

Sarcoma primitivo del cuore. Descrizione di un caso

Silvia Tremosini¹, Alberto Vegetti¹, Dimitriy Arioli¹, Paolo Ventura¹, Giulio Rossi²,
Maria Grazia Modena³, Maria Luisa Zeneroli¹

¹Divisione di Medicina Interna II, Dipartimento di Medicine e Specialità Mediche, ²Divisione di Anatomia Patologica, Dipartimento di Diagnostica, Laboratorio e Medicina Legale, ³Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Emergenza-Urgenza, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

Key words:
Magnetic resonance
imaging; Malignant
fibrous histiocytoma;
Primary cardiac tumors;
Sarcomas.

Primary cardiac tumors are rare events. We describe here a case of undifferentiated pleomorphic sarcoma (so-called pleomorphic malignant fibrous histiocytoma) obliterating mostly the left side and the anterior wall of pericardium in a 84-year-old man admitted for mild dyspnea at rest. The diagnosis was suspected after excluding the lung origin of the mass (observed by plain chest radiography) by thorax computed tomography but it was confirmed only by cardiac-gated magnetic resonance imaging and transthoracic biopsy. Considering both patient's age and comorbidity, and local extension of the lesion, after counseling with cardiac surgeons and oncologists, the patient was treated only by conservative medical therapy. The patient died 6 months after the diagnosis due to a superior vena cava syndrome as an effect of infiltration and obstruction of superior vena cava by the tumor at the site of vein entry in the right atrium.

This case is an example of a primary cardiac tumor that causes relative myocardial sufferance both by infiltration and by limitation of normal heart diastolic function.

(G Ital Cardiol 2007; 8 (3): 196-200)

© 2007 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 13 novembre
2006; nuova stesura il 7
febbraio 2007; accettato
il 7 febbraio 2007.

Per la corrispondenza:

Dr. Paolo Ventura

Dipartimento Medicina
e Specialità Mediche
Policlinico di Modena
Università degli Studi di
Modena e Reggio Emilia
Via del Pozzo, 71
41100 Modena
E-mail:
paoloven@unimore.it

Introduzione

I tumori primitivi del cuore sono rari (incidenza autoptica pari allo 0.05% circa)¹, con una prevalenza 100-1000 volte inferiore rispetto alle forme secondarie²⁻⁴. Circa un quarto di tutti i tumori cardiaci presentano aspetti di malignità: di questi il 95% sono sarcomi e il 5% circa linfomi⁴⁻⁶; i dati epidemiologici sull'esatta prevalenza dei sarcomi cardiaci sono comunque influenzati da un significativo *bias* di definizione e non sembrano riflettere i reali tassi di incidenza di popolazione: secondo alcune rivisitazioni di ampie casistiche chirurgiche i sarcomi cardiaci rappresenterebbero invece solo il 10% circa delle neoplasie cardiache primitive⁷⁻⁹. I sarcomi cardiaci primitivi sono, comunque, evenienze estremamente rare, anche se rappresentano la seconda forma primitiva cardiaca per frequenza¹⁰.

Esistono anche neoplasie del pericardio che possono interessare il cuore e mimare un tumore cardiaco. Le due neoplasie più frequenti del pericardio sono i teratomi e i mesoteliomi maligni². I pazienti con una neoplasia cardiaca primitiva possono presentarsi con una vasta gamma di sintomi, che sono più frequentemente di tipo cardiovascolare, o possono simulare patologie cardiopolmonari, come coronaropatie, car-

diomiopatie, pericarditi, disfunzioni valvolari. La presentazione più comune è lo scompenso cardiaco (dispnea, ortopnea, edemi periferici, dispnea parossistica notturna), seguito da sintomi dovuti a embolizzazione periferica al circolo cerebrale, sistemico, coronarico^{8,11}.

La diagnosi e il trattamento di queste neoplasie sono notevolmente migliorate grazie all'avvento dell'imaging cardiaco non invasivo. Sebbene l'ecocardiogramma transtoracico sia utile nella valutazione iniziale di un sospetto tumore cardiaco¹², spesso per avere un quadro più preciso e accurato è necessario ricorrere a un ecocardiogramma transesofageo¹³.

La tomografia computerizzata (TC) mostra, in modo estremamente dettagliato morfologia, sede ed estensione della neoplasia cardiaca e il maggior vantaggio rispetto all'ecocardiografia è una migliore descrizione del pericardio, dei grossi vasi e delle altre strutture, oltre alla possibilità di identificare eventuali patologie extracardiache associate, incluse le metastasi^{14,15}.

L'utilità della risonanza magnetica nucleare (RMN) cardiospecifica nella valutazione preoperatoria delle masse cardiache è ben nota: mostra in modo preciso la presenza e localizzazione della massa, i rapporti anatomici con le camere cardiache,

l'eventuale coinvolgimento di miocardio, pericardio e strutture contigue^{12,16-22}.

La maggior parte dei pazienti con sarcoma primitivo ad origine cardiaca si presenta all'osservazione del clinico per sintomi cardiopolmonari della durata media di circa 5 mesi⁷. La dispnea è il sintomo più comune, ma altri possono presentare tamponamento pericardico acuto, fenomeni embolici, dolore toracico, sincope, polmonite, febbre, aritmie, edema periferico, morte improvvisa^{10,23,24}.

Caso clinico

Un uomo di 84 anni, residente a Modena (città con circa 300 000 abitanti sita nel Nord Italia) è stato ricoverato presso il reparto di Medicina Interna del Policlinico di Modena, per la comparsa di dispnea per sforzi minimi e a riposo da circa 3 mesi e calo ponderale (circa 17 kg in 1 mese). Nel 2001 al paziente era stato diagnosticato un adenocarcinoma prostatico, trattato con terapia ormonale (antiandrogeni); il paziente aveva sospeso autonomamente questo trattamento; al momento del ricovero tale patologia era monitorata solo con il dosaggio ematochimico dell'antigene prostatico specifico.

All'esame obiettivo, il paziente si presentava in discrete condizioni generali: cute e mucose normoirrorate, non cianosi cutanea, non ittero, modesta dispnea a riposo, modesto turgore giugulare, lieve edema degli arti inferiori. Valori pressori 120/80 mmHg; frequenza cardiaca 80 b/min in successione ritmica. All'auscultazione, toni cardiaci normofoneticici senza rumori patologici. Al torace, murmure vescicolare presente bilateralmente, con lievi crepitii bibasali. Addome globoso, trattabile, peristalsi conservata, non dolente alla palpazione, senza evidenza di masse addominali. L'elettrocardiogramma mostrava ritmo sinusale, con alterazioni aspecifiche del tratto ST. Gli esami bioumorali evidenziavano lieve anemia normocromica normocitica (emoglobina 11.5 g/dl); sideremia 17 µg/dl; transferrina 202 mg/dl; leucocitosi neutrofila (conta leucocitaria 12 000/mm³, con 81% neutrofili); incremento di proteina C reattiva (8.45 mg/dl; valore normale <1 mg/dl) e di velocità di eritrosedimentazione (87 mm/h). Era presente inoltre significativo aumento di mioglobina sierica (232 ng/ml; normale <90 ng/ml).

All'ingresso il paziente fu sottoposto a una radiografia standard del torace che mostrava un addensamento parenchimale del diametro di 4 cm al campo medio-inferiore del polmone sinistro. Questo reperto è stato approfondito mediante TC toracica con mezzo di contrasto che identificava nella porzione supero-anteriore del mediastino una massa di 10.5 × 6 × 9 cm; tale massa non mostrava sicuri piani di clivaggio dalle strutture cardiovascolari (Figura 1). La successiva RMN cardiospecifica dimostrava l'origine intrapericardica della massa, che si disponeva sulla parete antero-laterale del ventricolo sinistro, infiltrando l'apice cardiaco, comprimendo e deviando il cuore a destra (Figura 2). Il paziente è stato sottoposto a biopsia transtora-

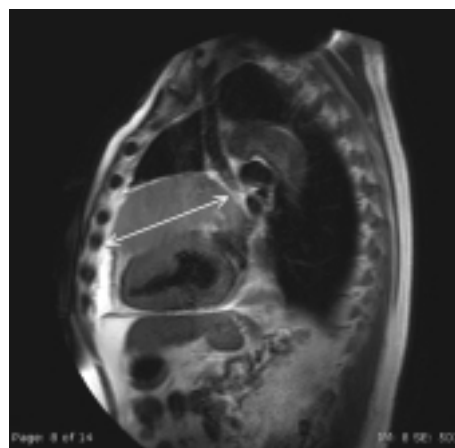


Figura 1. Risonanza magnetica nucleare del torace (proiezione laterale).

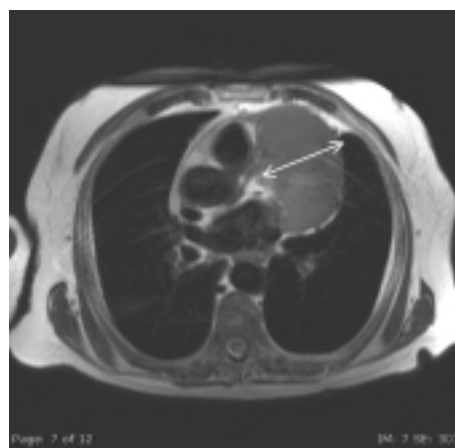


Figura 2. Risonanza magnetica nucleare del torace (proiezione frontale).

cica ecoguidata della massa: l'esame istologico ha evidenziato un sarcoma indifferenziato di alto grado, caratterizzato da proliferazione neoplastica di cellule pleomorfe di aspetto fusato e bizzarro (Figura 3); al-

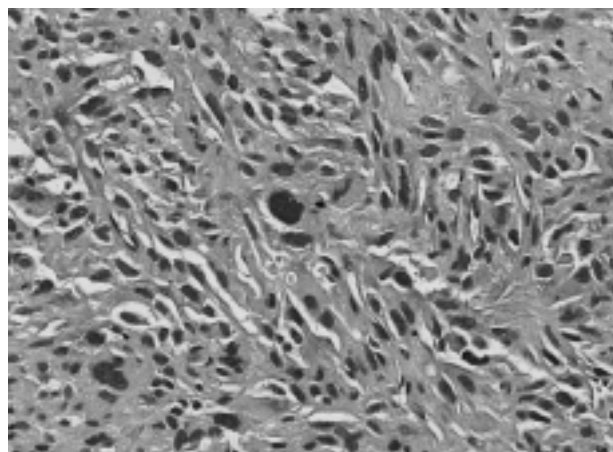


Figura 3. Preparato istologico da biopsia della massa tumorale (ematoxilina-eosina).

l'immunoistochimica, le cellule tumorali mostravano una reazione positiva solo per la vimentina, mentre le reazioni per CD31, CD34, citocheratine (AE1/AE3), actina da muscolo liscio, desmina, S-100, CD117 sono risultate completamente negative. L'attività proliferativa (misurata mediante l'espressione del MIB-1) risultava alta (35%) (Figura 4). È stata posta diagnosi di sarcoma pleomorfo indifferenziato (definito anche fibroistiocitoma maligno pleomorfo, MFH). Abbiamo completato le indagini con una scintigrafia *total body* con tomografia ad emissione di positroni con 18FDG, che non ha rivelato altre aree di ipercaptazione simili a quella osservata nel pericardio (assenza di metastasi).

Il paziente è stato valutato dal cardiocirurgo, il quale non ha posto indicazione all'asportazione della massa considerate le ampie dimensioni, il grado di infiltrazione del muscolo cardiaco e l'età del paziente. Anche l'oncologo non ha considerato indicata la chemioterapia. Il paziente è quindi stato dimesso dopo 20 giorni con la sola terapia medica domiciliare (diuretici e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensi-

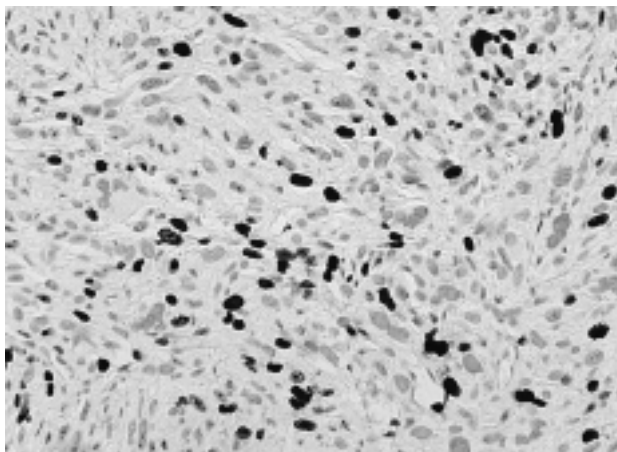


Figura 4. Espressione del MIB-1.

na) e sotto continuo monitoraggio clinico. Dopo 4 mesi dalla dimissione è stato nuovamente ricoverato per importante astenia e dispnea a riposo, associate a marcata anemizzazione (emoglobina 8.1 g/dl) e incremento degli edemi declivi. L'Rx torace mostrava un significativo incremento dell'ombra cardiaca, con completa oblitterazione del campo medio-basale del torace sinistro (Figura 5). Sono state trasfuse 2 unità di emazie concentrate ed è stato aumentato il dosaggio dei diuretici, ottenendo un significativo miglioramento dei sintomi soggettivi. Sei mesi dopo la diagnosi il paziente è stato ancora ricoverato per comparsa di edema e cianosi del volto, del collo e degli arti superiori. Il paziente è deceduto 2 giorni dopo il ricovero con diagnosi di sindrome della vena cava superiore. L'autopsia ha evidenziato la presenza di una massa ad origine al miocardio del ventricolo sinistro, di consistenza dura, colorito bianco-grigiastro, margini generalmente lisci e contorni polilobulati, di cm 11 × 10; la massa infiltrava l'apice e si estendeva dal ventricolo all'atrio sinistro, occupava diffusamente la porzione anteriore, laterale e inferiore della cavità pericardica e si estendeva all'atrio destro fino a interessare, comprimendo e infiltrando, la vena cava superiore a livello dello sbocco in esso.

L'esame autoptico completo (macroscopico e istopatologico) non ha rilevato alterazioni a carico del cervello e delle strutture intracraniche (non localizzazioni secondarie), né a carico degli organi intraparenchimali. I polmoni mostravano segni di bronchite cronica associata a enfisema centrolobulare, con bronchiolite respiratoria e depositi coniotici, senza evidenza di localizzazioni secondarie. Le stazioni linfonodali mediastiniche e addominali non presentavano alterazioni di rilievo.

Discussione

Rispetto agli altri organi, il cuore è una sede insolita di tumori primitivi. L'incidenza del riscontro autoptico

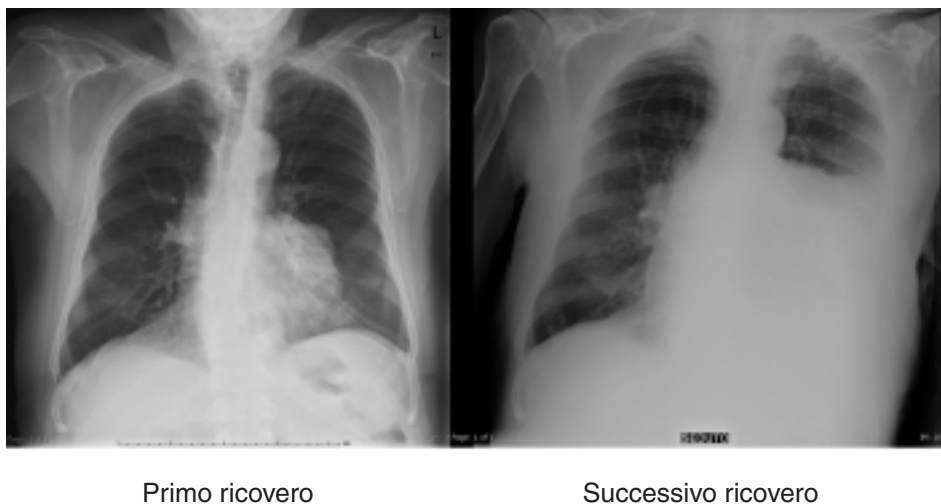


Figura 5. Radiografia standard del torace in proiezione antero-laterale in momenti diversi.

co di neoplasia cardiaca varia dallo 0.015 allo 0.3% nelle diverse casistiche²⁵. Di questi, solo il 25% circa hanno caratteristiche di malignità e sono prevalentemente (95% dei casi) sarcomi^{4-6,25}. La letteratura sui sarcomi cardiaci è caratterizzata prevalentemente da diverse segnalazioni di casi isolati, per lo più derivanti da reperti autoptici^{1,6,9,10,26,27}. Sono, comunque, patologie rare, con una prevalenza stimata su ampie casistiche autoptiche generali compresa fra lo 0.0017 e lo 0.003%^{7,10,28}.

Questo tipo di neoplasia colpisce prevalentemente gli adulti (età media al momento della comparsa pari a 41 anni) ed è estremamente rara nei bambini.

Sebbene tutti i tipi di sarcoma possano colpire il cuore, i tipi più comuni sono l'angiosarcoma (37% dei casi), il sarcoma non classificato o indifferenziato (24%), il MFH (11-24%), il leiomiomasarcoma (8-9%) e l'osteosarcoma (3-9%)¹⁰.

L'angiosarcoma e l'osteosarcoma sono 2 volte più frequenti nell'uomo che nella donna^{7,29}, mentre il MFH è leggermente predominante nel sesso femminile^{27,30}. MFH, osteosarcoma e leiomiomasarcoma insorgono tipicamente sull'atrio sinistro e si presentano più frequentemente con uno scompenso cardiaco^{2,27}.

La maggior parte dei pazienti con sarcoma cardiaco si presenta con sintomi cardiopolmonari: la dispnea è il sintomo di accompagnamento più frequente, seguito da tamponamento cardiaco, fenomeni embolici, dolore toracico, sincope, polmonite, febbre, aritmie, edema periferico e morte improvvisa^{10,23,29,30}. A differenza che nel nostro caso, le metastasi spesso sono già presenti al momento della diagnosi (in circa l'80% dei casi)^{2,7,10}; i polmoni, ma anche i linfonodi, l'osso, il fegato, il cervello, l'intestino, la milza, i surreni, la pleura, il diaframma, i reni, la tiroide e la cute sono le principali sedi di secondarismi^{7,10,11,29,30}.

Per quanto riguarda il fibroistiocitoma maligno pleomorfo, questo tipo di sarcoma è il secondo tumore cardiaco mesenchimale per frequenza, secondo solo all'angiosarcoma. La sua localizzazione tipica è l'atrio sinistro (parete posteriore e setto interatriale, lato sinistro)^{27,31}. Anche se non completamente confermato, sembra leggermente prevalente nei giovani¹⁰.

I sarcomi primitivi cardiaci sono lesioni altamente aggressive e sempre letali.

La sopravvivenza media è di circa 11 mesi, sebbene siano descritti anche casi di sopravvivenza a 4 anni^{7,10,29,32,33}. I fattori predittivi negativi di prognosi sono: l'origine del tumore a livello del ventricolo sinistro, un alto indice mitotico, la presenza di necrosi e la presenza di metastasi al momento della diagnosi¹⁰.

La terapia chirurgica aggressiva è palliativa sui sintomi (specialmente in presenza di ostruzione valvolare e vascolare) e migliora la sopravvivenza^{8,24,29,32,34}.

Tuttavia, è stata anche riportata un'alta mortalità nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico (17.5% nei primi 10 giorni dall'intervento), per tutte le diverse varianti istologiche¹⁰. Inoltre, dopo l'asportazione comple-

ta del tumore, è frequente una recidiva locale e la comparsa di metastasi è precoce, spesso entro 1 anno^{10,30,32}.

Il trapianto di cuore è stato tentato in alcuni giovani pazienti con sarcoma cardiaco non resecabile, ottenendo risultati soddisfacenti, ma molto variabili^{24,33}. La chemioterapia e la radioterapia non si sono dimostrate di alcuna utilità nel trattamento di questi pazienti²⁴.

La morte usualmente insorge per complicazioni post-operatorie, insufficienza cardiopolmonare per la progressiva crescita della massa, e per la comparsa di metastasi¹⁰.

Questo caso clinico è un esempio di MFH primitivo che al momento della diagnosi infiltra la parete anteriore e sinistra del miocardio e interessa una vasta porzione di pericardio. In questo paziente la resezione chirurgica non è stata possibile, a causa delle ampie dimensioni della massa, sebbene non vi fossero metastasi certe al momento della diagnosi.

La particolarità di questo caso risiede nella rarità del tumore e nel suo comportamento biologico, con pochi sintomi e nessuna evidenza di metastasi alla diagnosi (né nel *post-mortem*), nonostante le dimensioni della massa. Questo caso inoltre è un esempio del decisivo contributo delle immagini di risonanza magnetica cardiospecifica, rispetto alla TC, nella definizione di localizzazione, estensione ed infiltrazione di questo tipo di neoplasia.

Riassunto

I tumori primitivi del cuore sono eventi rari. Presentiamo di seguito un caso di sarcoma pleomorfo indifferenziato (definito anche come fibroistiocitoma maligno pleomorfo) a origine cardiaca (miocardio ventricolare sinistro) che, al momento della diagnosi, obliterava la maggior parte della porzione anteriore e laterale sinistra della parete del pericardio. Il tumore è stato diagnosticato in un uomo di 84 anni ricoverato per dispnea a riposo di grado moderato. La diagnosi, esclusa l'origine polmonare della massa come sospettato in un primo tempo dal risultato di una radiografia toracica tradizionale, è stata sospettata dopo tomografia computerizzata del torace e confermata solo dopo l'esecuzione di una risonanza magnetica cardiospecifica e di una biopsia transtoracica. Considerando l'età del paziente e le condizioni generali, dopo valutazione congiunta con gli specialisti cardiologi e oncologi, il paziente è stato sottoposto alla sola terapia medica conservativa ed è deceduto a distanza di 6 mesi dalla diagnosi in seguito a sindrome della cava superiore dovuta a una infiltrazione e compressione da parte del tumore nelle sedi di ingresso della vena a livello dell'atrio destro. Questo caso è un esempio di tumore cardiaco primitivo responsabile di sofferenza miocardica conseguente sia a fenomeni di infiltrazione che di limitazione della normale funzione diastolica.

Parole chiave: Fibroistiocitoma maligno; Risonanza magnetica nucleare; Sarcomi; Tumori primitivi del cuore.

Bibliografia

1. Reynen K. Frequency of primary tumors of the heart. *Am J Cardiol* 1996; 77: 107.
2. Grebenc ML, Rosado de Christenson ML, Burke AP, Green CE, Galvin JR. Primary cardiac and pericardial neoplasms:

- radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2000; 20: 1073-103.
3. Sarjeant JM, Butany J, Cusimano RJ. Cancer of the heart: epidemiology and management of primary tumors and metastases. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 407-21.
4. Lam KY, Dickens P, Chan AC. Tumors of the heart. A 20-year experience with a review of 12 485 consecutive autopsies. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 1027-31.
5. Silverman NA. Primary cardiac tumors. *Ann Surg* 1980; 191: 127-38.
6. Roberts WC. Primary and secondary neoplasms of the heart. *Am J Cardiol* 1997; 80: 671-82.
7. Burke AP, Virmani R. Tumors of the heart and great vessels. *Atlas of tumor pathology*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1996.
8. Perchinsky MJ, Lichtenstein SV, Tyers GF. Primary cardiac tumors: forty years' experience with 71 patients. *Cancer* 1997; 79: 1809-15.
9. Debourdeau P, Gligorov J, Teixeira L, Aletti M, Zammit C. Malignant cardiac tumors. *Bull Cancer* 2004; 91 (Suppl 3): 136-46.
10. Burke AP, Cowan D, Virmani R. Primary sarcomas of the heart. *Cancer* 1992; 69: 387-95.
11. Grande AM, Ragni T, Vigano M. Primary cardiac tumors. A clinical experience of 12 years. *Tex Heart Inst J* 1993; 20: 223-30.
12. Smith DN, Shaffer K, Patz EF. Imaging features of non-myxomatous primary neoplasms of the heart and pericardium. *Clin Imaging* 1998; 22: 15-22.
13. Alam M, Rosman HS, Grullon C. Transesophageal echocardiography in evaluation of atrial masses. *Angiology* 1995; 46: 123-8.
14. Chaloupka JC, Fishman EK, Siegelman SS. Use of CT in the evaluation of primary cardiac tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1986; 9: 132-5.
15. Dawson WB, Mayo JR, Muller NL. Computed tomography of cardiac and pericardial tumors. *Can Assoc Radiol J* 1990; 41: 270-5.
16. Winkler M, Higgins CB. Suspected intracardiac masses: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1987; 165: 117-22.
17. Link KM, Lesko NM. MR evaluation of cardiac/juxtacardiac masses. *Top Magn Reson Imaging* 1995; 7: 232-45.
18. Lund JT, Ehman RL, Julsrud PR, Sinak LJ, Tajik AJ. Cardiac masses: assessment by MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 152: 469-73.
19. Go RT, O'Donnell JK, Underwood DA, et al. Comparison of gated cardiac MRI and 2D echocardiography of intracardiac neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 145: 21-5.
20. Funari M, Fujita N, Peck WW, Higgins CB. Cardiac tumors: assessment with Gd-DTPA enhanced MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15: 953-8.
21. Amparo EG, Higgins CB, Farmer D, Gamsu G, McNamara M. Gated MRI of cardiac and paracardiac masses: initial experience. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 143: 1151-6.
22. Freedberg RS, Kronzon I, Rumancik WM, Liebeskind D. The contribution of magnetic resonance imaging to the evaluation of intracardiac tumors diagnosed by echocardiography. *Circulation* 1988; 77: 96-103.
23. Kim EE, Wallace S, Abello R, et al. Malignant cardiac fibrous histiocytomas and angiosarcomas: MR features. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13: 627-32.
24. Putnam JB Jr, Sweeney MS, Colon R, Lanza LA, Frazier OH, Cooley DA. Primary cardiac sarcomas. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 906-10.
25. McAllister HA. Tumors of the heart and pericardium. In: Silver MD, ed. *Cardiovascular pathology*. New York, NY: Churchill Livingstone, 1991: 1297-333.
26. McAllister HA, Fenoglio JJ. Tumors of the cardiovascular system. In: Hartmann WH, Cowan WR, eds. *Atlas of tumor pathology*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1978: 1-3.
27. Okamoto K, Kato S, Katsuki S, et al. Malignant fibrous histiocytoma of the heart: case report and review of 46 cases in the literature. *Intern Med* 2001; 40: 1222-6.
28. Poole GV Jr, Meredith JW, Breyer RH, Mills SA. Surgical implications in malignant cardiac disease. *Ann Thorac Surg* 1983; 36: 484-91.
29. Burke AP, Virmani R. Osteosarcomas of the heart. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 289-95.
30. Laya MB, Mailliard JA, Bewtra C, Levin HS. Malignant fibrous histiocytoma of the heart. A case report and review of the literature. *Cancer* 1987; 59: 1026-31.
31. Travis W, Brambilla E, Muller-Hermelink H, Harris C. *Pathology and genetics. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. WHO classification of tumours*. Lyon: IARC Press, 2004.
32. Antunes MJ, Vanderdonck KM, Andrade CM, Rebelo LS. Primary cardiac leiomyosarcomas. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 999-1001.
33. Harlamert HA, Moulton JS, Lewis W. Primary malignant fibrous histiocytoma of the heart treated with orthotopic heart transplantation. *Circulation* 1998; 97: 703-4.
34. Rosenkranz ER, Murphy DJ Jr. Diagnosis and neonatal resection of right atrial angiosarcoma. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1014-5.