

Linfoma cardiaco primitivo esordito con blocco atrioventricolare completo. Caso clinico e revisione della letteratura

Paolo Musso, Giuliana Ronzani, Adriana Ravera, Chiara Comoglio*, Manuela Motta**, Maurizio Dalmasso

U.O. Autonoma di Cardiologia, Ospedale Civile, Ivrea (TO), *Dipartimento di Chirurgia Cardiovascolare, **Anatomia Patologica, Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino

Key words:
Atrioventricular block;
Pericardial effusion;
Primary cardiac tumor.

Primary cardiac lymphoma is very rare and clinical symptoms of cardiac involvement are unusual. The development of conduction defects as the first symptom of cardiac involvement is very uncommon. We report the case of a 57-year-old woman with syncope and complete atrioventricular block due to large B-cell primary cardiac lymphoma. The patient showed a refractory pericardial effusion. Transthoracic echocardiography revealed the presence of a mass in the pericardial space. The diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma was made following open-chest biopsy of the heart. The clinical presentation of and the diagnostic approach to primary cardiac lymphoma are discussed. Atrioventricular block and refractory unexplained pericardial effusion and/or the existence of a cardiac mass should arouse the clinical suspicion of this rare malignancy.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (10): 1047-1050)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 13 maggio 2001; nuova stesura il 19 settembre 2002; accettato il 20 settembre 2002.

Per la corrispondenza:

Dr. Paolo Musso

Via Giuseppe Garibaldi, 9
10010 Burolo (TO)
E-mail:
mussopa@libero.it

Introduzione

I linfomi maligni sono la trasformazione neoplastica di cellule linfoidi che risiedono prevalentemente nel tessuto linfonodale. Sono una forma tumorale relativamente frequente: negli Stati Uniti vengono diagnosticati circa 45 000 nuovi casi di linfoma non Hodgkin ogni anno. Un interessamento cardiaco senza sintomi correlati è stato segnalato nel 25% dei casi in una serie autoptica di pazienti con linfoma intratoracico¹, mentre una localizzazione cardiaca primitiva del linfoma, senza un dimostrabile interessamento linfonodale all'esordio della patologia, è una forma tumorale estremamente rara ed usualmente fatale. Le manifestazioni cliniche più frequenti sono costituite da scompenso cardiaco refrattario, versamento pericardico, aritmie, sincopi dovute a masse intracavitarie². È stato descritto un caso di linfoma cardiaco primitivo (PCL) con un quadro simile alla cardiomiopatia ipertrofica³. I PCL sono generalmente fatali, anche se vi sono recenti segnalazioni di casi in cui la prognosi è stata significativamente migliorata da una rapida e corretta diagnosi e dalla successiva instaurazione di un adeguato trattamento⁴⁻⁶.

In questo report descriviamo il caso di un PCL esordito con sincope e blocco atrio-

ventricolare (BAV) completo in una paziente immunocompetente.

Caso clinico

Una donna di 57 anni venne ricoverata nel nostro reparto in seguito alla comparsa di episodi sincopali, dolori toracici spontanei di breve durata, astenia e riscontro elettrocardiografico di BAV completo di III grado. Vi era una storia di ipertensione arteriosa moderata in trattamento con ACE-inibitori e di possibile tossicosi etilica, con lieve epatopatia correlata. All'ingresso in ospedale le condizioni generali erano buone, la pressione arteriosa di 150/95 mmHg, la frequenza cardiaca di 44 b/min e respiratoria di 22/min; i toni cardiaci erano variabili di intensità, l'esame obiettivo polmonare non evidenziava elementi di rilievo e non è stata rilevata la presenza di linfonodi. Alla radiografia del torace l'ombra cardiaca era aumentata di ampiezza e all'ECG si dimostrava la presenza di BAV di III grado con complessi QRS stretti. Agli esami ematochimici incremento dei valori degli enzimi epatici (aspartato aminotransferasi, alanina transferasi, γ -glutamyl transferasi, fosfatasi alcalina) e del lattato deidrogenasi (924 U/l, v.n. < 450 U/l), normale il dosaggio degli anticorpi anti-HIV e delle immunoglobuline.

Escluso un danno ischemico acuto (normalità dei marker di necrosi e assenza di alterazioni ischemiche all'ECG) venne impiantato uno stimolatore bicamerale, con immediata scomparsa della sensazione di astenia. Due giorni dopo l'intervento, a paziente asintomatica, venne eseguito un ecocardiogramma transtoracico (ETT) che evidenziò la presenza di un modesto-moderato versamento pericardico circonfferenziale, con aspetto organizzato a livello dell'atrio destro, solco atrioventricolare e apice del ventricolo di destra. Lo stesso giorno venne eseguita un'angio-tomografia computerizzata (TC) nel sospetto diagnostico di un versamento secondario a complicazioni nel posizionamento degli elettrodi atriale o ventricolare; l'esame esclude il passaggio di mezzo di contrasto in pericardio e confermò il reperto ecocardiografico di versamento moderato e di masse adese al foglio viscerale; assenza di formazioni linfonodali mediastiniche o di masse intracardiache. Non venne eseguita una pericardiocentesi esplorativa per la modesta entità del versamento. Dopo alcuni giorni di osservazione in cui le condizioni cliniche ed il quadro ecografico rimasero stabili, la paziente venne dimessa in terapia antinfiammatoria con indicazione a sottoporsi a controlli periodici. Prima della dimissione venne eseguita una coronarografia per escludere una patologia coronarica all'origine del BAV, con dimostrazione di una normale anatomia dei vasi epicardici.

A 4 settimane dalla dimissione venne ricoverata d'urgenza per la comparsa di semiortopnea, astenia, edemi periferici, epatomegalia e turgore giugulare e per il rilievo ecocardiografico di aumento del versamento pericardico e della massa adesa all'atrio destro, ora comprimente la cavità ed infiltrante la parete atriale. Per la gravità del quadro clinico e strumentale venne inviata in cardiocirurgia e posta indicazione a sternotomia esplorativa. Alla pericardiotomia si è evidenziata la presenza di un'estesa massa comprimente le sezioni destre del cuore, facilmente sanguinante, infiltrante l'atrio destro ed il ventricolo destro (Fig. 1). L'esame istologico dei prelievi relativi alla massa pericardica ha evi-

denziato una diffusa infiltrazione di elementi linfoidi atipici, di grossa taglia, dotati di nuclei vescicosi, nucleoli prominenti e citoplasma basofilo, in connettivo fibroadiposo. La popolazione cellulare era per lo più rappresentata da centroblasti (grandi cellule non clivate con nucleoli periferici) e immunoblasti (dotati di un unico nucleo centrale) (Fig. 2). Le indagini in immunocistochimica evidenziavano una diffusa positività degli elementi neoplastici per vimentina, "lymphocyte common antigen" e CD20. CD3 si osservava in piccoli linfociti T di accompagnamento. Negativi sono risultati CD30 ed il pannello delle citocheratine. Nel panel a nostra dimostrazione non era compreso il dosaggio di BCL6 e CD10, marcatori delle cellule del centro germinativo. L'indice proliferativo valutato con l'anticorpo Ki67 mediante metodica di analisi di immagine era del 70%. È stato diagnosticato un linfoma diffuso a grandi cellule B secondo la classificazione REAL⁷ infiltrante il miocardio ed il pericardio. La biopsia ossea eseguita per la stadiazione del tumore risultò negativa. Alla TC la massa prima extracardiaca ora coinvolgeva

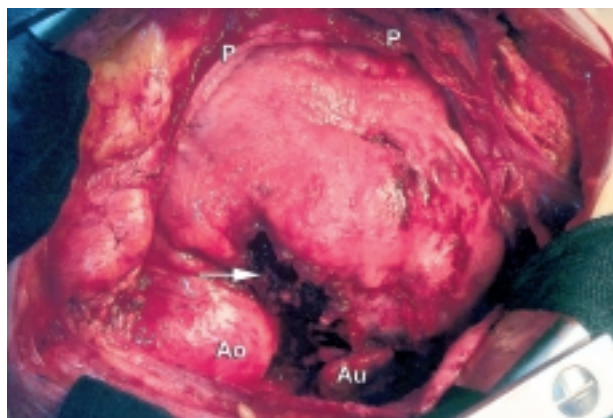


Figura 1. Linfoma cardiaco a grandi cellule B infiltrante estesamente il ventricolo di destra ed in parte l'atrio destro. La freccia indica la sede della biopsia chirurgica: il tessuto appare friabile e facilmente sanguinante. Ao = aorta ascendente; Au = auricola destra; P = pericardio.

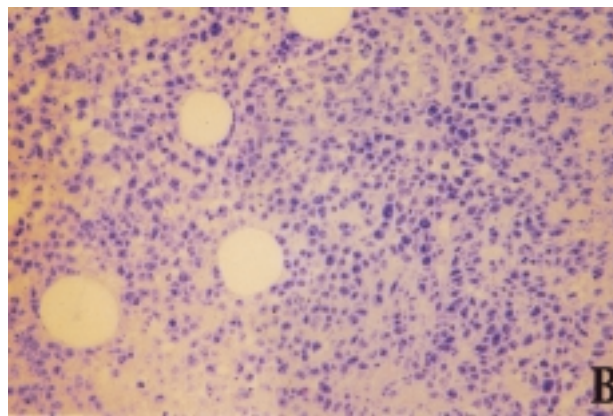
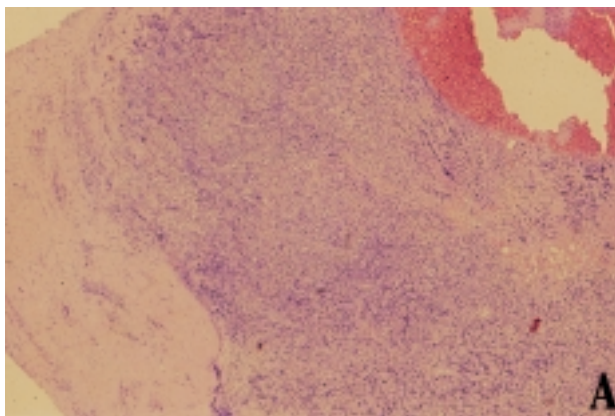


Figura 2. A: pericardio ispessito con nodulo neoplastico (ematossilina-eosina, ingrandimento 100×); B: dettagli del linfoma a grandi cellule, principalmente immunoblasti e centroblasti (Giemsa, ingrandimento 400×).

il miocardio atriale e ventricolare, con effetto comprimente sull'aorta e cava inferiore; erano presenti linfonodi paraortici e tracheali di diametro > 3 cm.

Una settimana dopo la diagnosi la paziente veniva avviata alla chemioterapia con ciclofosfamida, adriamicina, vincristina e prednisone (CHOP). Ad un controllo ecocardiografico transesofageo (ETE) effettuato ad 1 mese dall'inizio della chemioterapia il versamento pericardico era regredito, mentre persisteva, apparentemente ridotta, la massa infiltrante il miocardio (Fig. 3). Una TC del torace eseguita dopo tre cicli di chemioterapia, a 4 mesi dall'inizio della terapia, dimostrava una completa regressione del tessuto patologico riscontrato a carico delle pareti cardiache e l'assenza di formazioni adenopatiche in sede mediastinica. A 8 mesi dall'inizio della terapia e a 2 dall'ultimo di sei cicli di CHOP, la TC del torace continua ad essere negativa; all'ETT e all'ETE assenza di versamento o masse intra o extracardiache, riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro dal 58% (prima dell'inizio dei cicli di terapia) al 45%.



Figura 3. Esame ecocardiografico transesofageo: sezione 4 camere modificata. Presenza di una massa solida (freccia) a livello della giunzione atrioventricolare di destra, infiltrante la parete inferiore dell'atrio e la parete laterobasale del ventricolo destro. Assenza di versamento pericardico. LA = atrio sinistro; LV = ventricolo sinistro; M = linfoma cardiaco; RA = atrio destro; RV = ventricolo destro.

Discussione

I PCL sono definiti come linfomi non Hodgkin ad interessamento extranodale che coinvolgono solo il miocardio od il pericardio^{8,9}; costituiscono l'1.3% dei tumori cardiaci primitivi e lo 0.5% dei linfomi extranodali; la loro incidenza è in aumento nei soggetti con AIDS od immunocompromessi per altre patologie¹⁰. Per l'80% dei casi sono costituiti da linfomi diffusi a cellule B, principalmente del sottotipo a grandi cellule. La loro rarità e l'aspecificità dei sintomi di esordio rendono la loro diagnosi estremamente difficile e spesso limitata al riscontro autoptico.

La diagnosi definitiva in vita è generalmente effettuata con biopsie del tessuto cardiaco durante sterno-

tomie esplorative. Sono segnalate procedure meno invasive, come campioni citologici ottenuti mediante pericardiocentesi in pazienti con cospicuo versamento pericardico, biopsie guidate da ETE o fluoroscopia, biopsie endomiocardiche eseguite per via transvenosa^{11,12}.

Quello descritto è un raro caso di PCL esordito con BAV di III grado; in letteratura vi sono sporadiche segnalazioni analoghe^{9,13,14}. Nella nostra paziente, il riscontro ecografico di versamento pericardico con la presenza di masse fibrino-simili poteva suggerire una complicanza periprocedurale dopo l'impianto dello stimolatore. Solo la persistenza e l'incremento del versamento e delle masse adese al foglio viscerale ha fatto considerare ipotesi eziologiche alternative. L'estensione del tumore posteriormente, vicino all'area del nodo atrioventricolare, può spiegare l'esordio della patologia con un blocco avanzato.

In questi casi sono importanti i dati che possono derivare dall'ecocardiografia, soprattutto transesofagea, dalla TC del torace e dalla risonanza magnetica nucleare. L'ETE si è dimostrata superiore all'ETT nel valutare i vasi polmonari, la vena cava superiore e la parte superiore dell'atrio di destra, frequenti sedi di localizzazione dei PCL¹⁵. Anche la risonanza magnetica nucleare, quando comparata all'ETT, offre maggiore risoluzione dei dettagli anatomici miocardici e pressoché la stessa risoluzione nell'evidenziare i versamenti pericardici^{16,17}. Probabilmente anche nel nostro caso un ricorso all'ETE e/o alla risonanza magnetica nucleare durante il primo ricovero avrebbe permesso di orientarci più rapidamente verso una diagnosi corretta.

Una diagnosi precoce può indirizzare il paziente verso un'adeguata terapia. La chemioterapia è il solo trattamento efficace del PCL, mentre la radioterapia sembra non influenzare la sopravvivenza e l'asportazione chirurgica del tumore non è indicata². Oltre la metà dei pazienti con PCL descritti in letteratura è deceduta in attesa di iniziare la chemioterapia¹; dall'analisi della letteratura dal 1970, una combinazione di CHOP è stata usata in 31 pazienti su 66 con PCL, con una sopravvivenza media di 7 mesi (range 0-48 mesi). È stata segnalata l'insorgenza di aritmie fatali precocemente dopo l'inizio della terapia¹⁸.

La diagnosi di PCL deve essere considerata nei pazienti con versamento pericardico refrattario, con la presenza di una massa cardiaca, od entrambi; solo un alto indice di sospetto insieme ad un'appropriata indagine diagnostica può permettere una diagnosi precoce ed un trattamento efficace di questa patologia altrimenti fatale.

Riassunto

I linfomi cardiaci primitivi sono rari e la loro manifestazione con segni di interessamento cardiaco è inusuale. Ancora più rara è la loro presentazione con di-

fetti di conduzione. Viene descritto il caso di una donna di 57 anni ricoverata per sincope e blocco atrioventricolare completo secondario ad un linfoma cardiaco primitivo a grandi cellule B. L'ecocardiogramma all'esordio evidenziava la presenza di una massa nello spazio pericardico e di un versamento pericardico, risultato refrattario alla terapia medica. La diagnosi di linfoma a grandi cellule B è stata ottenuta con biopsie effettuate dopo sternotomia. Vengono discusse le manifestazioni cliniche e l'iter diagnostico dei linfomi cardiaci primitivi. Un blocco atrioventricolare in presenza di versamento pericardico refrattario e/o masse cardiache deve fare sospettare la presenza di questa rara neoplasia.

Parole chiave: Blocco atrioventricolare; Tumore cardiaco; Versamento pericardico.

Bibliografia

1. Robert WC, Glancy DL, De Vita WT Jr. Heart in malignant lymphoma: a study of 196 autopsy cases. *Am J Cardiol* 1968; 22: 85-107.
2. Ceresoli GL, Ferreri AJM, Bucci E, Ripa C, Ponzoni M, Villa E. Primary cardiac lymphoma in immunocompetent patients. Diagnostic and therapeutic management. *Cancer* 1997; 80: 1497-506.
3. Cabin HS, Costello RM, Vasudevan G, Maron BJ, Roberts WC. Cardiac lymphoma mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1981; 102 (Part 1): 466-9.
4. Agarwala B, Rubin CM. Intracardiac lymphoma in a child: successful treatment with chemotherapy alone. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 401-2.
5. Enomoto S, Abo T, Sugawara T, et al. Successful treatment of two patients with primary cardiac malignant lymphoma. *Int J Hematol* 1999; 70: 174-7.
6. Tighe DA, Anene CA, Rousou JA, King AK, Engelman RM. Primary cardiac lymphoma. *Echocardiography* 2000; 17: 345-7.
7. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-92.
8. McAllister HA, Fenoglio JJ. Tumors of the cardiovascular system. In: *Atlas of tumor pathology*. 2nd series. Fascicle 15. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1978: 99-100.
9. Cairns P, Butany J, Fulop J, Rakowski H, Hassaram S. Cardiac presentation of non-Hodgkin's lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 80-3.
10. Holladay AO, Siegel RJ, Schwartz DA. Cardiac malignant lymphoma in acquired immune deficiency syndrome. *Cancer* 1992; 70: 2203-7.
11. Chao TY, Han SC, Nieh S, Lan GY, Lee SH. Diagnosis of primary cardiac lymphoma. Report of a case with cytologic examination of pericardial fluid and imprints of transvenously biopsied intracardiac tissue. *Acta Cytol* 1995; 39: 955-9.
12. Jurkovich D, de Marchena E, Bilsker M, Fierro-Renoy C, Temple D, Garcia H. Primary cardiac lymphoma diagnosed by percutaneous intracardiac biopsy with combined fluoroscopic and transesophageal echocardiographic imaging. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 50: 226-33.
13. Tai CJ, Wang WS, Chung MT, et al. Complete atrioventricular block as a major clinical presentation of the primary cardiac lymphoma: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 31: 217-20.
14. Nagano M, Uike N, Suzumiya J, et al. Successful treatment of a patient with cardiac lymphoma who presented with a complete atrioventricular block. *Am J Hematol* 1998; 59: 171-4.
15. Mugge A, Daniel W, Haverich A, Lichtlen P. Diagnosis of noninfective cardiac mass lesions by two-dimensional echocardiography: comparison of the transthoracic and transesophageal approaches. *Circulation* 1991; 83: 70-8.
16. Monsuez JJ, Frija J, Hertz-Pannier L, Miclea JM, Extra JM, Boiron M. Non-Hodgkin's lymphoma with cardiac presentation: evaluation and follow-up with echocardiography and MR imaging. *Eur Heart J* 1991; 12: 464-7.
17. Tesoro-Tess JD, Biasi S, Balzarini L, et al. Heart involvement in lymphomas. The value of magnetic resonance imaging and two-dimensional echocardiography at disease presentation. *Cancer* 1993; 72: 2484-90.
18. Rolla G, Bertero MG, Pastena G, et al. Primary lymphoma of the heart. A case report and review of the literature. *Leuk Res* 2002; 26: 117-20.