

Um Caso de *Situs Inversus Total* [7]

M. JOÃO MARTA, L. MENEZES FALCÃO, J. A. SAAVEDRA, LUCIANO RAVARA

Serviço de Medicina I, Hospital de Santa Maria, Lisboa

Rev Port Cardiol 2003;22 (1):91-104

RESUMO

O *situs inversus total* é um síndrome raro, com uma prevalência estimada em 1/10.000 nascimentos, resultando de anomalias na rotação da ansa primitiva durante a embriogénese. O seu mecanismo é desconhecido apesar de, recentemente, numerosos genes terem sido implicados no aparecimento de defeitos na assimetria esquerda-direita, dentro dos quais se destacam os genes *lefty*, *nodal*, *iv*, *HAND*, *ZIC3*, *Shh*, *ACVR2B* e/ou *Pitx2*. Na dextrocardia com *situs inversus* o coração é estrutural e funcionalmente normal em 90 a 95% dos casos, em oposição à dextroversão (dextrocardia com *situs solitus*) em que existe uma elevada incidência de defeitos cardíacos estruturais graves. O defeito do septo interauricular constitui a anomalia congénita mais frequente no adulto.

O diagnóstico destas entidades pode ser sugerido com base na clínica e em exames complementares de diagnóstico simples, como as radiografias do tórax e do abdómen e o electrocardiograma. O prognóstico dos doentes com dextrocardia isolada é determinado pelos defeitos estruturais e funcionais subjacentes. Pelo contrário, a esperança de vida dos doentes com dextrocardia associada a *situs inversus* é idêntica à da população em geral.

Os autores descrevem o caso clínico de um doente de 64 anos de idade, de origem germânica e residente na Alemanha, internado no Hospital de Santa Maria com o diagnóstico de acidente vascular cerebral, em fibrilhação auricular com resposta ventricular rápida, incapaz de fornecer história clínica por limitações do idioma materno. No decurso da investigação foi possível identificar a presença de *situs inversus total* e a existência de comunicação

ABSTRACT

A Case of Complete Situs Inversus

Complete situs inversus is a rare syndrome, with overall frequency estimated at 1/10 000 births, resulting from abnormal rotation of the cardiac tube during embryogenesis, of unknown mechanism. Recent studies suggest that left-right asymmetry defects are likely to be due to genetic abnormalities in the *lefty*, *nodal*, *iv*, *HAND*, *ZIC3*, *Shh*, *ACVR2B* and/or *Pitx2* genes. In dextrocardia with situs inversus the heart is structurally normal in 90-95% of cases, in contrast to dextroversion (dextrocardia with situs solitus), which has a high incidence of structural cardiac defects. Atrial septal defect is one of the most common congenital cardiac anomalies in adults.

Diagnosis is based on clinical manifestations and simple complementary diagnostic exams like abdominal and thoracic radiography and electrocardiogram. Prognosis in isolated dextrocardia depends on the congenital cardiac defects present. By contrast, in dextrocardia with situs inversus life expectancy is similar to that of the general population.

The authors present the case of a 64-year-old German man admitted to the emergency care unit with a diagnosis of embolic stroke due to atrial fibrillation with fast ventricular rate. As clinical history could not be assessed due to language limitations, routine admission tests were performed. They revealed complete situs inversus with corrected ostium secundum atrial septal defect. Finally, the anatomic, pathologic, embryologic and etiologic features of complete situs inversus and related abnormalities of the cardiac structures are presented. Special emphasis is given to genetic abnormalities, the study of which has

interauricular de tipo ostium secundum encerrada.

A propósito deste caso, tecem algumas considerações sobre os principais aspectos anatómicos, patológicos, embriológicos e etiológicos das anomalias da assimetria anatómica esquerda-direita, dando especial ênfase aos eventos moleculares a ela subjacentes, cuja abordagem tem vindo a ser revolucionada a partir da década de 90, em virtude da introdução de novas técnicas de análise do DNA.

Palavras-Chave

Situs inversus total; Defeito do septo interauricular

seen great advances since the 1990s thanks to new techniques of DNA analysis.

Key words

Complete *situs inversus*; Atrial septal defect

INTRODUÇÃO

Nos seres humanos, à semelhança dos outros vertebrados, a assimetria anatómica é estabelecida durante a embriogénese⁽¹⁻⁶⁾. O eixo esquerdo-direito é definido no início do desenvolvimento embrionário com a formação dos eixos dorso-ventral e cefalo-caudal. A curvatura da ansa cardíaca para a direita é a primeira evidência de assimetria, embora a nível celular o gradiente esquerdo-direito já tenha sido previamente estabelecido^(2, 6).

Habitualmente, cada estrutura torácica ou abdominal localiza-se sempre num dos lados da linha média, exemplificado pelo posicionamento do coração, do arco aórtico, do estômago e do baço à esquerda e do fígado e da vesícula biliar à direita. Esta situação, na qual as relações anatómicas direita-esquerda das vísceras assimétricas estão conservadas, designa-se por *situs solitus*^(5, 7-9).

Quando existe inversão completa dos órgãos lateralizados («imagem em espelho») estamos perante uma situação de *situs inversus* total^(5, 7-9).

Outra anomalia possível é a ausência de lateralização dos órgãos assimétricos, designada por *situs ambiguus* ou heterotaxia, que apresenta duas variantes – o síndrome de asplenia e o de poliesplenia. Em ambas, o apex cardíaco pode localizar-se em qualquer dos hemitórax e existem, frequentemente, anomalias cardíacas congénitas associadas, as quais são mais complexas no síndrome de asplenia, condicionando um pior prognóstico. O síndrome de asplenia (isomerismo direito ou lateralidade direita bilateral) associa-se a aurículas com morfologia de aurícula direita bilateralmente,

INTRODUCTION

In humans, as in other vertebrates, anatomic asymmetry is established during embryogenesis⁽¹⁻⁶⁾. The left-right axis is determined at the beginning of embryonic development with the formation of the dorsal-ventral and cephalocaudal axes. The curve of the cardiac tube to the right is the first sign of asymmetry, although the left-right gradient has already been established at the cellular level^(2, 6).

In general, each thoracic or abdominal structure is always located to one side or the other of the median line, as is the case with the heart, aortic arch, stomach and spleen to the left, with the liver and gall bladder to the right. This arrangement, in which the anatomic left-right relation of the asymmetric viscera is conserved, is termed *situs solitus*^(5, 7-9).

When there is complete inversion of the lateralized organs (mirror image), this arrangement is called complete *situs inversus*^(5, 7-9).

Another possible anomaly is the absence of asymmetric organ lateralization, which is called *situs ambiguus*, or heterotaxia, and has two variants – asplenia and polysplenia syndromes. In both cases, the apex of the heart can be located in either hemithorax and associated congenital cardiac anomalies are common; these are more complicated in asplenia, leading to a worse prognosis. This syndrome (right isomerism or bilateral right-sidedness) is associated with right atrial morphology in both atria, the liver positioned centrally with identical right and left lobes, absence of spleen, and both lungs with right lung (trilobed) morphology. Polysplenia (left isomerism or bilateral

um fígado de localização central com os lobos direito e esquerdo idênticos, ausência de baço e ambos os pulmões com morfologia de pulmão direito (trilobares). O síndrome de poliesplenia (isomerismo esquerdo ou lateralidade esquerda bilateral) associa-se a aurículas com morfologia de aurícula esquerda bilateralmente, múltiplos baços de pequenas dimensões, ausência do segmento intra-hepático da veia cava inferior e ambos os pulmões com morfologia de pulmão esquerdo (bilobares)^(3, 5, 7-10).

O coração, na sua posição anatómica correcta (levocardia), localiza-se no hemitórax esquerdo com o apex apontando para a esquerda. Como variantes do normal podemos encontrar situações de dextrocardia (coração localizado no hemitorax direito com o apex dirigido para a direita) e de mesocardia (coração localizado na linha média do tórax com o apex dirigido igualmente para os lados direito e esquerdo), bem como de dextroversão (dextrocardia com *situs solitus*) e de levoversão (levocardia com *situs inversus*)⁽⁷⁻¹¹⁾.

O *situs cardíaco* é determinado pela localização das aurículas. Em ambas as situações, *situs solitus* e *situs inversus*, os ventrículos podem apresentar duas posições: D-loop ou lateralidade direita em que o ventrículo direito se encontra anteriormente e à direita do ventrículo esquerdo (localização normal) e L-loop ou lateralidade esquerda quando o ventrículo direito se localiza posteriormente e à esquerda do ventrículo esquerdo (ventrículos invertidos)⁽⁸⁾.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, de 64 anos de idade, de raça caucasiana, casado, natural e residente na Alemanha, apenas conhecedor do idioma materno e, por isso, incapaz de fornecer história clínica. A 7/11/99, durante a escala em Lisboa de um voo aéreo para Frankfurt inicia, subitamente, um quadro de náuseas, vômitos, mal-estar geral e hemiparésia e hemiparestesia esquerdas, tendo sido trazido ao Serviço de Urgência Central (SUC) do Hospital de Santa Maria, onde ficou internado. Encontrava-se medicado em ambulatório com β -acetildigoxina na dose de 0,2 ng por dia. À observação o doente apresentava-se consciente e colaborante, com bom estado geral e de nutrição. Apirético. Tensão arterial $\pm 144/88$ mmHg. Frequência cardíaca central ± 130 b.p.m.. Eupneico. Mucosas coradas e hidratadas. Escleróticas anictéricas. Carótidas sem sopros.

left-sidedness) is associated with bilateral left atrial morphology, multiple small spleens, absence of the intrahepatic segment of the inferior vena cava and both lungs with left lung (bilobed) morphology^(3, 5, 7-10).

In its correct anatomic position (levocardia), the heart is located in the left hemithorax with its apex pointing towards the left. Variants from the normal are dextrocardia (heart located in the right hemithorax with the apex pointing towards the right) and mesocardia (heart located on the median line of the thorax with the apex pointing either to the right or to the left), as well as dextroversion (dextrocardia with *situs solitus*) and levoversion (levocardia with *situs inversus*)⁽⁷⁻¹¹⁾.

Cardiac situs is determined by the location of the atria. In both *situs solitus* and *situs inversus*, the ventricles may present in two positions: D-loop or right-sidedness, in which the right ventricle is situated anterior and to the right of the left ventricle (normal location), and L-loop or left-sidedness, where the right ventricle is situated posterior and to the left of the left ventricle (inversion of ventricles)⁽⁸⁾.

CASE REPORT

On 7 November 1999, during the stop-over in Lisbon of a flight bound for Frankfurt, a 64-year-old man, white, married, a German national and resident in Germany, suddenly experienced nausea, vomiting, and general malaise, with left hemiparesis and hemiparesis. He was admitted to the Central Emergency Department of the Hospital de Santa Maria. Since he only spoke German, he was unable to give his clinical history. He was being self-medicated with 0.2 ng/day β -acetyldigoxin. The patient was conscious and cooperative during examination, and was found to be in a good general state of health and nutrition. He was afebrile and eupneic, with blood pressure of $\pm 144/88$ mmHg and a central heart rate of ± 130 bpm. Mucous membranes were pink and moist, with anicteric sclerae, carotid arteries without murmurs, and non-distended jugular veins at 45°. He had a sternotomy scar. Cardiac auscultation revealed complete arrhythmia, S1 and S2, with no murmur or pericardial friction. No abnormalities were found on pulmonary auscultation or abdominal examination. There was no lower limb edema or sign of phlebothrombosis. No abnormalities were detected on neurological examination; in

Jugulares não engorgitadas a 45°. Cicatriz de esternotomia. Auscultação cardíaca com arritmia completa, S1 e S2, sem sopros ou atritos pericárdicos. Auscultação pulmonar e abdômen sem alterações. Membros inferiores sem edemas e sem sinais de flebotrombose. Exame neurológico sem alterações, nomeadamente, apresentando recuperação da hemiparésia e hemiparestesia esquerdas.

Posteriormente o doente foi transferido para o Serviço de Medicina I deste Hospital.

No electrocardiograma (*Fig. 1*) verificou-se existir fibrilhação auricular (FA) com resposta ventricular (rv) de cerca de 130/minuto, desvio direito do eixo eléctrico (DDEE) e padrão de bloqueio alternante de ramo, isto é, apresentava intermitentemente bloqueio completo de ramo direito (BCRD) ou bloqueio completo de ramo esquerdo (BCRE).

A radiografia do tórax com incidência antero-posterior (*Fig. 2*) mostrou a existência de

particular he had recovered from the left hemiparesis and hemiparesthesia.

The patient was later transferred to the hospital's Medical Service I.

On the electrocardiogram (*Fig. 1*), atrial fibrillation (AF) was found with a ventricular response of around 130/minute, right axis deviation and an alternating pattern of bundle-branch block, that is, the patient presented complete right bundle-branch block (RBBB) or complete left bundle-branch block (LBBB) intermittently.

The chest X-ray in antero-posterior view (*Fig. 2*) showed the presence of osteosynthesis material in the sternum, cardiomegaly with dextrocardia, aortic arch on the right and signs suggesting pulmonary arterial and venous hypertension. Of particular interest in the laboratory tests was arterial gasometry with hypoxemia of 60.4 mmHg and a blood digoxin level of 0.3 ng/ml (0.9-2.0). The hemogram,

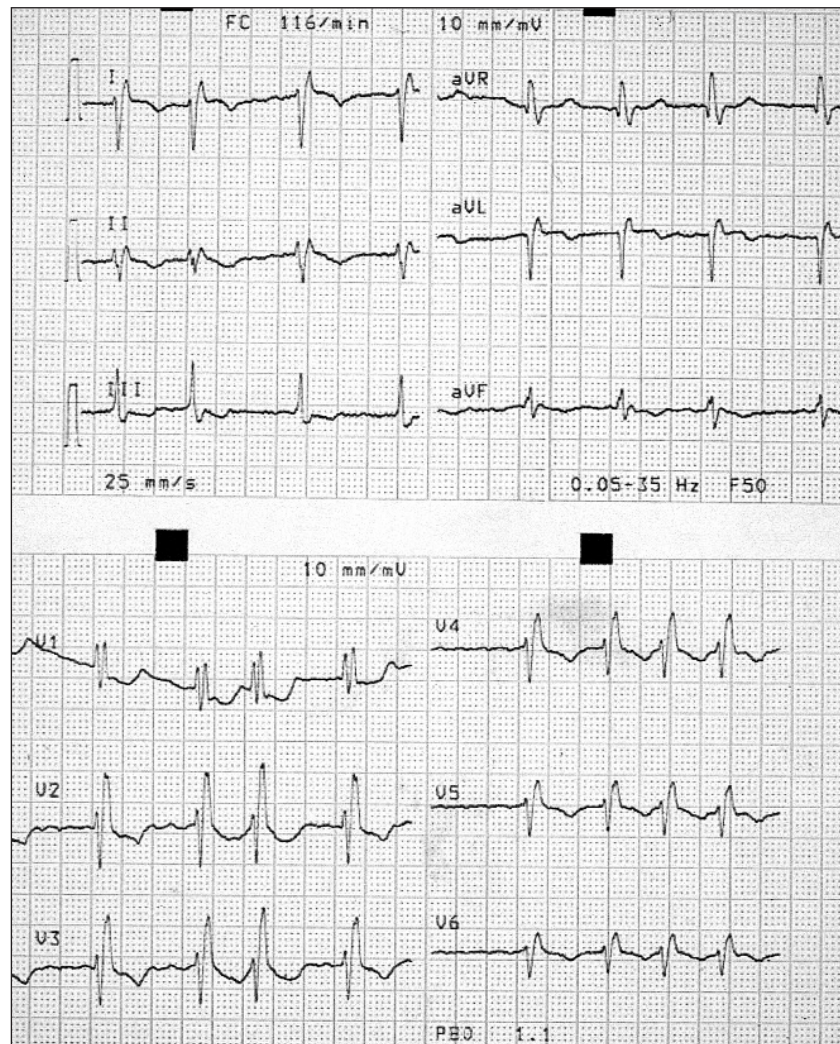


Fig. 1 Electrocardiograma: FA com rv rápida, DDEE e bloqueio alternante de ramo.

Fig. 1 Electrocardiogram: AF with rapid ventricular response, right axis deviation and alternating bundle-branch block.

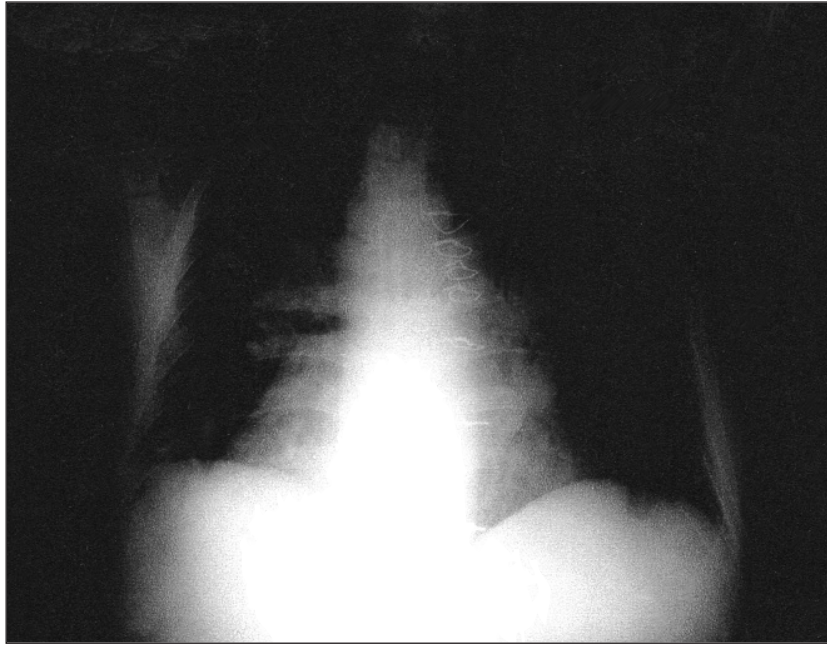


Fig. 2 Radiografia do tórax AP: material de osteosíntese no esterno, cardiomegalia com dextrocardia, arco aórtico à direita e sinais compatíveis com hipertensão venosa e arterial pulmonar.

Fig. 2 Chest X-ray in anteroposterior view: osteosynthesis material in the sternum, cardiomegaly with dextrocardia, aortic arch to the right and signs suggesting pulmonary arterial and venous hypertension.

material de osteosíntese no esterno, cardiomegalia com dextrocardia, arco aórtico à direita e sinais compatíveis com hipertensão venosa e arterial pulmonar. Laboratorialmente de relevo salientava-se gasimetria arterial com hipoxémia de 60.4 mmHg e digoxinémia de 0,3 ng/ml (0,9-2,0). O hemograma, a coagulação e os restantes parâmetros laboratoriais encontravam-se dentro dos limites da normalidade.

O doente efectuou uma tomografia computadorizada crânio-encefálica (*Fig. 3*), tendo-se observado a presença de lesões hipodensas

coagulation and other laboratory parameters were within normal limits.

The patient underwent cranial computed tomography (*Fig. 3*), which revealed hypodense homogeneous cortical and subcortical lesions in the right occipital and thalamo-capsular regions, with no mass effect, reflecting old ischemic lesions in the territory of the ipsilateral posterior cerebral artery. There was no evidence of acute ischemic or hemorrhagic lesions.

On admission, the provisional diagnosis was transient ischemic attack, AF with rapid ven-

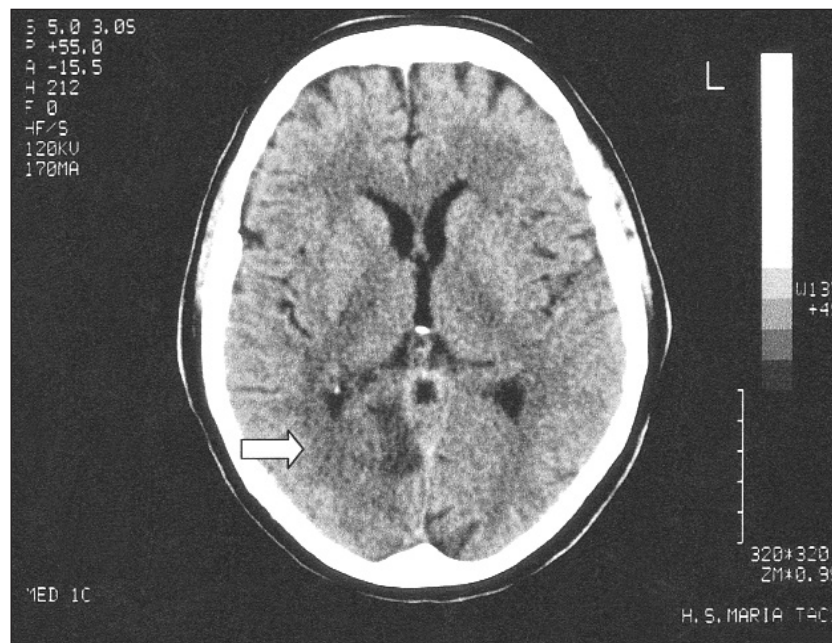


Fig. 3 Tomografia computadorizada crânio-encefálica: Lesões hipodensas cortico-subcorticais de localização occipital e talamo-capsular direitas, homogêneas, sem efeito de massa - lesões isquémicas antigas do território da artéria cerebral posterior homolateral.

Fig. 3 Cranial computed tomography: Cortical and subcortical hypodense homogeneous lesions in the right occipital and thalamo-capsular regions, with no mass effect - old ischemic lesions in the territory of the ipsilateral posterior cerebral artery.

cortico-subcorticais de localização occipital e talamo-capsular direitas, homogêneas, sem efeito de massa, traduzindo lesões isquêmicas antigas do território da artéria cerebral posterior homolateral. Não havia evidência de lesão isquêmica ou hemorrágica aguda.

À entrada foram colocadas como hipóteses de diagnóstico a existência de acidente isquêmico transitório, FA com rv rápida e cardiomegalia com dextrocardia.

No ecodoppler carotídeo e transcraniano (*Fig. 4*) observou-se a presença de placa aterosclerótica, heterogênea, calcificada, ao nível da bifurcação da artéria carótida direita e com extensão à artéria carótida interna homolateral, fazendo moderada protusão no lúmen arterial mas não condicionando alterações significativas no fluxo sanguíneo. Os restantes aspectos eram irrelevantes.

Após dificuldade inicial, pelo facto de não se encontrarem as estruturas cardíacas habituais nas incidências convencionais, o ecocardiograma modo M e bidimensional com estudo por Doppler (*Fig. 5*), realizado com o transdutor em posição paraesternal e apical à direita, orientado em espelho relativamente ao habitual, mostrou a existência de dextrocardia com ventrículo esquerdo não dilatado, de paredes não hipertrofiadas e com boa função sistólica global e segmentar; septo interventricular íntegro e septo interauricular sugestivo de encerramento de comunicação interauricular (CIA) de tipo *ostium secundum*; aurículas dilatadas [AE: 52 mm (MM), 65 mm (2D)]; AD: 61 mm (2D)]; ventrículo direito ligeiramente dilatado [29 mm

tricular response and cardiomegaly with dextrocardia.

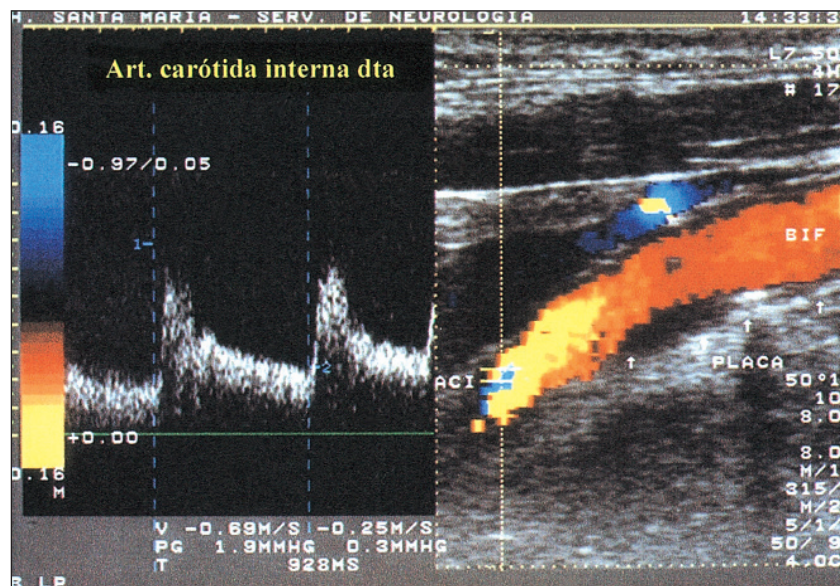
Carotid and transcranial Doppler echo (*Fig. 4*) showed calcified, heterogeneous atheromatous plaque at the bifurcation of the right carotid artery, extending to the ipsilateral internal carotid artery and protruding to a moderate extent into the arterial lumen but not significantly affecting blood flow. There were no other relevant findings.

After initial difficulties due to the fact that the usual cardiac structures were not visible in conventional views, M-mode and two-dimensional echocardiography with Doppler study (*Fig. 5*), performed with the transducer in parasternal and right apical position, a mirror arrangement of the usual position, revealed the following: dextrocardia with non-dilated left ventricle, non-hypertrophied walls and good global and segmental systolic function; interventricular septal integrity and an interatrial septum that suggested closure of an atrial septal defect of the ostium secundum type; dilated atria [LA: 52 mm (M-mode), 65 mm (2-D)]; RA: 61 mm (2-D)]; slightly dilated right ventricle [29 mm (M-mode)]; there was no evidence of thrombi in the structures recorded. Other parameters were normal.

Abdominal echo tomography (*Fig. 6*) showed the liver and gallbladder situated in the left hypochondrium, the liver presenting a diffuse hyperechogenic structure that suggested hepatic steatosis; the spleen was situated in the right hypochondrium and showed no anomalies. No significant abnormalities were observed in the other abdominal structures.

Fig. 4 Ecodoppler carotídeo e transcraniano: placa aterosclerótica, heterogênea, calcificada, na bifurcação da artéria carótida direita e com extensão à artéria carótida interna homolateral, com moderada protusão no lúmen arterial; sem alterações significativas no fluxo sanguíneo.

Fig. 4 Carotid and transcranial Doppler echo: calcified, heterogeneous atheromatous plaque at the bifurcation of the right carotid artery, extending to the ipsilateral internal carotid artery and protruding to a moderate extent into the arterial lumen; no significant abnormalities in blood flow.



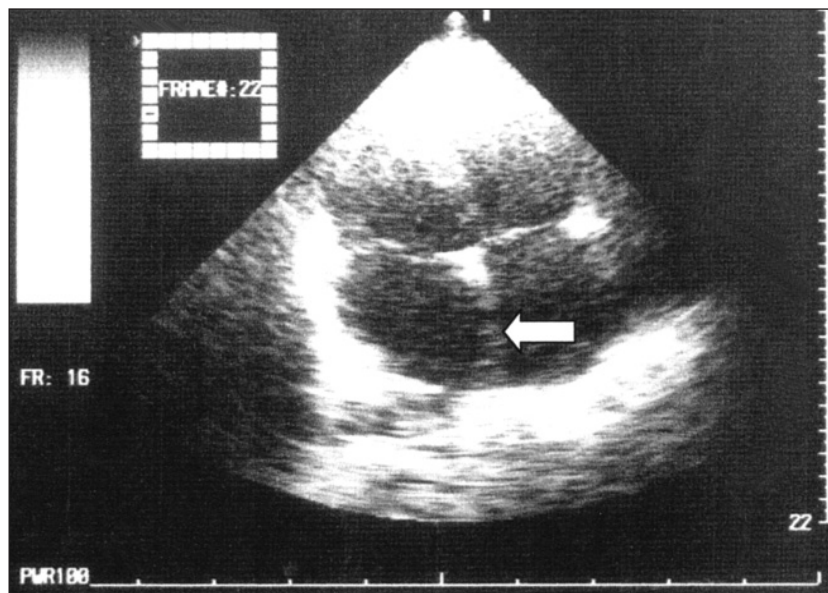


Fig. 5 Ecocardiograma modo M, bidimensional, Doppler: dextrocardia; septo interauricular sugestivo de encerramento de CIA de tipo *ostium secundum*; dilatação biauricular.

Fig. 5 M-mode, two-dimensional, Doppler echocardiogram: dextrocardia; interatrial septum suggesting closure of ostium secundum-type atrial septal defect; biauricular dilatation.

(MM)]; sem evidência de trombos ao nível das estruturas registadas. Restante exame sem alterações.

A ecotomografia abdominal (Fig. 6) revelou fígado e vesícula biliar localizados no hipocôndrio esquerdo, apresentando o fígado uma ecoestrutura difusamente hiperecogénica sugestiva de esteatose hepática; baço localizado no hipocôndrio direito sem anomalias. Não se observaram alterações valorizáveis ao nível das outras estruturas abdominais.

A tomografia computadorizada crânio-encefálica realizada às 72 horas apresentava aspectos sobreponíveis à anterior.

Cranial computed tomography performed after 72 hours showed similar results to the previous exam.

The subsequent electrocardiogram (Fig. 7), with inversion of the limb leads and using the right precordial leads, showed AF with a ventricular response of around 80/minute and a pattern of complete RBBB.

To obtain more detailed morphological information thoracic and abdominal magnetic resonance imaging was performed (Fig. 8), which confirmed complete situs inversus, aspects that suggested a closed atrial septal defect, pulmonary arteries of increased caliber and promi-

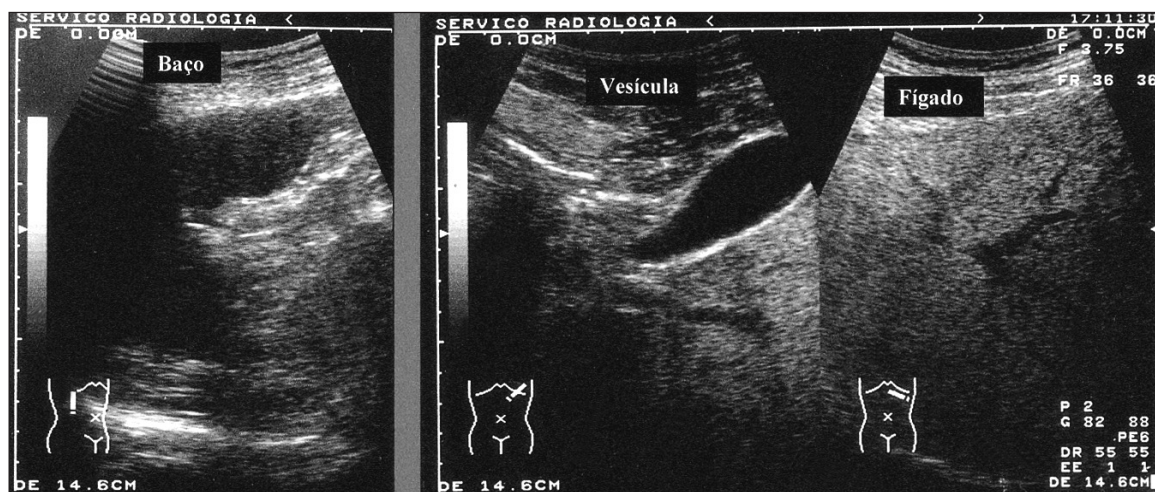


Fig. 6 Ecotomografia abdominal: fígado e vesícula biliar localizados no hipocôndrio esquerdo e baço localizado no hipocôndrio direito; fígado com ecoestrutura sugestiva de esteatose hepática.

Fig. 6 Abdominal echo tomography: liver and gall bladder situated in the left hypochondrium and spleen in the right hypochondrium; echostructure of liver suggesting hepatic steatosis.

O electrocardiograma realizado posteriormente (*Fig. 7*), com inversão das derivações dos membros e utilizando as precordiais direitas, apresentava FA com rv de cerca de 80/minuto e padrão de BCRD.

Para obtenção de informação morfológica mais detalhada foi realizada uma ressonância magnética nuclear toraco-abdominal (*Fig. 8*) que confirmou a presença de situs inversus total, aspectos sugestivos de CIA encerrada, artérias pulmonares de calibre aumentado e veia azigos proeminente, não se tendo observado outras alterações.

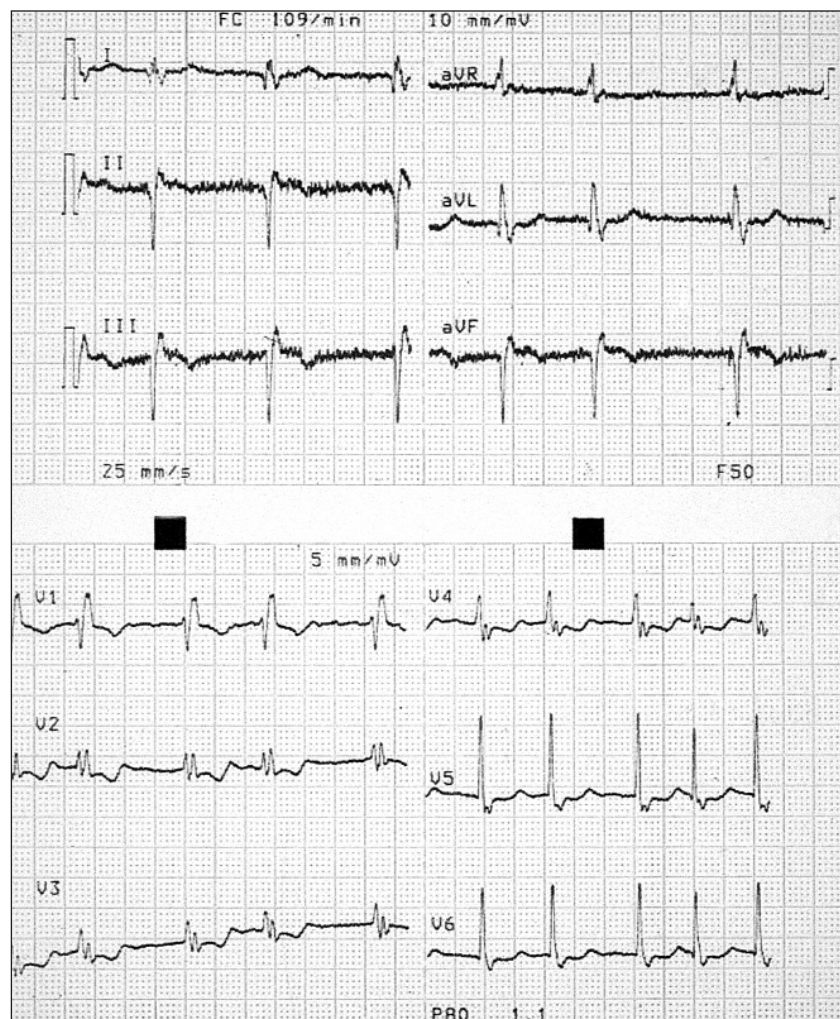
Durante o internamento, o doente foi medicado com soro fisiológico, ácido acetilsalicílico, varfarina em sobreposição com a nadroparina na fase de impregnação, omeprazol, digoxina 0,25, amiodarona, furosemido, captopril 25 mg e oxigénio. Apresentou boa evolução clínica (desaparecimento das manifestações neurológicas em menos de 24 horas), laboratorial (correção da hipoxémia e digoxi-

nant azygos vein, no other abnormalities being observed.

During hospitalization, the patient was medicated with saline solution, aspirin, warfarin in combination with nadroparin at the infusion stage, omeprazole, 0.25 mg digoxin, amiodarone, furosemide, 25 mg captopril and oxygen. The patient progressed well clinically (disappearance of neurological manifestations in less than 24 hours), in laboratory tests (correction of hypoxemia and blood digoxin levels maintained within efficacious therapeutic levels), and on electrocardiography (AF with control of ventricular response) and radiography (reversal of pulmonary venous hypertension). He was discharged from hospital seven days after admission, with a final diagnosis of complete situs inversus, surgically corrected atrial septal defect of the ostium secundum type, transient ischemic attack, AF with controlled ventricular response and a pattern of complete RBBB. At discharge, he was being medicated with 0.25

Fig. 7 Electrocardiograma (realizado com inversão das derivações dos membros e utilizando as precordiais direitas): FA com rv de cerca de 80/minuto e padrão de BCRD.

Fig. 7 Electrocardiogram (performed with inversion of limb leads and using the right precordial leads): AF with ventricular response of around 80/minute and a pattern of complete RBBB.



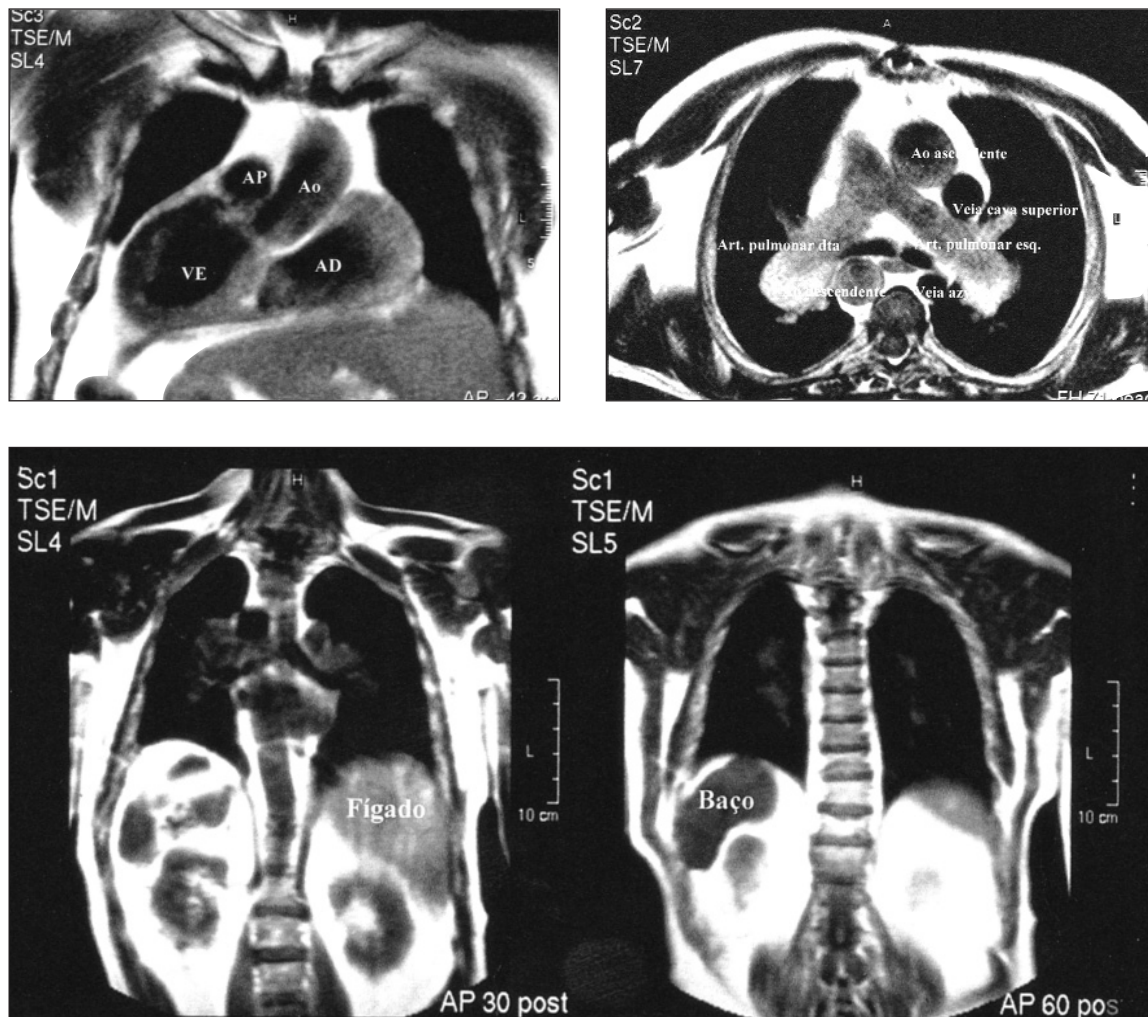


Fig. 8 Ressonância magnética nuclear toraco-abdominal: situs inversus total, aspectos sugestivos de CIA encerrada, artérias pulmonares de calibre aumentado e veia azigos proeminente.

Fig. 8 Magnetic resonance imaging of thorax and abdomen: total situs inversus, aspects suggesting closed atrial septal defect, pulmonary arteries of increased caliber and prominent azygos vein.

nêmica mantida dentro de níveis terapêuticos eficazes), electrocardiográfica (FA com controle da rv) e radiológica (reversão dos sinais de hipertensão venosa pulmonar). Teve alta hospitalar sete dias após a admissão, com os diagnósticos finais de *situs inversus* total, status pós-cirurgia a CIA de tipo *ostium secundum*, acidente isquêmico transitório, FA com rv controlada e padrão de BCRD e medicado com digoxina – 0,25 mg/dia e varfarina – 7,5 mg/dia, com indicação para ajustamento da dose de varfarina consoante os valores de «International Normalized Ratio» (INR).

DISCUSSÃO

O *situs inversus* total é um síndrome raro, de transmissão autossômica recessiva, com

mg/day digoxin and 7.5 mg/day warfarin, with indication for adjustment of the warfarin dose in accordance with the values of the international normalized ratio (INR).

DISCUSSION

Complete situs inversus is a rare syndrome, of autosomal recessive inheritance, with an estimated prevalence of around 1/10 000 births^(12, 13). Distribution is the same for both genders (1:1), and there is no difference between races. The condition arises from inversion of the rotation of the cardiac tube during embryonic development.

Despite progress in our understanding of the molecular events underlying the early determination of the antero-posterior and dor-

uma prevalência estimada em cerca de 1/10.000 nascimentos^(12, 13). A distribuição por sexos é idêntica (1:1), não existindo igualmente predomínio entre as raças. Resulta da inversão da rotação da ansa primitiva durante o desenvolvimento embrionário.

Apesar dos progressos na compreensão dos eventos moleculares subjacentes à definição precoce dos eixos antero-posterior e dorso-ventral, pouca informação se encontra ainda disponível relativamente à assimetria esquerda-direita^(4, 14-16). Recentemente, numerosos genes fora implicados na determinação da polaridade esquerda-direita, de que são exemplo os genes *lefty*, nodal, *inversus viscerum* (iv), HAND, ZIC3, Sonic hedgehog (Shh), ACVR2B e Pitx2, entre outros. A ocorrência de mutações ao nível destes genes encontra-se associada ao aparecimento de *situs inversus*. Alguns autores^(4, 10, 13) investigaram a expressão dos genes *lefty* 1 (predominantemente no lado esquerdo do tubo neural ventral) e *lefty* 2 e nodal (predominantemente no lado esquerdo do prato lateral da mesoderme), sugerindo que se encontram relacionados com o factor transformador do crescimento β (TGF- β). Segundo estudos recentes^(1, 6, 16, 18-23), o gene iv, localizado no cromosoma 14, é responsável pela codificação da cadeia pesada do axonema da dineína (ATPase envolvida no movimento dos cílios e conseqüente orientação dos órgãos durante o desenvolvimento embrionário). Thomas T. e col⁽²⁴⁾, em oposição a outros autores⁽²⁵⁾, consideram que os genes HAND (dHAND expresso no ventrículo direito e eHAND expresso no ventrículo esquerdo) são responsáveis pelo desenvolvimento dos segmentos da ansa cardíaca e não pelo controlo da sua rotação para a direita. No *situs inversus* a sua expressão encontra-se invertida. Estudos de clonagem permitiram identificar o gene ZIC3, no locus HTX1 do cromosoma Xq 26.2, possivelmente envolvido na assimetria esquerda-direita^(3, 5, 26). O gene Shh, expresso habitualmente à esquerda, intervém na determinação da localização do coração durante a embriogénese. A sua expressão bilateral foi igualmente implicada na origem desta afecção⁽²⁷⁾. Raramente, malformações do eixo esquerdo-direito encontram-se associadas a mutações ao nível do gene ACVR2B, que codifica o receptor tipo IIB da activina⁽²⁸⁾. Nos últimos anos, alguns estudos⁽²⁹⁻³⁰⁾ sugerem o envolvimento do gene Pitx2 cuja expressão no prato lateral esquerdo da mesoderme é induzida pela inibição dos genes Shh e nodal e bloqueada pela inibição da activina.

sal-ventral axes, there is little information available on the development of left-right asymmetry^(4, 14-16). Recently, numerous genes have been suggested as being involved in the determination of left-right polarity, for example *lefty*, nodal, *inversus viscerum* (iv), HAND, ZIC3, sonic hedgehog (Shh), ACVR2B and Pitx2, among others. Mutations in these genes are associated with the occurrence of *situs inversus*. Some authors^(4, 10, 13) have investigated the expression of the *lefty* 1 gene (predominantly on the left side of the ventral neural tube) and the *lefty* 2 and nodal genes (mainly on the left side of the lateral plate mesoderm), suggesting that they are related to transforming growth factor (TGF- β). According to recent studies^(1, 6, 16, 18-23), the iv gene, located on chromosome 14, codes for the axonemal dynein heavy chain (ATPase involved in ciliary motion and hence organ orientation during embryonic development). Thomas et al.⁽²⁴⁾, unlike other authors⁽²⁵⁾, believe that the HAND genes (dHAND, expressed in the right ventricle and eHAND, expressed in the left ventricle) are responsible for the development of segments of the cardiac tube rather than governing its rotation to the right. In *situs inversus* their expression is inverted. Cloning studies have led to identification of the ZIC3 gene, at locus HTX1 on chromosome Xq 26.2, as possibly being involved in left-right asymmetry^(3, 5, 26). The Shh gene, normally expressed on the left, is involved in determining the location of the heart during embryogenesis. Bilateral expression of this gene has also been implicated in the origin of this disorder⁽²⁷⁾. On rare occasions, malformations of the left-right axis are associated with mutations in the ACVR2B gene, which codes for type IIB activin receptor⁽²⁸⁾. In recent years, some studies⁽²⁹⁻³⁰⁾ have suggested the involvement of the Pitx2 gene, whose expression in the left lateral plate mesoderm is induced by inhibition of the Shh and nodal genes and blocked by activin inhibition.

A diagnosis of complete *situs inversus*, and of the congenital cardiac malformations that can be associated with it, may be suggested by data obtained from clinical history, physical examination, and easily-accessible complementary diagnostic techniques such as chest and simple abdominal X-ray and electrocardiogram. On clinical examination, the point of the apical impulse and cardiac sounds are detected in the right hemithorax, the liver in the left

O diagnóstico de *situs inversus* total, e das malformações cardíacas congénitas por vezes associadas, pode ser sugerido com base nos dados obtidos na história clínica, no exame objectivo e em meios complementares de diagnóstico facilmente acessíveis como as radiografias do tórax e simples do abdómen e o electrocardiograma. À observação, o ponto de impulso apical e os sons cardíacos são detectados no hemitórax direito, o fígado no hipocôndrio esquerdo e o baço no direito. A existência de uma malformação cardíaca congénita pode ser sugerida pela detecção de um sopro ou frémito cardíacos anómalos e/ou cianose com ou sem *clubbing* das extremidades⁽³¹⁾.

Nas radiografias do tórax e simples do abdómen o apex cardíaco aponta para a direita (alterações no tamanho, forma ou posição do coração alertam para a possibilidade de existência de malformação congénita associada), o arco aórtico, a câmara de ar do estômago e o baço localizam-se à direita e o fígado à esquerda. A segunda ansa do duodeno curva para a esquerda⁽³¹⁾.

No electrocardiograma observa-se a existência de uma onda P negativa em D1, traduzindo a inversão auricular. Para uma correcta leitura as derivações dos membros devem ser invertidas e as derivações precordiais registadas à direita e lidas da esquerda para a direita: V₂ (=V₁), V₁ (=V₂), V_{3R} (=V₃), ...V_{6R} (=V₆)⁽⁹⁾.

Estudos adicionais como a ecotomografia abdominal, o ecocardiograma, a tomografia computadorizada, a ressonância magnética nuclear, a coronarioventriculografia e/ou a angiografia são necessários para um diagnóstico mais preciso⁽⁷⁾.

A dextrocardia congénita pode ser definida como uma anomalia no posicionamento do coração, na qual este se localiza no hemitórax direito com o eixo base-apex dirigido para a direita. Esta definição exclui as situações secundárias, congénitas ou adquiridas, responsáveis por anomalias anatómicas ou funcionais ao nível dos pulmões, do diafragma ou da caixa torácica, condicionando o deslocamento do coração para a direita (dextroposição), as quais podem mimetizar a dextrocardia. No entanto, nestes doentes o apex cardíaco aponta normalmente para a esquerda⁽¹⁰⁻¹¹⁾. São disso exemplo a hipoplasia pulmonar congénita direita, a hérnia diafragmática esquerda, o pneumotórax esquerdo ou lesões expansivas no hemitórax esquerdo.

hypochondrium and the spleen on the right. The existence of a congenital cardiac malformation may be suggested by the detection of an abnormal cardiac murmur or thrill and/or cyanosis, with or without digital clubbing⁽³¹⁾.

On chest and simple abdominal X-ray, the apex of the heart points towards the right (abnormalities in the size, shape or position of the heart indicate the possibility of associated congenital malformation), the aortic arch, the air chamber of the stomach and the spleen are situated on the right and the liver on the left. The descending duodenum curves to the left⁽³¹⁾.

On the electrocardiogram a negative P wave was observed in D1, reflecting atrial inversion. To obtain a correct reading the lower limb leads must be inverted and the precordial leads recorded on the right and read from left to right: V₂ (=V₁), V₁ (=V₂), V_{3R} (=V₃), ...V_{6R} (=V₆)⁽⁹⁾.

Additional studies such as abdominal echo tomography, echocardiography, computed tomography, magnetic resonance imaging, coronary ventriculography and/or angiography are required for a more precise diagnosis⁽⁷⁾.

Congenital dextrocardia can be defined as cardiac malposition, in which the heart is situated in the right hemithorax with the base-apex axis pointing to the right. This definition excludes secondary situations, congenital or acquired, which are responsible for anatomic or functional abnormalities of the lungs, diaphragm or chest cavity that cause dislocation of the heart to the right (dextroposition) and can mimic dextrocardia. However, in these patients the apex of the heart usually points to the left⁽¹⁰⁻¹¹⁾. Examples are congenital right pulmonary hypoplasia, left diaphragmatic hernia, left pneumothorax and extensive lesions of the left hemithorax.

Situs inversus with dextrocardia and normal relationship of the great vessels is in the majority of cases (90-95%) associated with normal cardiac structure and function, although less serious congenital cardiac disease is not uncommon (5-10% of cases), such as interatrial or interventricular septal defect, tetralogy of Fallot or pulmonary artery atresia⁽²⁷⁻³³⁾. In 15 to 20% of patients there are associated pulmonary anomalies, including Kartagener syndrome, attributed to ciliary dysmotility secondary to a defect in the dynein arm and characterized by dextrocardia, *situs inversus viscerum*, bronchiectasis, nasal polyposis, sinusitis, and reduced fertility in women and

A existência de *situs inversus* com dextrocardia e relação normal das grandes artérias associa-se, na maioria dos casos (90-95%), a um coração estrutural e funcionalmente normal, embora seja frequente existir doença cardíaca congênita de menor gravidade (5-10% dos casos), de que são exemplo os defeitos dos septos interauricular ou interventricular, a tetralogia de Fallot ou a atresia arterial pulmonar⁽²⁷⁻³³⁾. Em 15 a 20% dos doentes associa-se a anomalias pulmonares incluindo o síndrome de Kartagener, atribuído a imobilidade ciliar secundária a um defeito no braço da dineína e caracterizado por dextrocardia, *situs inversus* visceral, bronquiectasias, polipose nasal, sinusite e redução da fertilidade nas mulheres e infertilidade nos homens⁽⁷⁻⁸⁾.

A presença de dextrocardia isolada encontra-se associada a uma elevada incidência de defeitos cardíacos estruturais graves, que incluem várias combinações de ventrículo único, transposição de grandes vasos, comunicação aurículo-ventricular completa, defeitos dos septos interauricular e interventricular, retorno venoso pulmonar anômalo, atresia da válvula tricúspide, atresia ou hipoplasia arterial pulmonar e/ou coarctação da aorta, entre outros⁽⁷⁻⁸⁾.

O prognóstico dos doentes com dextrocardia isolada é determinado pelos defeitos estruturais e funcionais subjacentes. Pelo contrário, a esperança de vida dos doentes com dextrocardia associada a *situs inversus* é idêntica à da população em geral, mesmo para os doentes com síndrome de Kartagener, nestes se as infecções pulmonares forem tratadas adequadamente^(7, 11, 32-37).

O defeito do septo interauricular é a anomalia cardíaca congênita mais prevalente no adulto, mas raramente diagnosticada durante a infância. A sua localização mais frequente é no segmento mediano do septo interauricular – tipo *ostium secundum*, resultante do alargamento do *foramen ovale* ou da reabsorção excessiva do *septum primum*. Podem também existir defeitos de tipo *sinus venosus*, localizado no segmento basal do septo interauricular, perto do orifício de entrada da veia cava superior, e de tipo *ostium primum*, localizado no segmento apical do septo interauricular. A amplitude do *shunt* esquerdo-direito depende das dimensões do defeito, da *compliance* dos ventrículos e da resistência das circulações pulmonar e sistêmica⁽³⁸⁻³⁹⁾. O defeito do septo interauricular de tipo *ostium secundum* conduz a uma sobrecarga de volume crônica associada a

infertility in men⁽⁷⁻⁸⁾.

The presence of isolated dextrocardia is associated with a high incidence of severe structural heart defects, which include various combinations of a single ventricle, transposition of the great vessels, complete atrioventricular septal defect, atrial and ventricular septal defects, anomalous pulmonary venous return, tricuspid valve atresia, pulmonary artery atresia or hypoplasia and/or coarctation of the aorta, among others⁽⁷⁻⁸⁾.

The prognosis for patients with isolated dextrocardia depends on the underlying structural and functional defects. By contrast, life expectancy for patients with dextrocardia associated with *situs inversus* is the same as for the general population, even for those with Kartagener syndrome, as long as pulmonary infections in these patients are treated appropriately^(7, 11, 32-37).

Atrial septal defects are the most prevalent congenital cardiac anomalies in adults, but are rarely diagnosed in childhood. The most frequent location is in the medial segment of the interatrial septum, the ostium secundum type, which results from the widening of the foramen ovale or excessive reabsorption of the septum primum. Sinus venous defects may also be present, located in the basal segment of the interatrial septum, close to the entry of the superior vena cava, or ostium primum defects, situated in the apical segment of the interatrial septum. The amplitude of the left-to-right shunt depends on the size of the defect, ventricular compliance, and pulmonary and systemic circulation resistance⁽³⁸⁻³⁹⁾. An ostium secundum atrial septal defect leads to chronic volume overload associated with progressive dilation of the right chambers and may be accompanied by such complications as atrial fibrillation or flutter, right heart failure or stroke, the latter caused by paradoxical embolism and/or atrial arrhythmia⁽³⁸⁻³⁹⁾.

Surgical correction is indicated for complicated interatrial defects, as well as for those that are uncomplicated but involve a significant left-to-right shunt, in other words with a pulmonary/systemic flow ratio greater than 1.5:1.0. The operative mortality rate in these cases is minimal, around 1 to 3%⁽³⁸⁻³⁹⁾.

Our patient had *situs inversus* with dextrocardia associated with a closed ostium secundum-type atrial septal defect. Although the patient presented criteria for oral anticoagulants, since he had biatrial dilatation with atrial

progressiva dilatação das cavidades direitas e pode ter como complicações a fibrilhação ou o *flutter* auriculares, a insuficiência cardíaca direita e o acidente vascular cerebral, este resultante de embolia paradoxal e/ou de arritmia auricular ⁽³⁸⁻³⁹⁾.

A correcção cirúrgica está indicada para os defeitos do septo interauricular complicados e não complicados mas com um *shunt* esquerdo-direito significativo, isto é, com uma taxa de fluxo pulmonar/fluxo sistémico superior a 1,5:1,0. Nestes, a taxa de mortalidade operatória é mínima, cerca de 1 a 3% ⁽³⁸⁻³⁹⁾.

O nosso doente apresentava *situs inversus* total com dextrocardia associada a comunicação interauricular tipo *ostium secundum* actualmente encerrada. Embora possuísse critérios para anticoagulação oral, pelo facto de apresentar dilatação biauricular com fibrilhação auricular, esta não era efectuada em ambulatório (a sua realização poderia, eventualmente, ter evitado o acidente vascular cerebral). Por outro lado, o doente não se encontrava eficazmente digitalizado apresentando à entrada do Serviço de Urgência Central uma digoxinémia abaixo do limite inferior do normal (0,3 ng/ml). O interesse deste caso reside na identificação da anomalia de posição cardíaca e da cardiopatia congénita associada, apesar do diagnóstico desta entidade clínica já ter sido efectuado previamente mas não se encontrar acessível apenas por dificuldades de comunicação.

fibrillation, he was not taking them (if he had been, it might have prevented the stroke). At the same time, the patient was not being efficaciously digitalized, his blood digoxin levels being below the lower normal limit (0.3 ng/ml) on admission to the Central Emergency Department. The interest of this case lies in the identification of cardiac malposition and associated congenital heart disease even though information relating to the previous diagnosis of this clinical entity was unavailable simply because of problems of communication.

Pedido de separatas para:
Address for reprints:

MARIA JOÃO MARTA
Serviço de Medicina I
Hospital de Santa Maria
1649-035 LISBOA
PORTUGAL

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Supp DM, et al. Mutation of an axonemal dynein affects left-right asymmetry in inversus viscerum mice. *Nature* 1997;389:963-6.
2. Smith SM, et al. Retinoic acid directs cardiac laterality and the expression of early markers of precardiac asymmetry. *Dev Biol* 1997;182:162-71.
3. Kosaki K, et al. Genetics of human left-right axis malformations. *Semin Cell Dev Biol* 1998;9:89-99.
4. Meno C, et al. Two closely related left-right asymmetrically expressed genes, *lefty 1* and *lefty 2*: their distinct expression domains, chromosomal linkage and direct neuralizing activity in *Xenopus* embryos. *Genes Cells* 1997;2:513-24.
5. Gebbia M, et al. X-linked situs abnormalities result from mutations in *ZIC3*. *Nat Genet* 1997;17:305-8.
6. Burn J, Goodship J. Congenital heart disease. In: Rimoin DL, et al., eds. *Principles and Practice of Medical Genetics*. 13th ed. Churchill Livingstone 1997;(41):767-803.
7. *eMedicine Journal* 2002;3:1-12.
8. Kirklin JW, Barratt-Boyers BG. Anatomy, dimensions and terminology. In: *Cardiac Surgery*. 2nd ed. Churchill Livingstone 1993;vol I:27-54.
9. Corone P. Les malpositions du coeur dans son ensemble. In: *Cardiopathies Congenitales*. Maloine AS Éditeur. Paris 1972;115-7.
10. Behrman RE, Vaughan VC. Abnormal positions of the heart: dextrocardia and levocardia. In: Nelson WE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 13th ed. W.B. Saunders Company 1987;14.31:979-80.
11. Hagler DJ, et al. Cardiac malpositions and abnormalities of atrial and visceral situs. In: Adams F.A. et al. eds. *Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins 1995;1307-36.
12. Rodrigues GP, et al. Urinary diversion following cystectomy in a patient with situs inversus totalis. *Urol Int* 1999;62:55-6.
13. Aboosolo T, et al. In utero diagnosis of situs abnormalities. A case of prenatal diagnosis of visceral situs inversus with corrected transposition of great vessels. *J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris* 1996;25:267-73.
14. Meno C, et al. Left-right asymmetric expression of the TGF beta family member *lefty* in mouse embryos. *Nature* 1996;381:151-5.
15. Levin M. Left-right asymmetry in vertebrate embryogenesis. *Bioessays* 1997;19:287-96.
16. Marszalec JR, et al. Situs inversus and embryonic ciliary morphogenesis defects in mouse mutants lacking the KIF3A subunit of Kinesin-IL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:5043-8.
17. Heymer J, et al. The expression pattern of nodal and *lefty* in the mouse mutant *Ft* suggests a function in the establishment of handedness. *Mech Dev* 1997;66:5-11.
18. Afzelius B.A. A symmetry of cilia and of mice and men. *Int J Dev Biol* 1999;43:283-6.
19. Gomez de Terreros Caro FJ, et al. Kartagener's syndrome. Diagnosis in a 75 year-old woman. *Arch Bronconeumol* 1999;35:242-4.
20. Noone P.G. et al. Discordant organ laterality in monozygotic twins with primary ciliary dyskinesia. *Am J Med Genet* 1999;82:155-60.
21. Milisav I. Dynein and dynein-related genes. *Cell Motil Cytoskeleton* 1998;39:261-72.
22. Gierich J, et al. Primary ciliary dyskinesia in situs inversus without bronchiectasis. *Pneumologie* 1997;51:1127-32.
23. Jorissen M. et al. Ciliary dyskinesia in the nose and paranasal sinuses. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1997;51:353-66.
24. Thomas T, et al. The bHLH factors, *dHAND* and *eHAND*, specify pulmonary and systemic cardiac ventricles independent of left-right sidedness. *Dev Biol* 1998;196:228-36.
25. Biben C. et al. Homeodomain factor *Nkx2-5* controls left/right asymmetric expression of bHLH gene *eHand* during murine heart development. *Genes Dev* 1997;11:1357-69.
26. Ferrero G.B. et al. A submicroscopic deletion in *Xq26* associated with familial situs ambiguus. *Am J Hum Genet* 1997;61:395-401.
27. Levin M. et al. Left/right patterning signals and the independent regulation of different aspects of situs in the chick embryo. *Dev Biol* 1997;189:57-67.
28. Kosaki R. et al. Left-right axis malformations associated with mutations in *ACVR2B*, the gene for human activin receptor type IIB. *Am J Med Genet* 1999;82:70-6.
29. Ryan A.K. et al. *Pitx2* determines left-right asymmetry of internal organs in vertebrates. *Nature* 1998;394:545-51.
30. Piedra M.E. et al. *Pitx2* participates in the late phase of the pathway controlling left-right asymmetry. *Cell* 1998;94:319-24.
31. Taussig HB. Methods of diagnosis. In: *Congenital malformations of the heart*. 2nd ed. Harvard University Press. Cambridge 1060;vol:28-79.
32. Van Praagh R, et al. Malpositions of the Heart. In: Adams FA, et al. eds. *Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989;530.
33. Friedman WF, Child JS. Congenital heart disease. In: AS Fauci, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. McGraw-Hill Companies 1998;1300-9.
34. Sadler TW. Cardiovascular system. In: Gardner JN. *Medical Embryology*. 6th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990;179-227.
35. Perloff JK. Congenital heart disease. In: Bennett JC, eds. *Cecil's Textbook of Medicine*. 13th ed. W.B. Saunders Company 1996;277-91.
36. Comstock CH, et al. Right fetal cardiac axis: clinical significance and associated findings. *Obstet Gynecol* 1998;91:495-9.
37. Fraser FC, et al. Poland sequence with dextrocardia: which comes first? *Am J Med Genet* 1997;73:194-6.
38. Perloff JK. Congenital heart disease. In: Bennett JC, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 13th ed. W.B. Saunders Company 1996;277-91.
39. Braunwald E, et al. Left-to-right shunts. In: *Heart Diseases - A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5th ed. W.B. Saunders Company 1997;896-962.