

# Esteso angiosarcoma cardiaco in corso di terapia immunosoppressiva post-trapianto renale

Gianluca Rigatelli, Angelo Cotogni, Matteo Rugolotto, Gianfranco Franco, Emanuela Visentin, Lucia Cavallini\*, Carlo Marchi, Attilio Bandello, Giorgio Rigatelli

Divisione di Cardiologia, \*Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Civile, ALSS 21, Legnago (VR)

**Key words:**  
Immunosuppressive therapy; Malignant heart tumors.

We present a case of a 49-year-old man who underwent a kidney transplant. Treatment with azathioprin and steroid was increased due to an initial rejection of the allograft. Six months later, the patient experienced palpitations and precordial pain: the electrocardiogram recorded atrial fibrillation and the echocardiogram showed moderate pericardial effusion and the presence of a right atrial mass with infiltration into the interatrial septum and right ventricle. Computed tomography imaging confirmed the tumoral mass and magnetic resonance imaging revealed the extensive involvement of the right atrium, right ventricle and superior vena cava, suggesting the presence of an angiosarcoma of the heart. Despite chemotherapy the patient died within 1 month. The diagnosis was confirmed by autopsy, histological section, and electron microscopy examination.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (9): 1999-1202)

Ricevuto il 28 aprile 2000; nuova stesura il 22 giugno 2000; accettato l'11 luglio 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Gianluca Rigatelli

Via T. Speri, 18  
37040 Legnago (VR)

E-mail:  
jackyheart@katamail.com

## Introduzione

Il riscontro di neoplasie primitive del miocardio è estremamente raro, specialmente *antemortem*. Due terzi dei casi sono rappresentati da tumori di origine mesenchimale, quali l'angiosarcoma e il rabdomiosarcoma<sup>1,2</sup>. Le localizzazioni tipiche dell'angiosarcoma sono costituite dall'atrio destro, dal pericardio, dalla vena cava e dalla valvola tricuspide. Le metastasi sono di comune riscontro, mentre la sintomatologia è in genere aspecifica. La storia naturale prevede un decorso breve e fatale, indipendentemente dal trattamento attuato, chirurgico o chemioterapico<sup>3,4</sup>. È qui presentato un caso di diagnosi *antemortem* di esteso angiosarcoma cardiaco primitivo sviluppato 2 anni dopo un trapianto renale, in corso di terapia immunosoppressiva.

## Caso clinico

Un uomo di 49 anni, moderatamente iperteso, affetto da glomerulonefrite cronica, dopo trattamento dialitico durato 1 anno fu sottoposto a trapianto renale eterotopico e iniziò terapia immunosoppressiva alle dosi standard con ciclosporina, azatioprina e steroidi. L'anno successivo,

per il verificarsi di episodio di rigetto l'azatioprina fu prima potenziata e poi sostituita con micofenolato alla dose di 500 mg/die per circa 2 mesi fino a risoluzione del quadro clinico. Trascorsi altri 6 mesi, il paziente incominciò ad accusare episodi di cardiopalmo aritmico e dolore precordiale, esacerbato nell'inspirio; perciò fu inviato al nostro centro per una valutazione cardiologica.

I dati bioumorali indicavano l'aumento dei valori di creatinemia (3.2 mg%), azotemia (110 mg%) e linfopenia (400/linfociti/mm<sup>3</sup>).

L'elettrocardiogramma dimostrava fibrillazione atriale ad alta risposta ventricolare con frequenza cardiaca di 140 b/min, frequenti extrasistoli ventricolari multifocali ed ipertrofia ventricolare sinistra, con anomalie secondarie della ripolarizzazione. All'Rx torace si segnalavano accentuazione del disegno interstiziale, reazione pleurica alla base destra, cuore e mediastino lievemente ingranditi. L'ecografia addominale non rilevava lesioni focali epatiche. Il paziente fu quindi sottoposto a valutazione ecocardiografica transtoracica, che dimostrò un ventricolo sinistro di normali dimensioni e funzione globale e segmentaria conservate (volume telediastolico 50 ml/m<sup>2</sup>, frazione di eiezione 67%), versamento pericardico postero-laterale, e la

presenza di massa iperecogena di  $3.12 \times 4.42$  cm a livello del solco atrioventricolare destro. Si procedette quindi ad ecocardiogramma transesofageo che rivelò un'estesa formazione ecodensa infiltrante diffusamente la parete dell'atrio destro ed il setto interatriale e circondante la parete posteriore e superiore dell'atrio sinistro ed il solco tra quest'ultimo e l'aorta. Alla luce di questi reperti si decise di eseguire un'indagine tomografica computerizzata che confermò i dati ecocardiografici rivelando l'interessamento anche della vena cava superiore, del ventricolo destro, dell'atrio sinistro, della vena polmonare sinistra e della radice aortica. Per una migliore definizione del quadro morfologico, il paziente fu sottoposto a risonanza magnetica nucleare con somministrazione di gadolinio, che rivelò l'esteso coinvolgimento della parete dell'atrio, del ventricolo destro fino all'apice, delle strutture vasali, e una disomogenea captazione di gadolinio in queste sedi, suggerendo un quadro compatibile con esteso angiosarcoma miocardico (Fig. 1).

Per la grande estensione del processo infiltrativo, poco favorevole ad un'escissione chirurgica, si decise, d'accordo con i colleghi nefrologi ed oncologi, di ridurre le dosi di ciclosporina fino a sospensione e contemporaneamente di procedere al trattamento chemioterapico con talidomide a dosi di 150 mg/die ed in seguito anche con ciclofosfamide a dosi di 2 mg/kg/die. Dopo 1 mese dall'inizio del trattamento il paziente decedeva per scompenso cardiaco biventricolare refrattario ed insufficienza renale.

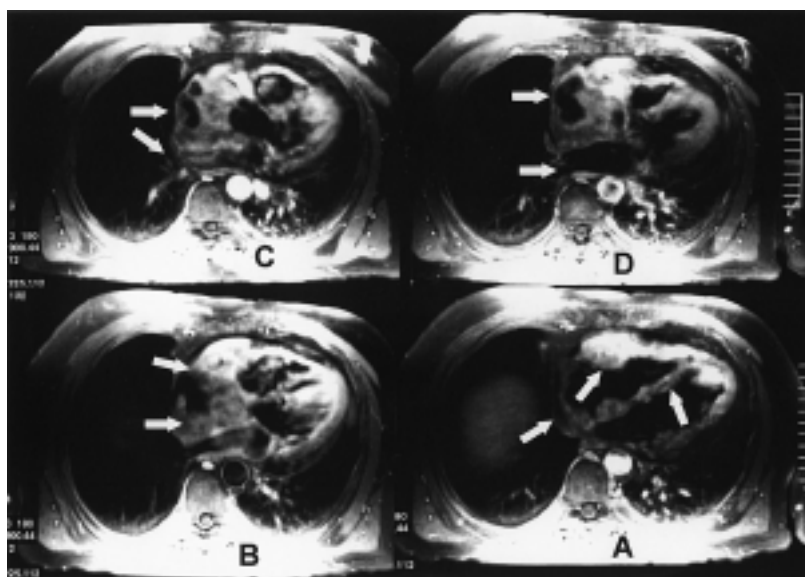
L'esame autoptico e lo studio istologico ed elettromicroscopico hanno in seguito confermato la diagnosi di angiosarcoma miocardico.

## Discussione

Le neoplasie maligne del cuore costituiscono, con un'incidenza dello 0.0017-0.28%<sup>5-8</sup>, un evento raro e la loro diagnosi spesso è autoptica: tra queste l'angiosarcoma è il più comune istotipo descritto<sup>5</sup>. L'angiosarcoma miocardico, che è un tumore di origine mesenchimale e rende conto del 3% di tutti gli angiosarcomi<sup>1</sup>, colpisce più frequentemente maschi di mezza età con interessamento dell'atrio destro nel 78-93% dei casi<sup>3,4,9</sup>, e con altre possibili localizzazioni a livello della vena cava, della valvola tricuspide, dell'atrio sinistro e del pericardio, potendo causare aritmie, ostacolo al flusso endocavitario<sup>10</sup> e rottura delle pareti cardiache interessate con tamponamento cardiaco.

La sintomatologia è per lo più aspecifica ed include dolore toracico, dispnea e palpitazioni, mentre all'obiettività si possono ritrovare segni di embolie arteriose, pericardite e soffi cardiaci simili a quelli della stenosi mitralica; le metastasi sono comuni<sup>11-17</sup>. La diagnosi viene usualmente posta, *antemortem*, tramite tomografia assiale computerizzata<sup>18</sup> e risonanza magnetica nucleare, che sembra essere la metodica di scelta, per la capacità di fornire immagini multiplanari e una migliore definizione anatomica rispetto alla tradizionale ecocardiografia<sup>19</sup>.

La prognosi rimane infausta<sup>2,20</sup>, anche se trattamenti quali la chemioterapia e la radioterapia sono stati proposti come alternativa all'intervento di resezione radicale in bypass cardiopolmonare, attualmente tecnica standard nel trattamento chirurgico<sup>21</sup>. Più recentemente anche il trapianto cardiaco è stato proposto per il trattamento di questa neoplasia, ma rimangono dubbi circa



**Figura 1.** Risonanza magnetica nucleare, scansioni tomografiche (stratificazione assiale, tecnica spin-echo T1) dopo somministrazione di gadolinio. A: il processo espansivo coinvolge il setto interventricolare e la parete dell'atrio destro e del ventricolo destro (freccie); B: coinvolgimento cavale e marcata riduzione dell'atrio destro (freccie); C e D: estensione della neoplasia a tutta la circonferenza dell'atrio destro (freccie) fino all'ilo polmonare di destra (freccie).

la sua efficacia nel modificare la storia naturale della malattia<sup>22</sup>.

La diagnosi differenziale si pone con i linfomi cardiaci, il rhabdomyosarcoma e con il sarcoma di Kaposi cardiaco. Quest'ultimo è particolarmente ben descritto dopo trapianto renale, in virtù della sua associazione con lo stato immunosoppressivo causato dal trattamento antirigetto, come testimonierebbero le percentuali di remissione del 10% in risposta alla riduzione della terapia immunosoppressiva, riportate da alcuni autori<sup>23,24</sup>.

Anche il rhabdomyosarcoma sembra riconoscere, almeno nei pazienti trapiantati, una genesi legata alla depressione dell'immunità, sebbene terapia chirurgica e chemioterapia postoperatoria abbiano un impatto più favorevole della riduzione o sospensione del trattamento immunosoppressivo<sup>25,26</sup>. Queste ultime sarebbero invece efficaci nella cura del linfoma cardiaco che presenta un'incidenza maggiore nei pazienti trattati con agenti antirigetto<sup>27,28</sup>, confermando l'intima relazione tra immunosoppressione e alterazione dell'immunità cellulare e umorale responsabile dello sviluppo neoplastico.

Vari studi epidemiologici hanno mostrato come la terapia immunosoppressiva sia associata ad un maggior rischio di tumori *de novo* nei pazienti trapiantati con un'incidenza del 5-6% e un periodo di latenza di 58 settimane<sup>29,30</sup>. Le differenze riscontrate nello sviluppo di tumori diversi dopo trapianto renale e cardiaco, sembrano inoltre essere correlate con l'intensità della terapia immunosoppressiva<sup>31</sup>.

Questi rilievi sono confermati dal riscontro di un'aumentata incidenza di tumori nelle situazioni di depressione dei linfociti T o di deficienza di cellule *natural killer*<sup>32</sup>, prima linea di difesa nei confronti delle cellule tumorali. A questo va aggiunto il fatto che il processo neoplastico di per sé comprende la capacità delle cellule tumorali di sfuggire alle difese immunitarie dell'organismo: l'elaborazione di citochine immunosoppressive, la deregolazione dell'espressione degli antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità di classe I e delle cellule soppressive T e la selezione di varianti tumorali antigene negative sono i meccanismi neoplastici anti-immunitari attualmente ritenuti più probabili<sup>33</sup>.

Quanto detto rende perciò verosimile che l'immunosoppressione causata dalla terapia antirigetto, assieme ai meccanismi immunosoppressivi tumorali, possa favorire lo sviluppo di tumori anche a livello cardiaco.

La relazione fra trattamento immunosoppressivo e neoplasia primitiva può essere ipotizzabile quindi anche nel nostro caso, considerando la relazione temporale esistente fra incremento e modifica dello schema terapeutico e sviluppo della patologia.

La storia clinica del nostro paziente ricalca fedelmente quella riportata dalla letteratura: la diagnosi abbastanza precoce, la riduzione della terapia immunosoppressiva e il trattamento chemioterapico non sono

stati comunque in grado di contrastare la progressione del processo espansivo, già esteso a gran parte delle strutture cardiache.

In conclusione, il nostro caso suggerisce che, nei pazienti già sottoposti a trapianto renale, l'aumento delle dosi di agenti antirigetto può essere correlata ad un aumento del rischio di sviluppo di neoplasie primitive anche a livello cardiaco. La conoscenza dei principali istotipi tumorali cardiaci e la necessità di porre precocemente il sospetto clinico di neoplasia primitiva cardiaca in presenza di sintomi cardiaci aspecifici in questi pazienti può essere determinante per un trattamento efficace.

## Riassunto

Viene presentato il caso di un uomo di 49 anni, sottoposto a trapianto renale. Per l'iniziale comparsa di rigetto il trattamento con azatioprina e steroidi fu incrementato. Sei mesi dopo il paziente presentò cardiopalmo aritmico e dolore precordiale, esacerbato nell'inspirio. Ricoverato nel nostro centro l'elettrocardiogramma fece registrare una fibrillazione atriale, mentre l'ecocardiogramma documentò un modesto versamento pericardico e la presenza di massa in atrio destro infiltrante il setto interatriale e la parete del ventricolo destro. Un'indagine tomografica computerizzata confermò il reperto ecocardiografico e la risonanza magnetica rivelò l'esteso coinvolgimento dell'atrio, del ventricolo destro e della vena cava superiore, suggerendo la presenza di un angiosarcoma cardiaco. Dopo 1 mese dall'inizio della chemioterapia, il paziente decedette. La diagnosi fu confermata sia all'autopsia sia all'esame istologico ed alla microscopia elettronica.

*Parole chiave:* Terapia immunosoppressiva; Tumori cardiaci maligni.

## Bibliografia

1. Silverman NA. Primary cardiac tumors. *Ann Surg* 1980; 191: 127-38.
2. Whorton CM. Primary malignant tumors of the heart. *Cancer* 1949; 2: 245-60.
3. Grontoft O, Hellquist H. Cardiac haemangio-endotheliosarcoma. Review of the literature and report of a case. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 1977; 85: 33-41.
4. Bevilacqua G, Mariani M. Clinico-pathological correlations in a case of primary angiosarcoma of the pericardium. *Eur J Cardiol* 1975; 2: 495-504.
5. Strauss R, Meruss R. Primary tumors of the heart. *Arch Pathol* 1945; 39: 74-5.
6. Heath D. Pathology of cardiac tumors. *Am J Cardiol* 1968; 21: 315-27.
7. Lammers RJ, Bloor CM. Pathology of cardiac tumors. In: Kapoor AS, ed. *Cancer of the heart*. New York, NY: Springer-Verlag, 1986: 1086-96.

8. 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.
9. Janigan D, Husain A, Robinson N. Cardiac angiosarcomas: a review and a case report. *Cancer* 1986; 57: 852-9.
10. Glancy EL, Morales JB, Roberts WC. Angiosarcoma of the heart. *Am J Cardiol* 1968; 21: 413-9.
11. Dapper F, Gorlach G, Hoffmann C, Fits H, Marck P, Scheld HH. Primary cardiac tumors: clinical experiences and late results in 48 patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 36: 80-5.
12. Panella JS, Paige ML, Victor TA, Semerdjian RA, Hueter DC. Angiosarcoma of the heart. Diagnosis by echocardiography. *Chest* 1979; 76: 221-3.
13. Lantz DA, Dougherty TH, Lucca MJ. Primary angiosarcoma of the heart causing cardiac rupture. *Am J Cardiol* 1989; 118: 186-8.
14. Lobo AJ, Rutland RJ, Stewart S, Shneerson JM. Primary cardiac angiosarcoma causing rupture of the heart and spontaneous bilateral pneumothorax. *Thorax* 1989; 44: 78-9.
15. Lutus EM, Stelzer P. Echocardiographic demonstration of right atrial rupture in a patient with right-sided cardiac tumor. *Chest* 1983; 83: 921-2.
16. Ohri SK, Nihoyannopoulos P, Taylor KM, Keogh BE. Angiosarcoma of the heart causing cardiac rupture: a rare case of hemopericardium. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 525-8.
17. Satou Y, Nakagawa Y, Miki H, Suzuki H, Takahasi M. Cardiac angiosarcoma with ruptured right atrium diagnosed by echocardiography. *Chest* 1991; 100: 274-5.
18. Koster O, Lackner K, Grube F, Thurn P. Computed tomographic diagnosis of cardiac, pericardial and paracardial space occupying lesions. *Z Kardiol* 1981; 70: 733-41.
19. Mader MT, Poulton TB, White RD. Malignant tumors of the heart and great vessels: MR imaging appearance. *Radiographics* 1997; 17: 145-53.
20. Gonska BD, Rahlf G, Kreuzer H. Primary angiosarcoma of the heart: 3 case reports and a review of the literature. *Z Kardiol* 1984; 73: 273-8.
21. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. Cardiac tumors. Section V. Sarcomas. In: Kirklin JW, Barrat-Boyes BG, eds. *Cardiac surgery*. New York, NY: Churchill Livingstone, 1986: 1403-11.
22. Crespo MG, Pulpon LA, Pradas G, et al. Heart transplantation for cardiac angiosarcoma: should its indication be questioned? *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 527-30.
23. Qunibi W, Akhtar M, Sheth K, et al. Kaposi's sarcoma: the most common tumor after renal transplantation in Saudi Arabia. *Am J Med* 1988; 84: 225-32.
24. Lanza RP, Cooper DKC, Cassidy MJD, Barnard CN. Malignant neoplasms occurring after cardiac transplantation. *JAMA* 1983; 249: 1746-8.
25. Satoh M, Horimoto M, Sakurai K, Funayama N, Igarashi K, Yamashiro K. Primary cardiac rhabdomyosarcoma exhibiting transient and pronounced regression with chemotherapy. *Am Heart J* 1990; 120: 1458-60.
26. Llombart-Cussac A, Pivot X, Contesso G, et al. Adjuvant chemotherapy for primary cardiac sarcomas: the IGR experience. *Br J Cancer* 1998; 78: 1624-8.
27. Starlz TE, Nalesnik MA, Porter KA. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporine-steroid therapy. *Lancet* 1984; 1: 583-7.
28. Nagington J, Gray J. Cyclosporine A immunosuppression, Epstein-Barr antibody, and lymphoma. *Lancet* 1980; 1: 536-7.
29. Xerri L, Payan MJ, Choux R, et al. An exceptional 18-year follow-up after cardiac transplantation. How can malignancies occur during immunosuppressive therapy? *Cancer* 1989; 63: 1697-9.
30. Flattery MP. Incidence and treatment of cancer in transplant recipients. *J Transpl Coord* 1998; 8: 105-10.
31. Penn I. Tumors after renal and cardiac transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 431-45.
32. Maral J, Florentin I, Soubrane C, Maral R. Cancer and immunosuppression: experimental aspects. *Bull Cancer* 1983; 70: 351-71.
33. Botti C, Seregni E, Ferrari L, Martinetti A, Bombardieri E. Immunosuppressive factors: role in cancer development and progression. *Int J Biol Markers* 1998; 13: 51-69.