

Associazione tra embolia polmonare da trombosi venosa profonda e mixoma atriale sinistro: descrizione di un caso clinico e revisione della letteratura

Graziana Labanti, Stefano Urbinati, Alberta Grepioni, Maria Grazia Poci, Giuseppe Pinelli

Struttura Complessa di Cardiologia, Dipartimento Medico-Specialistico, Ospedale Bellaria, Azienda USL Città di Bologna, Bologna

Key words:
Myxoma;
Primary cardiac tumor;
Transesophageal
echocardiography.

Left atrial myxoma is a benign tumor but it has a high prevalence of important complications. We report a case of a 73-year-old man affected by hypertension and chronic atrial fibrillation admitted to our hospital for pulmonary embolism, that resulted associated with a proximal deep venous thrombosis of the right leg and with an unknown left atrial myxoma.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (7): 598-601)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 7 gennaio 2003; nuova stesura il 26 giugno 2003; accettato l'1 luglio 2003.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Graziana Labanti

Struttura Complessa
di Cardiologia
Dipartimento
Medico-Specialistico
Ospedale Bellaria
Via Altura, 3
40139 Bologna
E-mail:
graziana.labanti@
ausl.bologna.it

Introduzione

I tumori cardiaci sono una patologia rara, tra i quali il mixoma cardiaco è il tumore di più frequente riscontro¹. Si localizza in atrio sinistro nel 75% dei casi, ma è stato descritto anche in atrio destro e nei ventricoli². Il mixoma cardiaco, sebbene sia istologicamente benigno, può comportare importanti complicanze sia locali che sistemiche, soprattutto emboliche, spesso aggravate dalla difficoltà nella diagnosi per l'esiguità dei sintomi associati. L'ecocardiogramma transtoracico è l'esame di riferimento nella diagnosi di mixoma atriale; l'ecocardiogramma transesofageo ha permesso di acquisire ulteriori importanti dettagli morfologici, utili soprattutto nella diagnosi differenziale con altre cause di masse intracardiache. Nonostante ciò, ancora oggi il rilievo di mixoma atriale risulta spesso occasionale.

Caso clinico

Riportiamo il caso di un paziente di 73 anni, iperteso, ricoverato presso il reparto di pneumologia del nostro ospedale in seguito ad un episodio di emoftoe.

All'anamnesi il paziente riferiva un pregresso ricovero 4 anni prima per embolia acuta periferica, trattata con embolectomia con catetere di Fogarty. In tale occasione veniva rilevata all'ECG la presenza di fibrillazione atriale stabile ad insorgenza non

databile; venne inoltre effettuato un ecocardiogramma riferito non patologico. Il paziente venne trattato con terapia anticoagulante cronica orale successivamente sostituita, nel corso dell'ultimo anno, con terapia antiaggregante piastrinica per un ematoma post-traumatico.

All'arrivo in ospedale il paziente era lievemente dispnoico. L'emogasanalisi mostrava una lieve ipossiemia con ipocapnia (pO_2 67 mmHg, pCO_2 32 mmHg, pH 7.4). La radiografia del torace evidenziava un'accentuazione del terzo arco di sinistra e note di aortosclerosi. Gli esami emocoagulativi mostravano un aumento significativo del D-dimero (3800 ng/ml). Nel sospetto di embolia polmonare venivano effettuate dapprima una scintigrafia polmonare ventilatoria e perfusionale risultata ad esito dubbio per embolia polmonare destra e successivamente un'angio-tomografia polmonare, che rilevava una trombosi distale del ramo principale dell'arteria polmonare destra, un'area focale di consolidazione parenchimale paracardiacca destra e documentava inoltre la presenza di una grossa massa in atrio sinistro. Il paziente veniva quindi trasferito presso la terapia intensiva cardiologica.

All'ingresso il paziente era asintomatico, la pressione arteriosa era 140/70 mmHg. All'esame obiettivo si rilevavano toni aritmici, pause apparentemente libere. L'ECG evidenziava un ritmo da fibrillazione atriale a bassa risposta ventricolare (frequenza cardiaca media 55 b/min), onda S in

D1 ed onda Q in D3 non presenti ad un precedente ECG, scarsa crescita dell'onda R da V₁ a V₄ ed alterazioni aspecifiche della ripolarizzazione ventricolare (Fig. 1).

L'ecocardiogramma transtoracico confermava la presenza di una grossa massa mobile in atrio sinistro, ancorata al setto interatriale, che in diastole si impegnava tra i lembi valvolari mitralici; inoltre evidenziava dilatazione moderata dell'atrio sinistro (diametro M-mode 54 mm), ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro di grado lieve ed insufficienza mitralica lieve. Il ventricolo destro risultava di normali dimensioni e vi era un'insufficienza tricuspidaica di minima entità, che non permetteva di ottenere con il Doppler continuo una stima della pressione polmonare. L'ecocardiogramma transesofageo immediatamente effettuato permetteva di definire meglio le caratteristiche morfologiche della massa atriale, che risultava di ampie dimensioni (49 × 28 mm), di aspetto polipoide, provvista di un ampio peduncolo ancorato alla porzione inferiore del setto interatriale e con ecogenicità disomogenea per la presenza di multipli vacuoli ipoecogeni e di aree calcifiche iperecogene, consentendo la diagnosi di mixoma atriale sinistro (Figg. 2 e 3). Il setto interatriale appariva integro, di normale morfologia e non vi era shunt interatriale. L'atrio e l'auricola sinistra non mostravano trombosi né un significativo ecocontrasto spontaneo e la velocità di efflusso in auricola sinistra era > 30 cm/s (Fig. 4). Veniva immediatamente iniziata terapia anticoagulante con eparina e.v. e veniva concordato con i cardiocirurghi l'intervento di resezione del mixoma. Un'ecotomografia Doppler delle vene degli arti inferiori evidenziava una trombosi venosa profonda (TVP) non occludente della gamba destra che coinvolgeva la vena femorale comune, la biforcazione femorale e il tratto femoro-popliteo della vena superficiale destra. Agli esami di laboratorio si evidenziava inoltre una lieve anemia, un lieve aumento delle alfa-globuline e della velocità di eritrosedimentazione (VES).

Durante la degenza il paziente è sempre stato asintomatico, in buon compenso emodinamico ed è stato sottoposto a distanza di 8 giorni ad intervento cardiocirurgico di exeresi della neoformazione atriale. L'esame istologico ha confermato la diagnosi di mixoma atriale sinistro. Il paziente è stato dimesso con terapia anticoagulante cronica orale. Attualmente è asintomatico, l'ecocardiogramma non mostra segni di recidiva del mixoma e l'ecotomografia Doppler degli arti inferiori evidenzia gli esiti della progressiva trombosi.

Discussione

Tra i tumori primitivi del cuore il mixoma atriale rappresenta la patologia di più frequente riscontro¹. È un tumore istologicamente benigno, ma gravato da una significativa morbilità sia per le complicanze locali, secondarie all'ostruzione all'efflusso, sia per le complicanze emboliche frequentemente associate^{2,3}.

Il decorso clinico risulta talora particolarmente aggressivo per un'alta prevalenza di recidive locali e di fenomeni embolici⁴.

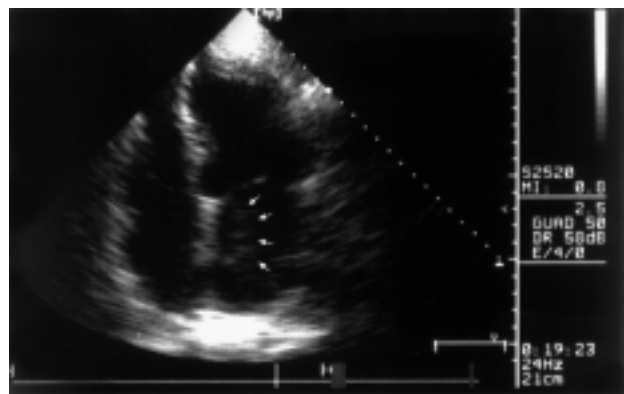


Figura 2. Ecocardiogramma transtoracico, proiezione 4 camere apicale: si evidenzia una grossa massa in atrio sinistro (frecche), adesa al setto interatriale, che in diastole si impegna tra i lembi mitralici.

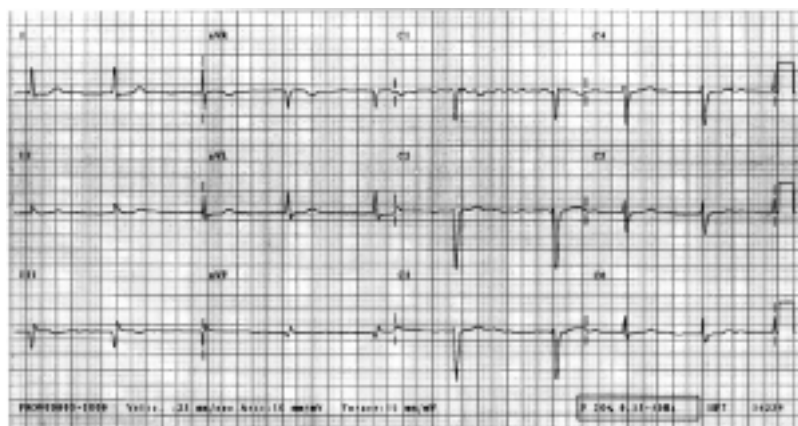


Figura 1. L'ECG mostra un ritmo da fibrillazione atriale a bassa frequenza di risposta ventricolare. Onda S in D1 ed onda Q in D3 non presenti ai tracciati precedenti, scarsa crescita dell'onda R da V₁ a V₄, alterazioni aspecifiche della ripolarizzazione ventricolare.

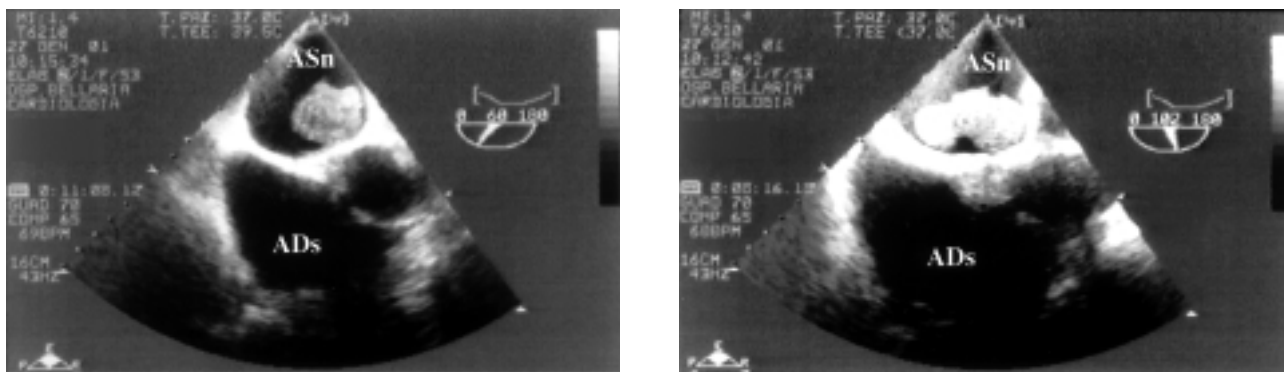


Figura 3. Ecocardiogramma transesofageo con sonda multiplana. Le due immagini mostrano una grossa massa in atrio sinistro (ASn), ancorata con un ampio peduncolo al setto interatriale (a sinistra), di aspetto polipoido e margini irregolari (a destra) e con ecogenicità disomogenea per la presenza di multipli vacuoli e depositi calcificici. L'ASn e l'auricola sinistra non mostravano un significativo ecocontrasto spontaneo. ADs = atrio destro.

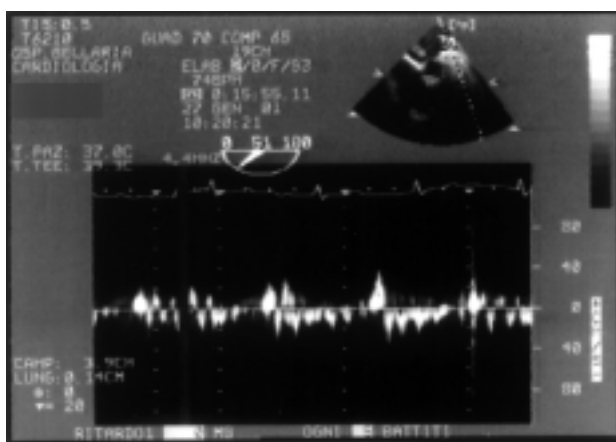


Figura 4. Ecocardiogramma transesofageo: al Doppler pulsato si rilevano elevate velocità massime di efflusso in auricola sinistra (40 cm/s).

Il quadro clinico del mixoma atriale sinistro è correlato a diversi fattori: le dimensioni e la sede di impianto del tumore, che possono causare ostruzione meccanica simulando una stenosi valvolare mitralica; la friabilità e la sovrapposizione trombotica della superficie tumorale, che favoriscono gli eventi embolici cerebrali e periferici ed infine la sintesi, da parte delle cellule tumorali, di proteine funzionalmente attive, che sembrano responsabili delle manifestazioni sistemiche e delle alterazioni degli esami di laboratorio di tipo infiammatorio (incremento della VES, proteina C reattiva ed immunoglobuline sieriche) talora associate. La variabilità del quadro clinico e l'aspecificità dei sintomi, che possono simulare altre cardiopatie, giustificano la difficoltà e il ritardo nel riconoscimento diagnostico del mixoma atriale sinistro.

Nel caso descritto il paziente è giunto alla nostra osservazione per la sintomatologia correlata all'embolia polmonare. Mentre l'embolia polmonare rappresenta una delle possibili manifestazioni cliniche del mixoma localizzato in atrio destro⁵, il caso descritto si contraddistingue per l'associazione tra embolia polmonare, TVP e mixoma atriale sinistro.

In letteratura sono stati descritti altri 2 casi clinici di trombosi venosa in pazienti con mixoma atriale. Kang e Hughes⁶ hanno descritto il caso di un paziente di 62 anni, ricoverato per ictus cerebrale risultato secondario a mixoma atriale sinistro e che ha presentato, nell'attesa dell'intervento cardiocirurgico, un'embolia polmonare massiva complicata da shock cardiogeno conseguente ad occlusione tromboembolica di entrambi i rami dell'arteria polmonare. Il paziente era stato sottoposto in urgenza ad intervento di embolectomia e resezione del mixoma atriale sinistro e gli autori hanno considerato l'embolia polmonare verosimilmente secondaria a TVP degli arti inferiori favorita dall'allettamento per gli esiti dell'ictus. McCoskey et al.⁷ hanno descritto il caso di una paziente con mixoma atriale destro e documentata trombosi occludente delle vene giugulare interna, succlavia ed ascellare destra, non correlata ad eventi traumatici locali né geograficamente vicina al mixoma atriale.

Questi casi clinici, insieme al caso descritto, suggeriscono che l'associazione tra trombosi nei distretti venosi, embolia polmonare e mixoma atriale possa non essere casuale. Da un'accurata revisione della letteratura emergono alcune considerazioni che possono suffragare questa ipotesi.

Studi istopatologici⁸⁻¹¹, effettuati su reperti chirurgici, indicano che le cellule del mixoma cardiaco, poiché originano da cellule mesenchimali totipotenti, sono in grado di sintetizzare proteine funzionalmente attive di natura neuroendocrina ed epiteliale. Diversi tipi di proteine sono state individuate: Pucci et al.⁸ hanno documentato una positività immunostochimica a marker endoteliali (fattore di von Willebrand) nel 23% dei casi e la contemporanea presenza di tre diverse proteine di natura neuroendocrina nel 57% dei casi. Altri autori^{9,10} hanno documentato la presenza di specifiche proteine di origine neuroendocrina (calretinina e trombomodulina) in tutti i casi studiati, proponendole come marker istologici del mixoma.

Altri studi¹²⁻¹⁵ hanno documentato in pazienti con mixoma cardiaco un aumento dei marker di infiammazione e segni laboratoristici di attivazione immunologica, risultati correlati alla presenza di elevati livelli pla-

smatici di chinine sintetizzate dalle cellule del mixoma stesso. In particolare sono stati documentati elevati livelli plasmatici di interleuchina-6 ed interleuchina-2¹²⁻¹⁴, risultati positivamente correlati alle dimensioni del tumore e alla presenza di sintomi sistemici e di alterazioni degli esami di laboratorio di tipo infiammatorio (aumento di VES, gamma-globuline e proteina C reattiva). Keeling et al.¹⁵, in uno studio recente che prevedeva il dosaggio in fase preoperatoria di diversi marker immunologici ed infiammatori in pazienti con mixoma cardiaco, hanno rilevato un aumento della proteina C reattiva nel 57% dei pazienti, di VES nell'86% e di marker di attivazione immunologica nell'87% dei casi, documentando inoltre una successiva normalizzazione di tali alterazioni dopo la resezione del mixoma. Tali marker mostravano un ulteriore incremento nel corso del follow-up solo in 2 casi nei quali si documentava una recidiva del mixoma.

È nota inoltre la sintesi da parte delle cellule del mixoma di eritropoietina, responsabile della policitemia frequentemente associata¹⁶.

Infine è stato descritto il rilievo in alcuni pazienti con mixoma cardiaco e pregressi eventi embolici sistemici di alterazioni emocoagulative non altrimenti giustificate. In particolare è stato descritto il caso di un paziente con elevati livelli plasmatici di anticorpi antifosfolipidi¹⁷ e il caso di un paziente con livelli elevati di criofibrinogeno plasmatico circolante¹⁸. Tali alterazioni sono regredite completamente dopo resezione del mixoma e gli autori le hanno considerate correlate alla presenza del mixoma atriale stesso.

Gli effetti locali e sistemici della sintesi di proteine funzionalmente attive, dell'attivazione immunologica e delle alterazioni emocoagulative documentate in pazienti con mixoma atriale sono ancora oggi oggetto di studio. È possibile che questi fattori possano favorire uno stato di ipercoagulabilità, che può predisporre sia la sovrapposizione trombotica locale, sia gli eventi embolici sistemici, ma anche, in casi meno frequenti, una trombosi in distretti venosi. Nel caso descritto il paziente presentava come manifestazioni sistemiche un'alterazione degli esami di laboratorio non altrimenti giustificate: una lieve anemia, un aumento delle alfa-globuline e della VES. Non è stata effettuata una ricerca di specifici marker immunologici o degli anticorpi antifosfolipidi, mentre è stata esclusa la presenza di patologie concomitanti che potessero favorire la TVP.

In conclusione, questo caso suggerisce che in pazienti con mixoma cardiaco, oltre alle note complicanze locali ed alle embolie arteriose, si possono verificare trombosi nei distretti venosi potenzialmente evoluti in embolia polmonare.

Riassunto

Il mixoma atriale è un tumore istologicamente benigno, ma gravato da importanti complicanze, anche po-

tenzialmente letali. Riportiamo il caso clinico di un uomo di 73 anni, iperteso e con fibrillazione atriale cronica, ricoverato per embolia polmonare, che è risultata associata a trombosi venosa profonda degli arti inferiori e ad un mixoma atriale sinistro fino ad allora misconosciuto.

Parole chiave: Ecocardiografia transesofagea; Mixoma; Tumore cardiaco primario.

Bibliografia

1. Reynen K. Frequency of primary tumors of the heart. *Am J Cardiol* 1996; 77: 107.
2. Reynen K. Cardiac myxomas. *N Engl J Med* 1995; 333: 1610-7.
3. Pinede L, Duhaut P, Loire R. Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma. A series of 112 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 159-72.
4. Kotylo PK, Kennedy JE, Waller BF, Sample RB. DNA analysis of atrial myxomas. *Chest* 1991; 99: 1203-7.
5. Alsafwah S, Lababidi Z. Recurrent pulmonary embolism originating from right atrial myxoma. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 305-7.
6. Kang N, Hughes CF. Massive pulmonary embolus complicating left atrial myxoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 814-5.
7. McCoskey EH, Mehta JB, Krishnan K, Roy TM. Right atrial myxoma with extracardiac manifestations. *Chest* 2000; 118: 547-9.
8. Pucci A, Gagliardotto P, Zanini C, Pansini S, di Summa M, Mollo F. Histopathologic and clinical characterization of cardiac myxoma: review of 53 cases from a single institution. *Am Heart J* 2000; 140: 134-8.
9. Terracciano LM, Mhawech P, Suess K, et al. Calretinin as a marker for cardiac myxoma. Diagnostic and histogenetic considerations. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 754-9.
10. Acebo E, Val-Bernal JF, Gomez-Roman JJ. Thrombomodulin, calretinin and c-kit (CD117) expression in cardiac myxoma. *Histol Histopathol* 2001; 16: 1031-6.
11. Johansson L. Histogenesis of cardiac myxomas. An immunohistochemical study of 19 cases, including one with glandular structures, and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 735-41.
12. Jourdan M, Bataille R, Seguin J, Zhang XG, Chaptal PA, Klein B. Constitutive production of interleukin-6 and immunologic features in cardiac myxomas. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 398-402.
13. Kanda T, Umeyana S, Sasaki A, et al. Interleukin-6 and cardiac myxoma. *Am J Cardiol* 1994; 74: 965-7.
14. Mendoza CE, Rosado MF, Bernal L. The role of interleukin-6 in cases of cardiac myxoma. Clinical features, immunologic abnormalities, and a possible role in recurrence. *Tex Heart Inst J* 2001; 28: 3-7.
15. Keeling IM, Oberwalder P, Anelli-Monti M, et al. Cardiac myxomas: 24 years of experience in 49 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 971-7.
16. Burns ER, Schulman IC, Murphy MJ Jr. Hematologic manifestations and etiology of atrial myxoma. *Am J Med Sci* 1982; 284: 17-22.
17. Salobir B, Sabovic M, Kozelj M. Increased levels of antiphospholipid antibodies in a woman with atrial myxoma and systemic embolisms. *Lupus* 2001; 10: 815-7.
18. Cobcroft RG, Shearer A, Gill DS, Forgan-Smith J. Fluctuating symptomatic cryofibrinogenemia in a patient with left atrial myxoma. *Br J Haematol* 1994; 88: 213-4.