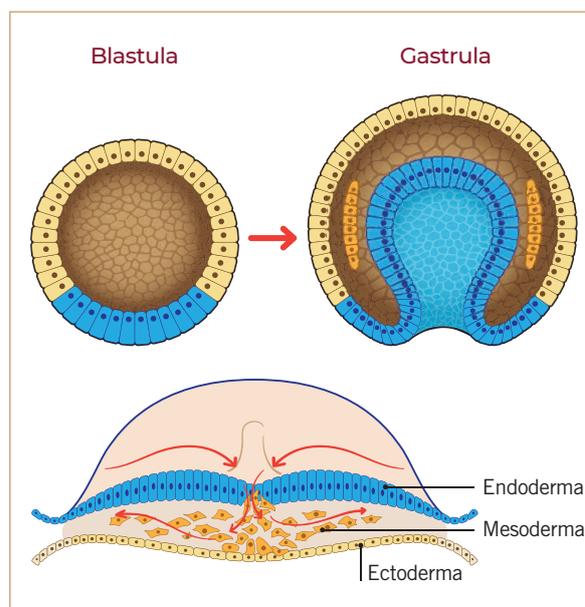


FIGURA 1.1 Rappresentazione del passaggio dalla blastula alla gastrula con la formazione dei tre strati germinali: endoderma, mesoderma ed ectoderma.

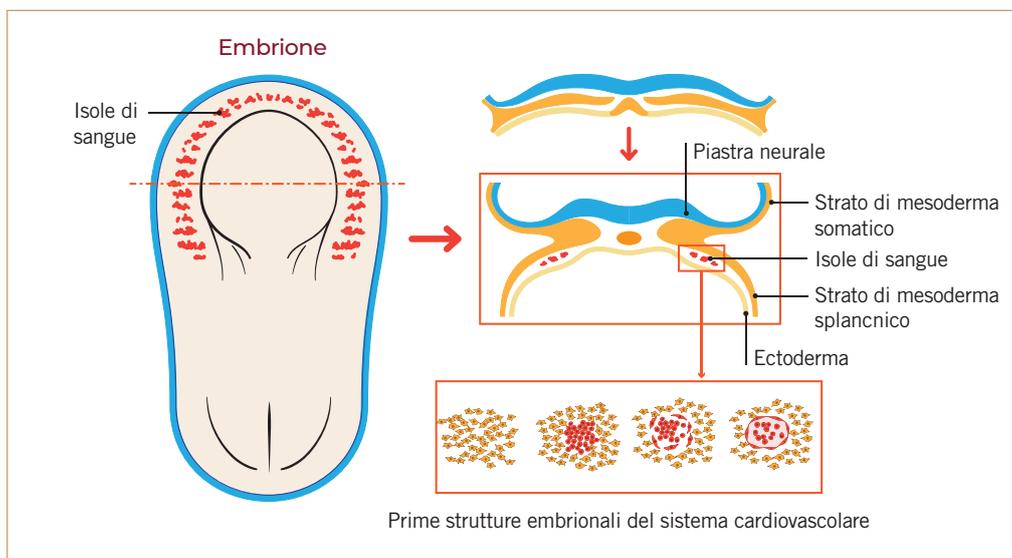


FIGURA 1.2 Sezione trasversale dell'embrione a livello della regione cardiaca. Ci sono isole di sangue primordiale su entrambe le pieghe laterali del corpo a livello degli strati del mesoderma splanchnico.

neurale. Si forma così un tubo unico e contrattile che genera un flusso sanguigno unidirezionale, il cosiddetto cuore primitivo, dal quale si formerà il cuore definitivo. Nel cuore tubulare mediano di nuova formazione, lo strato endoteliale formerà l'endocardio, mentre lo strato intermedio, chiamato anche mantello mio-epicardico, si ispessisce e forma dal suo strato interno il miocardio e l'epicardio dal suo strato esterno. Durante il suo sviluppo, il mantello mio-epicardico viene separato dall'endotelio da uno strato di tessuto mesenchimale – in passato chiamato spazio mio-endocardico e attualmente gelatina cardiaca – privo di cellule ma ricco di collagene e glicoproteine, da cui si forma la componente connettivale dell'endocardio e delle valvole cardiache (Fig. 1.3). La gelatina cardiaca è un elemento importante della matrice extracellulare nelle prime fasi dell'embriogenesi cardiaca.

CONTRAZIONE E SVILUPPO PRECOCE DEL SISTEMA VASCOLARE

Le contrazioni ritmiche precoci compaiono nel tubo cardiaco primitivo grazie alla presenza di miofilamenti di actina e miosina non ancora organizzate in miofibrille (nel cane queste compaiono intorno al 18° giorno di gestazione). Queste pulsazioni ritmiche provocano inizialmente un afflusso e un deflusso del sangue contenuto nei vasi arteriosi e venosi, pulsazioni che rappresentano un importante fattore idromeccanico per la formazione delle

diverse strutture intraembrionali. Le prime contrazioni ritmiche del cuore tubulare mediano, che funge da pompa peristaltica, stabiliscono inizialmente la circolazione in direzione caudocraniale; la porzione caudale drena le vene embrionali, mentre un tronco aortico origina dall'estremità opposta e forma ben presto due rami da cui originerà il sistema arterioso (Fig. 1.4). La rete vascolare è inizialmente simmetrica e diventa gradualmente asimmetrica con l'evolversi dell'apparato respiratorio e degli scambi nutrizionali. Il primo periodo è quello della circolazione vitellina, durante il quale avviene il drenaggio venoso nel sacco vitellino. A questo punto, l'aorta ha ancora una struttura appaiata con archi aortici. La circolazione placentare inizia con lo sviluppo della placenta, che è dotata di vasi ombelicali e attraverso i quali vengono garantiti i necessari scambi tra l'embrione (e successivamente il feto) e la madre. In questo periodo si formano i polmoni mentre il cuore si divide per consentire la formazione della circolazione sistemica e polmonare.

Al polo craniale (o arterioso) il tubo endocardico si divide in due aorte ventrali o ascendenti, che rappresentano le parti craniali dei tubi endocardici non coinvolte nel processo di fusione. Questi due vasi decorrono dorsalmente, descrivono un arco (primo arco aortico) e proseguono caudalmente nelle due aorte dorsali o discendenti che passano su entrambi i lati del midollo spinale ancora in via di sviluppo (Fig. 1.5).

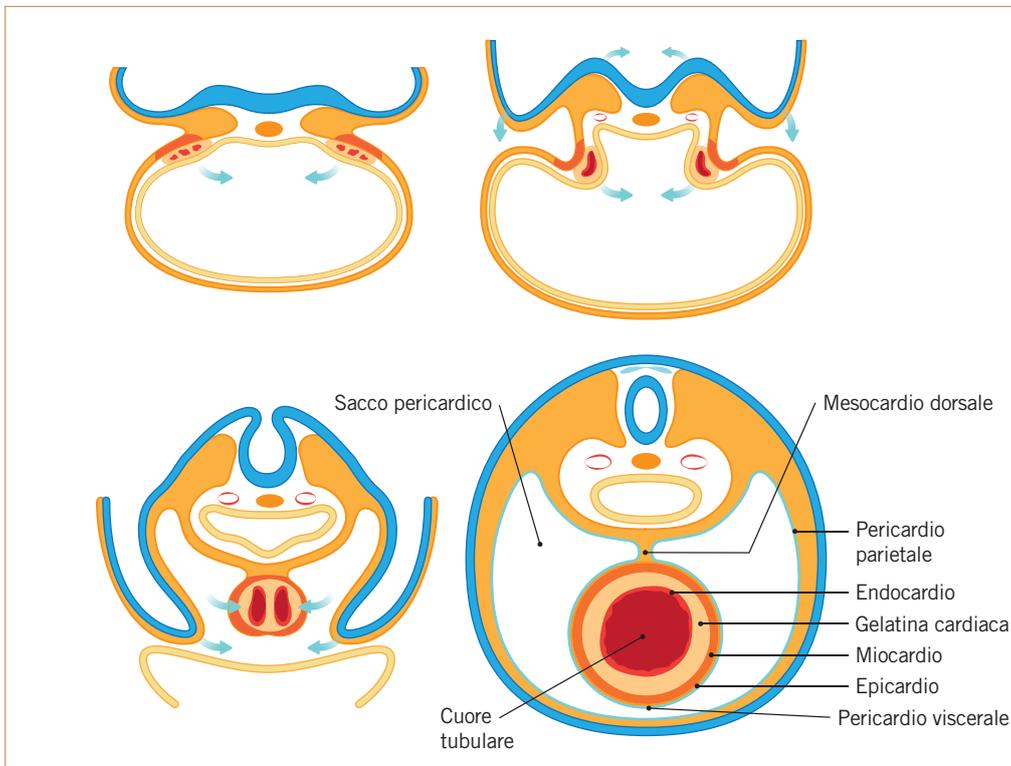


FIGURA 1.3 Schema della sezione trasversale del cuore tubulare formato dai tre strati parietali e dalla gelatina cardiaca tra l'endocardio e il miocardio.

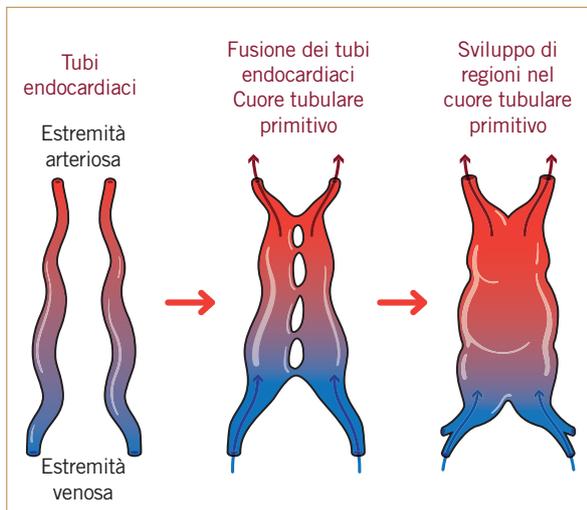


FIGURA 1.4 Progressiva fusione dei due vasi paralleli con formazione dei due poli vascolari, uno caudale, o venoso, e uno craniale, o arterioso. Il sangue inizia a fluire dal polo venoso al polo arterioso.

Al polo caudale (o venoso), più precisamente a livello del seno venoso, termina l'intero sistema venoso intra ed extraembrionale, con le vene vitelline, le vene ombelicali

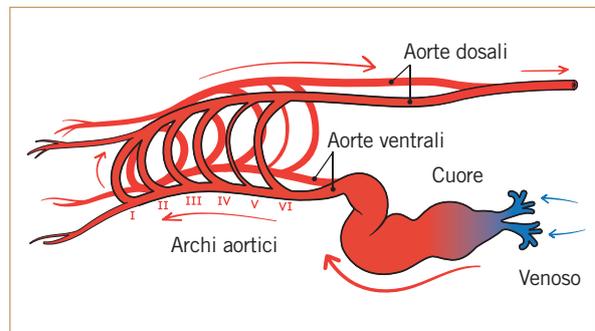


FIGURA 1.5 Organizzazione delle aorte dorsali e ventrali e disposizione degli archi aortici.

e le vene comuni cardinali (o dotti di Cuvier) che drenano nelle corna del seno destro e sinistro (Fig. 1.6). Le vene vitelline trasportano il sangue dal sacco vitellino, mentre le vene ombelicali trasportano il sangue ossigenato dalla placenta al feto in crescita. Le vene cardinali comuni collegano le vene cardinali craniali e caudali alle corna destra e sinistra e trasportano il sangue dall'embrione al sacco vitellino. Tuttavia, poiché i polmoni non sono ancora funzionanti e il sangue ossigenato proviene dalla

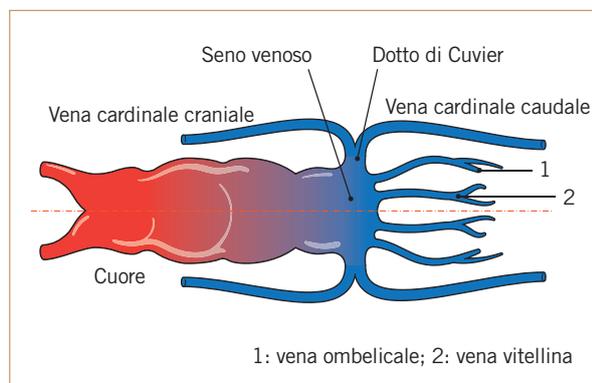


FIGURA 1.6 Sistema venoso precoce, che si svuota nel seno venoso a livello del polo caudale del tubo cardiaco.

placenta, la circolazione sistemica non è completamente separata dalla circolazione polmonare. La circolazione è quindi detta doppia e incompleta. Dopo la nascita, quando si instaura l'attività polmonare, la formazione dei setti cardiaci è completata e la circolazione polmonare è totalmente isolata dalla circolazione generale.

RIPIEGAMENTO DEL CUORE

Seguendo una direzione craniocaudale, si osservano le seguenti strutture nel tubo cardiaco (Fig. 1.7): una dilatazione situata immediatamente dopo l'aorta ventrale chiamata sacco aortico, che comunica con il bulbo cordis; una dilatazione che costituirà il ventricolo primitivo; un restringimento che formerà il canale atrioventricolare; e infine, una dilatazione da cui si formeranno l'atrio primitivo e il seno venoso. Il processo di ripiegamento cardiaco è molto importante e la sua alterazione può causare importanti malformazioni, come la disposizione speculare delle camere ventricolari. Seguendo lo sviluppo della parte craniale dell'embrione, e a causa di importanti caratteristiche intrinseche dello sviluppo cardiaco, il tubo cardiaco primitivo mediano ruota di 180° verso destra e si muove caudoventralmente (Fig. 1.8). Questo ripiegamento non influisce sull'evoluzione della morfologia interna del cuore e rappresenta un passaggio cruciale nello sviluppo dell'asimmetria, che caratterizza le fasi successive dello sviluppo. Il cuore è quindi situato ventralmente alla membrana faringea e all'intestino anteriore e separato dal sacco vitellino da un ispessimento del mesoderma chiamato setto trasverso, che origina vicino all'area cardiogena. Questa porzione del mesoderma si ispessisce e forma una lamina trasversale lungo l'asse

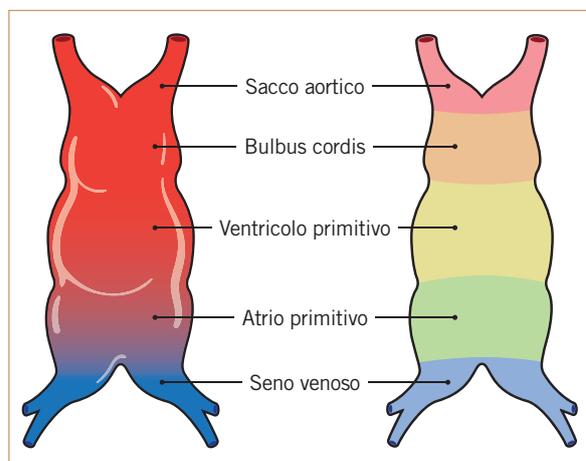


FIGURA 1.7 Struttura del tubo cardiaco con i componenti principali da cui si formeranno le strutture finali.

longitudinale dell'embrione. La parte craniale di questo setto contribuirà alla formazione del diaframma e del pericardio. Un ridotto sviluppo embrionale del setto trasverso può causare un'ernia diaframmatica peritoneo-pericardica. La regione dorsale del tubo cardiaco mediano è collegata all'intestino cefalico da una lamina mesodermica sagittale chiamata mesocardio dorsale, mentre il mesocardio ventrale collega il tubo cardiaco alla vescicola ombelicale. La cavità pericardica primitiva si trova su entrambi i lati del tubo cardiaco, comunicando inizialmente con l'esoceloma, che diventerà poi indipendente con lo sviluppo della somatopleura e la formazione delle pareti toraciche. Il tubo cardiaco, inizialmente rettilineo, si allunga, si piega, diventa a forma di S e presenta porzioni allargate alternate a regioni di diametro ridotto. Le sezioni dilatate formeranno le camere cardiache, mentre le porzioni ristrette formeranno alcuni degli orifizi cardiaci. Tra le varie regioni ci sono importanti variazioni nella quantità e quindi nello spessore della gelatina cardiaca.

MORFOGENESI ESTERNA DEL TUBO CARDIACO

In seguito alla formazione dell'ansa cardiaca e alla distensione del tubo cardiaco, il mesocardio dorsale si rompe, creando così un'apertura chiamata seno trasverso o seno di Theiler, uno dei due recessi che costituiranno la cavità pericardica. Successivamente, l'atrio primitivo si espande medialmente e circonda il bulbus cordis, caudale a esso e dorsale al ventricolo primitivo. I due lati dell'atrio primitivo corrispondono ai futuri atri sinistro e

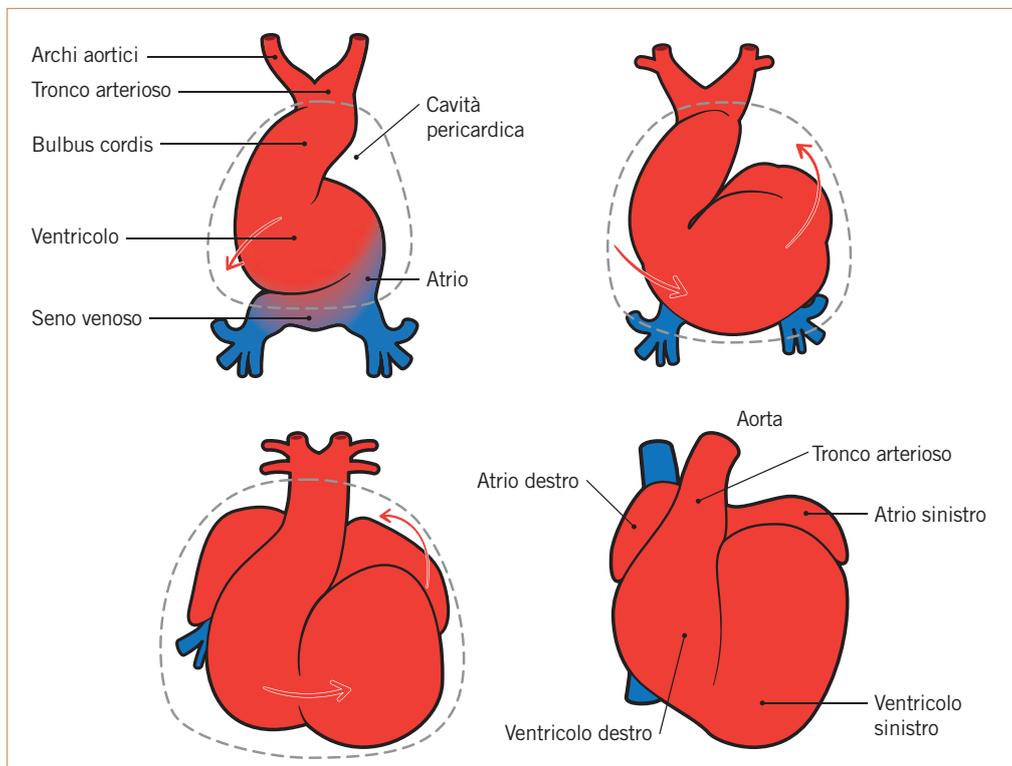


FIGURA 1.8 Principali passaggi che avvengono durante il ripiegamento del cuore tubulare, con il conseguente riposizionamento dei segmenti da cui si formeranno le varie parti del cuore definitivo.

destro. La parete del bulbus cordis, infine, si fonde con quella dell'atrio. Il solco coronarico diventa così visibile all'esame esterno del cuore, compreso tra l'atrio e il ventricolo. Nel frattempo, il lato destro dell'atrio si sviluppa più del lato sinistro a causa del maggiore diametro delle vene che drenano nel corno destro del seno venoso. Al polo venoso, invece, la comunicazione tra atrio e seno venoso si allarga fino a quando la parete del seno venoso diventa parte della parete atriale dove si formerà l'atrio destro. La fusione del seno venoso nell'atrio è preceduta da importanti modificazioni delle vene cardinali, a seguito delle quali si consolida il passaggio da un sistema simmetrico a uno asimmetrico.

SVILUPPO DEL SISTEMA VASCOLARE

Lo sviluppo del sistema vascolare avviene attraverso un processo di vasculogenesi e angiogenesi. Il primo porta alla differenziazione degli angioblasti (che derivano dalle cellule mesodermiche) in cellule endoteliali che formano la rete vascolare primitiva. L'angiogenesi, invece, permette lo sviluppo di nuovi vasi da quelli già formati.

Sviluppo del sistema arterioso

Durante la fase cardiaca primitiva, due aorte ventrali sorgono dal tronco arterioso posto all'estremità anteriore o arteriosa del tubo cardiaco; queste aorte ventrali sono collegate attraverso un massimo di sei archi aortici appaiati a due aorte dorsali (Fig. 1.9). Gli archi accoppiati non sono presenti contemporaneamente perché la prima e la seconda coppia degenerano durante la formazione degli archi più caudali. Gli archi aortici evolveranno nelle arterie carotide, polmonare e succlavia e nella porzione toracica dell'aorta. I processi biologici che portano allo sviluppo del sistema arterioso a partire dagli archi aortici comportano la degenerazione di alcuni vasi e la crescita selettiva di porzioni di altri.

Nel cane, la maggior parte di questi eventi si verifica durante la terza e la quarta settimana di sviluppo embrionale. Questi iniziano con la degenerazione del primo e del secondo paio di archi aortici, pochi giorni dopo la loro formazione. Le porzioni craniali delle aorte dorsali, che erano unite a questi archi aortici, formano le arterie carotidi interne. Il segmento di ciascuna aorta dorsale

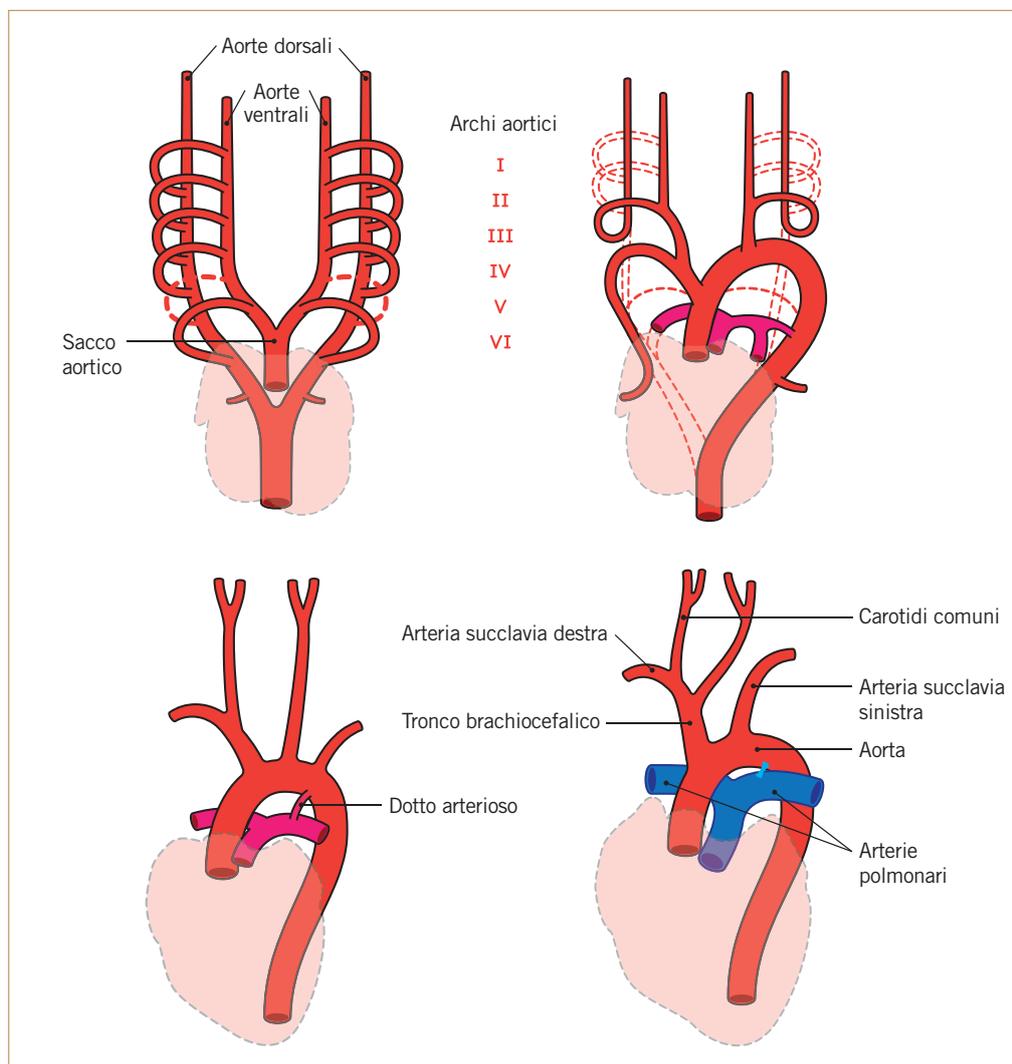


FIGURA 1.9 Disposizione degli archi aortici tra l'aorta dorsale e l'aorta ventrale.

tra il terzo e il quarto arco aortico degenera. Il terzo arco aortico diventa così la più importante arteria di comunicazione tra la testa e il cuore. Il quarto arco, invece, si protende verso il tronco. Le due aorte dorsali che partono caudalmente dal quarto arco aortico sono chiamate radici aortiche dorsali. I residui della porzione craniale dell'aorta ventrale formano l'arteria carotide esterna. L'arteria polmonare origina come un ramo dal sesto arco aortico. Successivamente, la porzione dorsale del sesto arco aortico destro degenera, mentre il sesto arco aortico sinistro si sviluppa nel dotto arterioso. Le arterie intersegmentali cervicali dorsali si formano da entrambe le radici dell'aorta dorsale e presto degenerano, ad eccezione dell'arteria più caudale, che persiste su entrambi

i lati dell'embrione e forma un ramo che entra alla base della gemma dell'arto toracico e diventerà la porzione distale dell'arteria succlavia. Le arterie succlavia sinistra e destra si sviluppano simmetricamente. Quella destra è formata da un complesso costituito dalla radice aortica dorsale destra, dall'arteria intersegmentale cervicale caudale dorsale destra e dal ramo ventrale dell'aorta. L'arteria succlavia sinistra è formata dall'arteria intersegmentale cervicale caudale sinistra e dalla radice aortica dorsale. Il tronco brachiocefalico è formato dalle porzioni prossimali del terzo e quarto arco aortico sinistro e destro. Una volta formata sarà il primo ramo extracardiaco dell'aorta, da cui nascono l'arteria carotide comune e l'arteria succlavia destra. Lo sviluppo degli archi aortici avviene

contemporaneamente alla divisione del cuore nelle sue quattro cavità. Un passaggio fondamentale in questa divisione è la formazione del setto aortico-polmonare tra l'origine del quarto e del sesto arco. Successivamente, questo setto si fonde con quello che divide il tronco arterioso, concludendo così la separazione tra la circolazione polmonare e quella sistemica.

Rami aortici

I rami dorsali, laterali e ventrali hanno origine dall'aorta. I rami dorsali delle arterie intersegmentali danno origine alle arterie intercostali. Le arterie intersegmentali addominali dorsali danno origine alle arterie lombari. I rami aortici laterali vascolarizzano la ghiandola surrenale e l'apparato urogenitale e formano le arterie freno-addominale, renale, ovarica e testicolare. I rami aortici ventrali formano vasi come le arterie vitelline che vascolarizzano il sacco vitellino. L'arteria vitellina destra diventerà quindi l'arteria mesenterica craniale. Infine, le arterie iliache esterne e interne derivano dai rami ventrali delle arterie ombelicali.

Sviluppo del sistema venoso

Nelle prime fasi dello sviluppo embrionale, si riconoscono tre paia di vene che confluiscono nel seno venoso:

la vena vitellina, la vena ombelicale e la vena cardinale (Fig. 1.10). Quest'ultima è intraembrionale, mentre i primi due trasportano il sangue dai tessuti extraembriionali al cuore. Le strutture venose embrionali sono inizialmente appaiate e simmetriche per poi diventare individuali a seguito di fenomeni eterogenei di degenerazione vascolare. Nelle prime fasi dello sviluppo embrionale, un paio di vene vitelline vanno dal sacco vitellino al setto trasverso, dove si anastomizzano con le strutture che formeranno il seno venoso. All'interno dell'embrione, le vene vitelline si dividono in vene craniali (prossimali), intermedie e caudali (distali). La porzione craniale sinistra degenera, mentre la porzione craniale destra formerà il segmento epatico della vena cava caudale. La porzione intermedia delle vene destra e sinistra forma numerosi vasi sottili all'interno del fegato chiamati sinusoidi epatici, che drenano nei canali epatocardiaci e questi nella porzione epatica della vena cava caudale. La porzione caudale del sistema delle vene vitelline forma un plesso attorno al duodeno che contribuirà alla formazione del sistema venoso portale. Inoltre, nelle prime fasi dello sviluppo embrionale, le vene ombelicali appaiate passano dall'allantoide attraverso il cordone ombelicale fino al setto trasverso. Le anastomosi si formano tra i sinusoidi epatici e le vene ombelicali. Successivamente, il

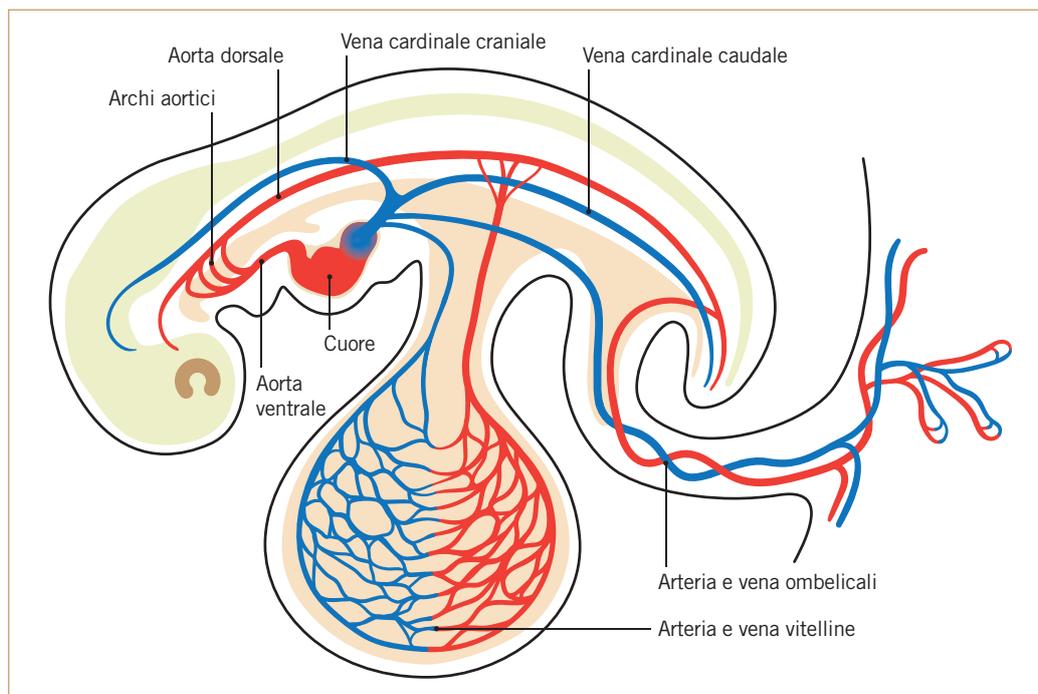


FIGURA 1.10 Riassunto della circolazione venosa e arteriosa nell'embrione.

sistema ombelicale craniale a queste anastomosi degenera. Mentre a destra il sistema ombelicale degenera, a sinistra aumentano le anastomosi. Così, tra la vena ombelicale sinistra e la porzione epatica della vena cava caudale si forma un grande canale vascolare chiamato dotto venoso o dotto di Aranzio. La formazione di questo dotto consente al sangue ossigenato dalla placenta di andare direttamente al cuore attraverso il fegato. Nei carnivori, il dotto venoso si chiude dopo la nascita e si forma un legamento venoso. Anche la vena ombelicale che attraverso il mesogastrio ventrale si chiude dopo la nascita e si forma il legamento falciforme, situato tra la linea mediana dell'addome e il fegato. Le possibili malformazioni includono l'agenesia del dotto venoso con conseguente anastomosi anomala tra il sistema venoso porto-ombelicale e il sistema venoso epatico-sistemico, che porta al drenaggio della vena ombelicale in un vaso extraepatico che bypassa il fegato o nel sistema venoso portale intraepatico.

Sistema venoso cardinale

Questo sistema venoso intraembrionale si forma precocemente e subisce un'evoluzione complessa. Lo sviluppo del sistema venoso definitivo comporta la combinazione di processi degenerativi (regressivi) e persistenza e crescita delle strutture embrionali. Inizialmente sono presenti le vene cardinali craniali e caudali, che entrano nel seno venoso attraverso le vene cardinali comuni (Fig. 1.11).

Le vene cardinali craniali sono in posizione craniale a livello del cuore e formeranno le vene giugulari interne ed esterne e i loro rami. La parte craniale del sistema cardinale, ancora simmetrica in questa fase, evolve grazie alla formazione di un'anastomosi tra le vene cardinali craniale destra e sinistra che porta alla degenerazione di quella sinistra. Il ramo anastomotico diventa così la vena brachiocefalica sinistra, mentre la vena cardinale craniale destra forma la vena brachiocefalica destra. Le due vene brachiocefaliche si fondono per formare la vena cava craniale. La porzione della vena cardinale craniale sinistra regredisce insieme al dotto sinistro di Cuvier, e sono integrati nel seno venoso sinistro formando il seno coronarico. La porzione regredita della vena cardinale craniale sinistra genera anche un residuo legamentoso chiamato legamento di Marshall, una piega trasversale del pericardio viscerale situata tra la porzione caudo-ventrale dell'arteria polmonare sinistra e l'atrio sinistro, vicino al tratto di efflusso delle vene polmonari sinistre. Il legamento di Marshall può essere un substrato per la fibrillazione atriale. La mancata regressione della vena cardinale craniale sinistra porta a una malformazione congenita chiamata persistenza della vena cava craniale sinistra, che collega il sistema giugulare sinistro con il seno venoso coronarico. L'anomalia non provoca alterazioni patologiche; tuttavia, deve essere identificata prima di eseguire il cateterismo cardiaco. Questa anomalia deve essere sospettata quando all'esame ecocardiografico si

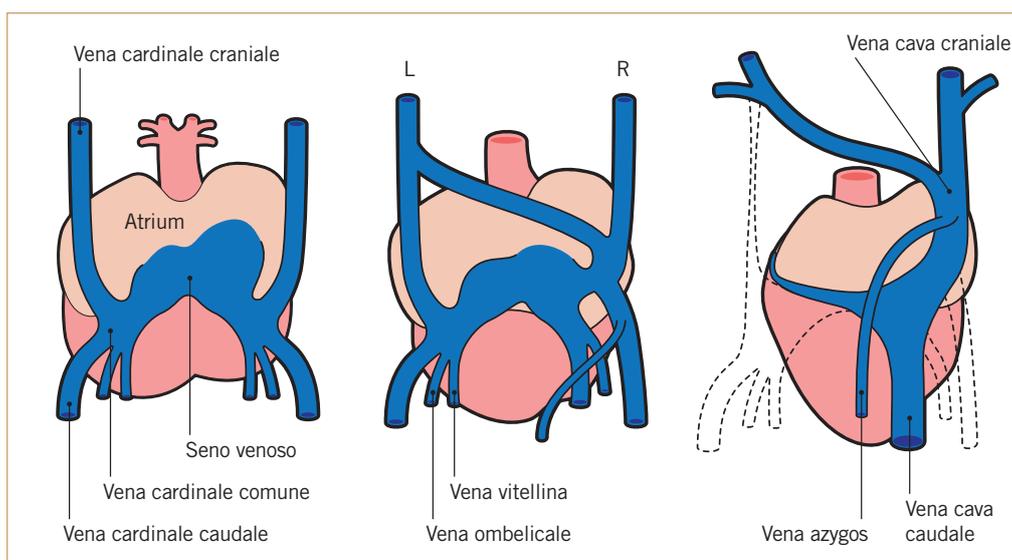


FIGURA 1.11 Rappresentazione del polo venoso nel cuore tubolare in cui convergono i tre sistemi venosi: circolazione vitellina, ombelicale e cardinale.

osserva una marcata dilatazione del seno coronarico. Una diagnosi definitiva può essere ottenuta con l'ecografia con mezzo di contrasto, l'angiografia selettiva o l'angio-CT (si veda il Capitolo 4). Un gruppo di altre vene, tra cui le vene subcardinali e sopracardinali (in base alla loro posizione rispetto al mesonefro), derivano dalle vene cardinali caudali su entrambi i lati. Con lo sviluppo del mesonefro, queste tre vene sul lato destro si uniscono e formano la vena cava caudale. Inoltre, parte della vena cardinale caudale destra persiste e genera la vena azygos, che nel cane e nel gatto raggiunge la vena cava craniale. I rami caudali delle vene cardinali caudali formano le vene iliache, che drenano il sangue dagli arti pelvici. Porzioni delle vene subcardinali danno origine alle vene testicolari e ovariche.

MORFOGENESI INTERNA: FORMAZIONE DEI SETTI ATRIOVENTRICOLARI, INTERATRIALI E INTERVENTRICOLARI

Man mano che i polmoni si sviluppano, le cavità cardiache si dividono in due atri e due ventricoli in modo che la circolazione sistemica possa essere separata dalla circolazione polmonare. La suddivisione dell'atrio e del ventricolo

si ottiene attraverso la formazione di setti che si sviluppano prima a livello interatriale e poi a livello interventricolare. Un sottile setto muscolare chiamato *septum primum* o setto interatriale primario cresce dalla superficie interna del tetto dell'atrio primitivo verso il restringimento atrioventricolare, ma senza raggiungerlo. Questo setto si trova tra le aperture venose sistemiche e polmonari e il suo bordo libero è ricoperto da una calotta mesenchimale, struttura importante per la corretta chiusura del setto e la formazione delle valvole atrioventricolari. Il setto primario cresce progressivamente e la calotta mesenchimale alla fine si fonde con il cuscinetto endocardico dorsale del canale atrioventricolare (Fig. 1.12). Progressivamente, questo processo di fusione divide la giunzione atrioventricolare in una componente destra e una sinistra. Quando i due atri si dividono, rimane un orifizio chiamato *ostium primum* o forame interatriale primario. Poco dopo, il canale atrioventricolare, in corrispondenza del solco coronarico, viene diviso in due parti con la crescita e la fusione di due ispessimenti del mesenchima, detti cuscinetti endocardici atrioventricolari, che formano così il setto atrioventricolare (Fig. 1.13). Il processo biologico alla base di questi cambiamenti è chiamato transizione endotelio-mesenchimale.



FIGURA 1.12 Embrione umano, sezione istologica longitudinale che evidenzia la fase iniziale di formazione del setto interatriale. 1: setto interatriale primario; 2: coppa mesenchimale; 3: forame interatriale primario; 4: cuscinetto atrioventricolare dorsale; 5: ventricolo. Per gentile concessione del Prof. R.H. Anderson e dell'archivio Human Developmental Biology Resource (HDBR).



FIGURA 1.13 Embrione umano, sezione istologica longitudinale che evidenzia una fase precoce dello sviluppo del setto atrioventricolare. 1: atrio; 2: cuscinetti atrioventricolari; 3: ventricolo. Per gentile concessione del Prof. R.H. Anderson e dell'archivio Human Developmental Biology Resource (HDBR).

I difetti del setto atrioventricolare spesso derivano da un alterato sviluppo del cuscinetto endocardico e la transizione da endoteliale a mesenchima è un evento critico nello sviluppo del cuscinetto endocardico. A questo punto, il precedente orificio atrioventricolare viene diviso in due uscite, attorno alle quali si formano le strutture valvolari: una valvola tricuspide a destra e una valvola bicuspidale a sinistra.

Il setto primario cresce quindi verso il setto atrioventricolare fino a fondersi con esso, chiudendo temporaneamente l'ostio primario. Successivamente, la porzione craniale e superiore del setto primario viene riassorbita a causa di una forma di morte cellulare programmata (apoptosi), creando così una seconda apertura interatriale che prende il nome di *ostium secundum* o ostio secondario, la cui formazione è necessaria per il passaggio del sangue venoso ombelicale ossigenato nella parte sinistra del cuore in via di sviluppo. Mentre il setto primario sta crescendo, la proliferazione di nuovo tessuto muscolare dalla parete craniodorsale dell'atrio porta alla formazione del setto secondo, che cresce parallelamente al setto primario e alla sua destra, senza raggiungere il setto atrioventricolare. Parte del setto secondo cresce anche dalla superficie atriale dei cuscinetti endocardici. Anche questo setto è incompleto a causa della presenza di un'ampia apertura chiamata forame ovale.

La porzione ventrale del setto primario è quindi coperta dal setto secondario. In questo modo, i due atri sono separati da due setti paralleli, ma comunicano attraverso l'*ostium secundum* del setto primario e il forame ovale del setto secondo.

Durante la vita fetale, una maggiore quantità di sangue fluisce nell'atrio destro rispetto a quello sinistro. Questo genera un gradiente di pressione che permette al sangue di passare attraverso il setto interatriale non ancora chiuso. Il sangue nell'atrio sinistro scorre nel ventricolo sinistro e da lì nell'aorta. Una parte sostanziale del sangue drenato nell'atrio destro dalle vene scorre nel ventricolo destro e da lì nell'arteria polmonare. La maggior parte del sangue che raggiunge l'arteria polmonare passa poi nell'aorta attraverso il dotto arterioso (chiamato anche dotto di Botallo), che collega i due vasi.

La settazione ventricolare parte dal pavimento e dalla porzione dorsale del ventricolo, con la formazione di un setto miocardico ricoperto da uno strato endocardico che cresce verso il setto atrioventricolare senza raggiungerlo. Questo setto muscolare prende il nome di *septum inferius* o setto inferiore e termina con un margine superiore

falciforme. Questa struttura formerà la parte muscolare del futuro setto interventricolare. Tra il margine dorsale del *septum inferius* e i cuscinetti endocardici rimane un'apertura che consente la comunicazione tra i ventricoli, chiamata forame interventricolare primario. La chiusura definitiva del setto si verificherà successivamente con la formazione del setto aortico-polmonare e del setto atrioventricolare, che si uniranno al margine falciforme libero del setto inferiore per formare il setto interventricolare membranoso. A questo punto, il cuore è formato da quattro cavità distinte: due atri e due ventricoli. La mancata chiusura della porzione ventrale del setto interatriale e della giunzione atrioventricolare, insieme alle alterazioni delle valvole atrioventricolari, provoca il gruppo eterogeneo di difetti del setto atrioventricolare.

VALVULOGENESI

Le valvole cardiache si sviluppano in seguito a una complessa interazione tra diversi tipi di cellule e all'azione di rimodellamento del flusso sanguigno intracardiaco. Durante il processo di ripiegamento cardiaco, il miocardio embrionale secreta una matrice gelatinosa ricca di acido ialuronico che forma degli ispessimenti endocavitari della parete in corrispondenza della giunzione atrioventricolare e del tratto di efflusso. Inoltre, uno specifico tipo di cellule miocardiche produce fattori che attivano le cellule endocardiche sovrastanti, che si differenziano da cellule epiteliali poligonali a cellule mesenchimali fusate. Queste invadono la matrice gelatinosa cardiaca ricca di acido ialuronico e si trasformano in cellule mesenchimali che digeriscono l'acido ialuronico e producono collagene e proteoglicani. Lo sviluppo di queste cellule mesenchimali forma gli ispessimenti endocavitari chiamati cuscinetti endocardici (descritti nella sezione precedente) ed è anche responsabile della formazione delle valvole cardiache. La formazione delle valvole atrioventricolari e semilunari ha caratteristiche specifiche.

Le valvole atrioventricolari sono formate da una serie di cuscinetti endocardici a livello del canale atrioventricolare, lungo i quali il mesenchima atrioventricolare forma ispessimenti laterali (destro e sinistro) dorsale e ventrale (Fig. 1.14). La fusione dei cuscini lungo la linea mediana divide il canale atrioventricolare in due porzioni (destra e sinistra) e parti di questi cuscinetti formano anche le valvole atrioventricolari. I cuscinetti atrioventricolari dorsali contribuiscono alla formazione del lembo settale delle valvole mitrale e tricuspide.