

## Μυξώματα καρδιάς – Ανοσοϊστοχημική μελέτη

Ιορδανίδης Φ., Τζάρου Β., Ασημάκη Α., Μπασαράτ Χ., Καρύκη Ε., Σακκάς Λ., Σκορδαλάκη Α.

---

### **Cardiac myxomas - Immunohistochemical study**

Iordanidis F., Tzarou V., Asimaki A., Basarat H., Kariki E., Sakkas L., Skordalaki A.  
Department of Pathology General Hospital "G. Papanikolaou", Thessaloniki

**Aim:** Evaluation of the clinicopathological parameters combined with immunohistochemical studies of cardiac myxomas in an attempt to investigate the possible histogenesis of these tumors.

**Material and Methods:** Thirty cardiac myxomas were retrieved from the files of Pathology Department of G. Papanikolaou General Hospital–Thessaloniki. These were reevaluated using as parameters the location, tumor size, age, sex and clinical findings. Furthermore, antibodies to vimentin,  $\alpha$ -smooth muscle actin (SMA), S-100 protein, calretinin, factor VIII, CD-34, keratin (AE1/AE3) and CD-117 (c-kit) were applied and studied.

**Results:** The cells were positive to vimentin (100%), calretinin (86%), CD-34 (73%), factor VIII (43%),  $\alpha$ -smooth muscle actin (SMA) and S-100 protein (26%), while were negative to keratin (AE1/AE3) and CD-117 (c-kit).

**Conclusions:** The positivity of cells to vimentin indicates a mesenchymal origin, to calretinin shows neural differentiation and to CD-34 and factor VIII endothelial differentiation. The results of our study are in agreement with those of international bibliography but the histogenetic origin of these tumors is still debatable and needs further investigation.

**Key words:** heart, myxoma, histogenesis, immunohistochemistry

**Σκοπός:** Η αξιολόγηση κλινικοπαθολογοανατομικών παραμέτρων καρδιακών μυξωμάτων που μελετήθηκαν στο Παθολογοανατομικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου Παπανικολάου Θεσ/νίκης και η ανοσοϊστοχημική τους μελέτη προσπαδώντας να διερευνήσουμε τη πιθανή ιστογενετική τους προέλευση.

**Υλικό και Μέθοδος:** Τριάντα (30) καρδιακά μυξώματα μελετήθηκαν ως προς την εντόπιση τους, το μέγεθος, την ηλικία, το φύλο και τα κύρια κλινικά ευρήματα

των ασθενών, τα ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα χρησιμοποιώντας τα αντισώματα βιμεντίνη, ακτίνη έναντι των λείων μυικών ινών (SMA), πρωτεΐνη S-100, καλρεπινίνη, παράγοντα VIII, CD-34, κερατίνη (AE1/AE3) και CD-117 (c-kit).

**Αποτελέσματα:** Θετικότητα παρατηρήθηκε στη βιμεντίνη (100%), καλρεπινίνη (86%), CD-34 (73%), παράγοντα VIII (43%), SMA και S-100 πρωτεΐνη (26%), ενώ ήταν αρνητικά στο CD-117 (c-kit) και την κερατίνη.

**Συμπεράσματα:** Η δετικότητα των κυττάρων στη βιμεντίνη είναι ενδεικτικό μεσεχυματογενούς προέλευσης των κυττάρων, στην καλρεπινίνη υποδηλώνει νευρική διαφοροποίηση καθώς και η δετικότητα στο CD-34 και στον παράγοντα VIII είναι ένδειξη ενδοθηλιακής διαφοροποίησης. Συγκριτικά με τη βιβλιογραφία υπάρχουν διαφορούμενα αποτελέσματα που χρήζουν ιδιαίτερης μελέτης για την ακριβή τυποποίηση της ιστογενετικής ταυτότητας των καρδιακών μυζωμάτων.

**Λέξεις κλειδιά:** καρδιά, μύζωμα, ιστογένεση, ανοσοϊστοχημεία

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα μζώματα της καρδιάς αποτελούν τα συχνότερα νεοπλάσματα της καρδιάς που εμφανίζονται κυρίως σε γυναίκες μέσης ηλικίας στον αριστερό κόλπο, ενώ σπανιότερα, στην οικογενή μορφή, εμφανίζονται σε μικρότερες ηλικίες, με πολυεστιακή εντόπιση<sup>1</sup>.

Η ιστογένεση των καρδιακών μζωμάτων είναι αβέβαιη και πιθανολογείται ότι προέρχεται από υπενδοθηλιακά αρχέγονα πολυδύναμα κύτταρα με ενδοθηλιακή<sup>2,3</sup> ή και νευρογενή διαφοροποίηση<sup>4,7</sup> και σπανιότερα ότι είναι αμαρτωματώδους προέλευσης λόγω των σπάνιων επιθηλιακών σχηματισμών που ενίοτε ανευρίσκονται. Η εντόπιση τους κυρίως στον αριστερό κόλπο και συχνότερα στον ωοειδή βόθρο του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (fossa ovalis), έδωσε την υπόνοια συσχέτισής τους με προϋπάρχοντες μικρές ομάδες υπενδοκαρδιακών κυττάρων (Prichard's structures)<sup>8</sup>, το οποίο όμως δεν επιβεβαιώθηκε ανοσοϊστοχημικά<sup>2</sup>.

Σκοπός της εργασίας είναι η αξιολόγηση κλινικοπαθολογοανατομικών παραμέτρων 30 καρδιακών μζωμάτων που μελετήθηκαν στο Παθολογοανατομικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου Παπανικολάου Θεσ/νίκης και η ανοσοϊστοχημική τους διερεύνηση προσπαθώντας να κατανοήσουμε τη πιθανή τους ιστογενετική προέλευση.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Τριάντα (30) καρδιακά μζώματα μελετήθηκαν στο Παθολογοανατομικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου Παπανικολάου Θεσ/νίκης στο χρονικό διάστημα από το 1988-2001, που αφο-

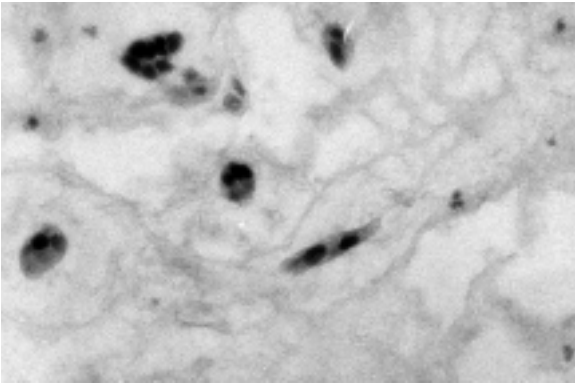
ρούσαν κυρίως γυναίκες ασθενείς (23), ηλικίας από 14-73 ετών (ΜΟ 53,3) και μεγέδους από 2-8 εκ. (ΜΟ 5,1). Η κύρια εντόπισή τους ήταν ο αριστερός κόλπος της καρδιάς 27 (90%), ενώ μόνον 3 (10%) εντοπιζόταν στο δεξιό κόλπο. Το ένα από τα μζώματα αντιστοιχούσε στην οικογενή μορφή (αιφνίδιος θάνατος μητέρας σε ηλικία 32 ετών λόγω μζώματος) και αφορούσε 14χρονο με διπλοεστιακή εντόπιση και το οποίο ήταν υποτροπή χειρουργηθέντος μζώματος προ 1,5 έτους.

Τα κύρια κλινικά ευρήματα των ασθενών με αριστερή εντόπιση ήταν η στένωση της μιτροειδούς και η καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ των ασθενών με δεξιά εντόπιση ήταν η δύσπνοια και η διάταση των τραχηλικών φλεβών. Ιστολογικά εξετάσθηκαν σε τομές αιματοξυλίνης-εωσίνης όλα τα καρδιακά μζώματα και εφαρμόσθηκαν ανοσοϊστοχημικά με τη μέθοδο της στρεπταβιδίνης-βιοτίνης τα ακόλουθα αντισώματα: Βιμεντίνη, ακτίνη έναντι των λείων μυικών ινών (SMA), πρωτεΐνη S-100, καλρεπινίνη, παράγοντα VIII, CD-34, κερατίνη (AE1/AE3) και CD-117(c-kit).

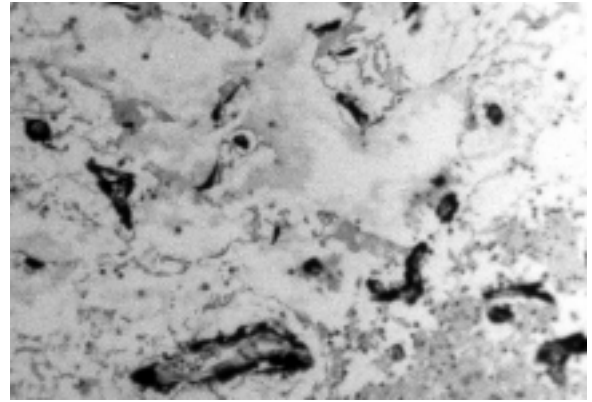
## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μικροσκοπικά παρατηρήθηκαν ατρακτοειδή κύτταρα μεμονωμένα, σε μικρές δοκίδες (Εικόνα 1) και σε περιαγγειακούς σχηματισμούς (ring structures) σε ένα μζωματώδες στρώμα, με αιμορραγικές διαποτίσεις, εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης (gamna bodies) και παρουσία αφρωδών ιστοκυττάρων.

Επίσης παρατηρήθηκε ίνωση, στοιχεία φλεγμονής και εναποθέσεις αλάτων ασβεστίου, ενώ



**Εικόνα 1.** Κύτταρα καρδιακού μυξώματος, ΑΕ Χ 400.



**Εικόνα 2.** Ανοσοϊστοχημική έκφραση καλρετινίνης σε καρδιακό μύωμα Χ 100.

σε μεμονωμένα περιστατικά παρατηρήθηκαν εστίες εξωμυελικής αιμοποίησης, μικρονεκρώσεις και αυξημένη κυτταροβίθεια.

Κατά τον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο των περιστατικών μας παρατηρήθηκε θετικότητα στη βιμεντίνη (100%), καλρετινίνη (86%), CD-34 (73%), παράγοντα VIII (43%), SMA και S-100 πρωτεΐνη (26%), ενώ ήταν αρνητικά στο CD-117 (c-kit) και την κερατίνη.

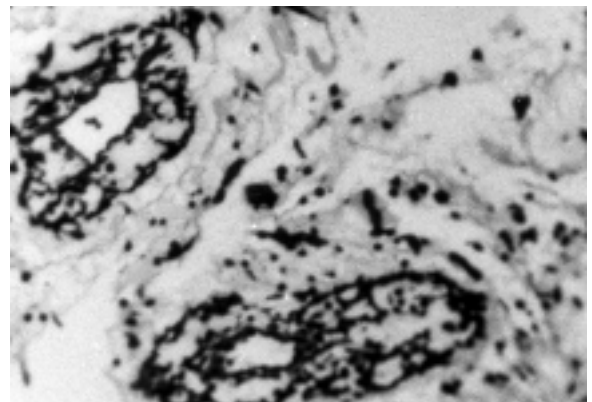
## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ιστογενετική προέλευση των κυττάρων του μυξώματος δεν είναι ακόμη γνωστή. Ο ανοσοφαινότυπος τους αποτελεί αντικείμενο μελέτης με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα.

Η θετική έκφραση στη βιμεντίνη αποτελεί το μοναδικό ίσως αντίσωμα όπου όλες οι μελέτες στη βιβλιογραφία συγκλίνουν<sup>1-8</sup>.

Η έκφραση της καλρετινίνης σε ποσοστό 86% στη μελέτη μας (Εικόνα 2) συμβαδίζει με τη μελέτη του Terraciano LM και συν.<sup>6</sup> (100%) και του Acebo E και συν.<sup>5</sup> (74%). Ο πρώτος ερευνητής είχε μελετήσει ανοσοϊστοχημικά νεκροτομικό υλικό από καρδιές εμβρύων παρατηρώντας παρόμοια έκφραση στους νευρώνες δέτοντας έτσι την υπόνοια κοινής τους ιστογενετικής τους προέλευσης από το αυτόνομο νευρικό σύστημα της καρδιάς. Η έκφραση της χρώσης ήταν κυτταροπλασματική και πυρηνική, όπως και στα δικά μας περιστατικά, ενώ στα μεσοδηλιώματα του εργαστηρίου μας, όπου εφαρμόζεται το αντίσωμα παρατηρείται μόνο κυτταροπλασματική έκφραση.

Στα στρωματικά κύτταρα των μυξωμάτων και στους περιαγγειακούς σχηματισμούς (Εικόνα 3) παρατηρήθηκε έκφραση του CD-34



**Εικόνα 3.** Ανοσοϊστοχημική έκφραση CD-34 σε "ring structures" Χ 100.

(73%) και του παράγοντα VIII (43%), όπως αυτό παρατηρήθηκε και σε άλλες μελέτες<sup>1-3</sup>, δείχνοντας ενδοθηλική διαφοροποίηση των κυττάρων. Ο Acebo E και συν.<sup>2</sup> σύγκριναν ανοσοϊστοχημικά την έκφραση των καρδιακών μυξωμάτων με τα Prichard's structures. Τα τελευταία εκφράζουν τη βιμεντίνη, CD-34 και δρομβομοντουλίνη, δείχνοντας την ενδοθηλιακή φύση των κυττάρων και είναι αρνητικά στη SMA, S-100 και Καλρετινίνη οι οποίες είναι αρνητικές στα ενδοθηλικά κύτταρα. Ενάντια στην εμβρυική προέλευση αυτών των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι η αρνητικότητα στο C-kit το οποίο είναι θετικό στα εμβρυικά ενδοθηλικά κύτταρα ενώ είναι αρνητικό στο ενδοθήλιο των ενηλίκων και στη νεοαγγειογένεση.

Στους αγγειακούς χώρους στη βάση των μυξωμάτων και εστιακά στους περιαγγειακούς σχηματισμούς παρατηρήθηκε έκφραση στην

SMA<sup>2</sup>, όπως μερική έκφραση και στη S-100 πρωτεΐνη στα στρωματικά κύτταρα.

Ο Pucci A και οι συν.<sup>4</sup> ανίχνευσαν αυξημένο ποσοστό έκφρασης στην S-100 πρωτεΐνη σε 47 από τα 53 εξετασθέντα μυξώματα και συνολική δετικότητα σε νευρογενείς δείκτες (NSE, S-100, PGP9.5) 57% που δείχνουν σαφή νευρογενή διαφοροποίηση και έτσι μπόρεσε εν μέρει να δικαιολογήσει τις σπάνιες κλινικές, μη καρδιακές εκδηλώσεις, όπως μελαχρωματικές κηλίδες, πυρετό, διάρροιες, που εμφάνιζε μικρός αριθμός περιστατικών του.

Το CD-117 (c-kit) ήταν επίσης αρνητικό σε δύο πρόσφατες δημοσιεύσεις<sup>5,6</sup>. Επιδηλιακοί σχηματισμοί δεν αναγνωρίσθηκαν στα περιστατικά μας, ενώ στη μελέτη των Pucci A και συν.<sup>4</sup> παρατηρήθηκαν σε 2 μόνο περιστατικά, με δετικότητα στην κερατίνη και στο καρκινωεμβρυικό αντιγόνο, αποδίδοντας την προέλευσή τους σε εγκλωβισμό κατά τη διάπλαση εμβρυικών στοιχείων του πεπτικού σωλήνα (foregut). Ο Pucci A θεωρεί ότι οι σπάνιοι επιδηλιακοί σχηματισμοί προέρχονται από αρχέγονα κύτταρα με ικανότητα διαφοροποίησης σε επιθήλιο και μεσέγχυμα, καθώς επίσης και την πιθανότητα αμαρτωματώδους προέλευσης.

Συμπερασματικά από τη μελέτη μας πιθανολογούμε ότι τα κύτταρα των καρδιακών μυξωμάτων προέρχονται από πολυδύναμο μεσεγχυματογενές κύτταρο με ικανότητα νευρικής και ενδοθηλιακής διαφοροποίησης.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Burke A, Virmani R. Tumors of the heart and great vessels. Atlas of Tumor Pathology, 3rd Series, Fascicle 16. Washington, DC, 1996:21-46.
2. Acebo E, Val-Bernal JF, Gomez-Roman JJ. Prichard's structures of the fossa ovalis are not histogenetically related to cardiac myxoma. *Histopathology*, 39:529-535, 2001.
3. Matturri L, Varesi C, Cuttin MS, Nappo A. Anatomopathological and immunohistochemical findings in 6 cardiac myxomas. *Minerva Med*, 89:335-339, 1998.
4. 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*, 140:134-138, 2000.
5. Acebo E, Val-Bernal JF, Gomez-Roman JJ. Thrombomodulin, calretinin and c-kit (CD-117) expression in cardiac myxoma. *Histol Histopathol*, 16:1031-1036, 2001.
6. Terraciano LM, Mhaweck P, Suess K, D'Armiento M, Lehmann FS, Jundt G, et al. Calretinin as a marker for cardiac myxoma. Diagnostic and histogenetic considerations. *Am J Clin Pathol*, 114:754-759, 2000.
7. Dei Tos AP, Doglioni C. Calretinin: a novel tool for diagnostic immunohistochemistry. *Adv Anat Pathol*, 5:61-66, 1998.
8. Prichard RW. Tumors of the heart: review of the subject and report of one hundred and fifty cases. *Arch Pathol*, 51:98-128, 1951.

### Corresponding author:

Iordanidis F.  
12, Gouzeli  
54248 Thessaloniki  
Tel.: 2310847067

### Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Ιορδανίδης Φ.  
Γουζέλη 12,  
54248 Θεσ/νίκη,  
Τηλ.: 2310847067