

PREZENTARE DE CAZ

Mezoteliomul pericardial la vârstnic: caz clinic și revista literaturii

Sergiu Matcovschi¹, Andrei Munteanu^{2,3},
Tatiana Dumitraș¹, Alexandr Masliucov³,
Nelea Draguța¹, Grigore Dumitraș²,
Iuliana Romaniuc^{1,3}, Ana Popa^{1,3}, Natalia Caproș^{1*}

¹Departamentul de medicină internă, Disciplina sinteze clinice, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, Chișinău, Republica Moldova;

³Catedra de histologie, citologie și embriologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 20.05.2019

Data acceptării spre publicare: 18.08.2019

Autor corespondent:

Natalia Caproș, dr. hab. șt. med., prof.univ.

Departamentul de medicină internă

Disciplina sinteze clinice

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: natalia.capros@usmf.md

CASE REPORT

Pericardial mesothelioma in the elderly: a clinical case and review of the literature

Sergiu Matcovschi¹, Andrei Munteanu^{2,3},
Tatiana Dumitraș¹, Alexandr Masliucov³,
Nelea Draguța¹, Grigore Dumitraș²,
Iuliana Romaniuc^{1,3}, Ana Popa^{1,3}, Natalia Capros¹

¹Department of internal medicine, Discipline of clinical synthesis, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Sfanta Treime Municipal Clinical Hospital, Chisinau, Republic of Moldova;

³Chair of histology, cytology and embryology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 20.05.2019

Accepted for publication on: 18.08.2019

Corresponding author:

Natalia Capros, PhD, univ. prof.

Department of internal medicine

Discipline of clinical synthesis

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: natalia.capros@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată la subiectul abordat

Fiind tumori rare, mezoteliomele sunt, deocamdată, insuficient studiate. Informația disponibilă provine, de obicei, de la cazurile clinice raportate, cu agregarea și sinteza informației, în intenția de a forma o imagine mai completă a patologiei.

Ipoteza de cercetare

Prezentarea unui caz clinic de mezoteliom cardiac la o persoană de vârstă înaintată.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Mezoteliomul cardiac la vârstnic este un eveniment foarte rar. Documentarea clinică și histopatologică a cazului completează deficitul de cunoștințe din domeniu.

What is not known yet, about the topic

Being rare tumors, mesotheliomas are, for the time being, insufficiently studied. The available information usually comes from the presentation of clinical cases, with the aggregation and synthesis of data, in order to obtain a more complete picture of the pathology.

Research hypothesis

Presentation of a case of cardiac mesothelioma in an elderly person.

Article's added novelty on the scientific topic

Cardiac mesothelioma in an elderly person is a very rare event. The clinical, histopathological documentation of the case completes the deficit of knowledge in this field.

Resumat

Introducere. Mezoteliomul primar al pericardului este o tumoare malignă rară ce rezultă din celulele mezoteliale ale pericardului, cauzată, de obicei, de expunerea anterioară la azbest. Stabilirea diagnosticului *in vivo* este dificilă din cauza simptomelor nespecifice, definitivarea căruia are loc în urma examenului histopatologic al biopsatului. Scopul studiului a

Abstract

Introduction. Primary pericardial mesothelioma is a rare malignant tumor resulting from mesothelial cells of pericardium, usually caused by previous exposure to asbestos. Establishing *in vivo* diagnosis is difficult because of nonspecific symptoms, the completion of which occurs after the histopathological examination of the biopsy. The purpose of the

fost de a descrie cazul clinic de mezoteliom la o pacientă vârstnică și de a prezenta revista literaturii la temă.

Material și metode. Pacienta în vârstă de 81 de ani, spitalizată în secția de terapie intensivă, a fost examinată detaliat clinic și paraclinic. Diagnosticul de mezoteliom a fost efectuat post mortem în baza rezultatelor examenului macroscopic, histopatologic și imunohistochimic.

Rezultate. Pacienta a fost internată în stare extrem de gravă, provocată de edem pulmonar acut și suspiciune de infarct miocardic acut. În pofida tratamentului administrat, starea pacientei a continuat să se deterioreze, cazul fiind soldat cu sfârșit letal. Examenul necroptic a pus în evidență o pericardită adezivă și noduli pericardici cu infiltrație malignă. Examenul microscopic și imunohistochimic au furnizat diagnosticul de mezoteliom sarcomatoid al pericardului.

Concluzii. Particularitățile cazului prezentat de mezoteliom pericardic au fost: vârsta înaintată, lipsa contactului cu azbest în anamneză, starea extrem de gravă la internare, simptomatică caracteristică insuficienței cardiace cu edem pulmonar și sindrom al insuficienței multiple de organe.

Cuvinte cheie: mezoteliom pericardial, azbest, edem pulmonar.

Introducere

Actualmente, se estimează că aproximativ 43.000 de persoane din întreaga lume mor, anual, din cauza mezoteliomului. Cele mai mari rate de mezoteliom apar în Australia, Belgia și Marea Britanie, cu o medie de 30 de cazuri la un milion de persoane. Este de așteptat că până în anul 2020, rata mortalității pentru mezoteliomul malign în țările dezvoltate continuă să crească cu 5-10% anual. Cea mai mare incidență de mezoteliom se găsește în provincia Genova din Italia, North Yorkshire din Regatul Unit și Australia de Vest. Cu toate acestea, mezoteliomul nu a fost inclus în Clasificarea Internațională a Maladiilor (ICD) până la a zecea ediție, și multe țări nu raportează în mod constant statisticile referitoare la această tumoare. Este foarte probabil ca ratele de incidență să fie mult mai mari în Asia, Africa și America de Sud decât se întâmplă în prezent [1]. Scopul studiului a fost de a descrie un pacient cu mezoteliom pericardic malign.

Material și metode

Pacienta în vârstă de 81 de ani, spitalizată în Secția de terapie intensivă a Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime”, a fost examinată clinic și paraclinic (hemoleucograma, analiza biochimică a sângelui, echilibrul acido-bazic, radiografia toracelui, electrocardiograma, ecocardiografia, ultrasonografia abdominală și a cavităților pleurale). Necropsia, examenul macroscopic al organelor și examenul histopatologic al preparatelor colorate în hematoxilină și eozină au fost efectuate în Secția de morfopatologie.

Cu scop de diferențiere și determinare a imunofenotipului țesutului tumoral, secțiuni suplimentare au fost procesate pentru colorații cu markerii specifici prin metoda imunohistochimică (conform protocoalelor individuale): pentru CK 5/6

study was to describe a clinical case of mesothelioma in an elderly patient and to give a review of the literature on the topic.

Material and methods. An 81-year-old woman hospitalized in the Intensive Care Unit was examined clinically and paraclinically in details. The diagnosis of mesothelioma was made post mortem by macroscopic, histopathological and immunohistochemical examination.

Results. The patient was admitted in the extremely severe condition, the clinical picture was caused by acute pulmonary edema and suspicion of myocardial infarction. Despite the intensive treatment used the condition of the patient continued to worsen and the patient died. The necropsy revealed adhesive pericarditis and pericardial nodules with malignant infiltration. Microscopical examination and immunohistochemistry diagnosed sarcomatoid mesothelioma of the pericardium.

Conclusions. The features of the presented case of pericardial mesothelioma were: advanced age, lack of contact with asbestos in the patient's history, extremely severe condition on admission, clinical picture of heart failure with acute pulmonary edema and multiorgan dysfunction syndrome.

Keywords: pericardial mesothelioma, asbestos, pulmonary edema.

Introduction

It is estimated that around 43,000 people worldwide die annually from mesothelioma. The highest rates of mesothelioma occur in Australia, Belgium and the United Kingdom, with an average of 30 cases per million people. By 2020, the death rate for malignant mesothelioma in developed countries is expected to increase by 5-10% annually. The largest incidence of mesothelioma is found in the province of Genova in Italy, Western Australia and North Yorkshire in the United Kingdom. However, mesothelioma has not been included in the international classification of diseases (ICD) until the tenth review, and many countries do not consistently report mesothelioma statistics. There may be much higher rates of incidence in Asia, Africa and South America than is currently happening [1]. The purpose of the study was to describe a patient with primary malignant pericardial mesothelioma.

Material and methods

An 81-year-old female patient hospitalized in Intensive Care Unit of „Sfanta Treime” Municipal Clinical Hospital was examined clinically and paraclinically (full blood count, biochemical blood analysis, acid-base balance, chest X-rays, electrocardiogram, echocardiogram, ultrasonography of the abdominal and pleural cavities). The necropsy, macroscopic examination of the organs and histopathological examination after hematoxylin and eosin staining were performed in the Department of Pathology.

In order to differentiate and determine the immunophenotype of the tumor tissue, additional sections were processed for stains with specific markers by immunohistochemistry (according to individual protocols): for CK 5/6 (*Cytokeratin 5/6, pan Cytokeratin*); CK 7 (*Cytokeratin 7*); EMA (*Epithelial*

(Cytokeratin 5/6, pan Cytokeratin); CK 7 (Cytokeratin7); EMA (Epithelial membrane antigen – antigenul membranelor epiteliale); BCL 2 (b cell lymphoma 2); TTF 1 (Thyroid transcription factor – factor de transcripție tiroidian); Desmin (exprimat în mioblaste, miofibroblaste); SMA (Smooth muscle actin – actina mușchilor netezi); Vimentin (pentru confirmarea originii mezenchimale a unor tumori); S100 (S100 protein) [2, 3]. Lamele microscopice au fost analizate cu microscopul Leica DM2000, imaginile au fost efectuate cu ajutorul Motic Smart CAM 5 Mpx în cadrul Laboratorului MedExpert.

Rezultate

Pacienta a fost spitalizată în Secția de terapie intensivă a Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime” în stare extrem de gravă, cauzată de edem pulmonar acut, fiind suspectat infarctul miocardic acut. A fost diagnosticată și tratată timp de mai mulți ani pentru cardiopatie ischemică, hipertensiune arterială de gradul doi, fibrilație atrială, astm bronșic și obezitate. Un nou program de tratament din ultimele două săptămâni cu beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotenzinei și diuretice nu a avut efect pozitiv. La examenul fizic, au fost observate următoarele: tegumentele palide, calde și uscate, edeme generalizate, murmur vezicular diminuat în regiunile subscapulare cu raluri umede buloase mici bilateral și frecvența respiratorie de 28 pe minut. De asemenea, au fost relevate zgomotele cardiace atenuate, fibrilație atrială, cifre crescute ale tensiunii arteriale (160/100 mmHg), hepatomegalie și ascită. Evaluarea datelor de laborator a pus în evidență creșterea markerilor de necroză a miocardului, scăderea saturației sângelui periferic cu oxigen (SpO_2 88%) la fracția de oxigen inspirat (FiO_2) 21% și hipoxemie cu scăderea indicelui de oxigenare PaO_2/FiO_2 – raportul dintre presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial și fracția de oxigen inspirat (Tabelul 1).

membrane antigen); BCL 2 (b cell lymphoma 2); TTF 1 (Thyroid transcription factor); Desmin (Expressed in myoblasts, myofibroblasts); SMA (smooth muscle actin); Vimentin (Vimentin staining confirms the mesenchymal origin of some tumors); S100 (S100 protein) [2, 3]. The microscopic lasers were analyzed with the Leica DM2000 microscope, the images were performed using Motic Smart CAM 5 Mpx in the MedExpert Laboratory.

Results

The patient was hospitalized to the Intensive Care Unit of „Sfanta Treime” Municipal Clinical Hospital in a very severe condition, caused by acute pulmonary edema and suspicion of acute myocardial infarction. She had been diagnosed and treated for several years for coronary heart disease, second degree arterial hypertension, atrial fibrillation, bronchial asthma and obesity. A new schedule of two-week home-delivered treatment with beta-blockers, ACE-inhibitors and diuretics had not resulted in any improvement. On physical examination, the pale, warm and dry skin, generalized edema, reduced vesicular murmur in subscapular regions with bilateral crackles and respiratory rate of 28 per minute were revealed. The diminished heart sounds, atrial fibrillation, elevated blood pressure (160/100 mmHg), hepatomegaly and ascitis were also observed. The laboratory assessment showed elevated myocardial enzymes, decreased blood oxygen saturation SpO_2 88% with inspired oxygen fraction (FiO_2) 21% and hypoxaemia with decreased oxygenation index PaO_2/FiO_2 – the ratio of partial oxygen pressure in arterial blood and the inspired oxygen fraction (Table 1).

The electrocardiogram revealed atrial fibrillation with the frequency of cardiac contractions of 105-140 per minute, horizontal axis, signs of left ventricle hypertrophy and diffuse

Tabelul 1. Rezultatele examinărilor de laborator.

Table 1. Laboratory examination results.

Investigații de laborator Laboratory investigations	Limite normale Normal range	Ziua 1 Day 1	Ziua 3 Day 3
Creatinfosfokinaza-izoenzima MB, U/L Creatinekinase-MB isoenzyme, U/L	0-20	39	26
Lactatdehidrogenaza, U/L Lactate dehydrogenase, U/L	0-400	672	388
Aspartataminotransferaza, U/L Aspartate aminotransferase, U/L	0-48	37	40
Alaninaminotransferaza, U/L Alanine aminotransferase, U/L	0-48	29	30
Creatinina serică, μ mol/L Serum creatinin, μ mol/L	60-120	65	105
Ureea serică, mmol/L Serum urea, mmol/L	3,5-8,5	6,5	10,0
Indicele protrombinei, % Prothrombin index, %	90-110	48	77
pH	7,35-7,45	7,35	7,43
$PaCO_2$, mmHg	35-45	46	56
PaO_2 , mmHg	75-100	91	60
Indicele de oxigenare PaO_2/FiO_2 Oxygenation index PaO_2/FiO_2	>300	228	259

Electrocardiograma a relevat fibrilație atrială cu frecvența contracțiilor cardiace de 105-140 pe minut, axa electrică orizontală, semne de hipertrofie ventriculară stângă și modificări difuze ale proceselor de repolarizare a ventriculului stâng. Radiografia toracelui a demonstrat opacitate în lobul inferior drept, hiluri deformate și lărgite, congestie pulmonară venoasă, sinusuri voalate, epanșament pleural bilateral, cu accent pe stânga și cardiomegalie (Figura 1).

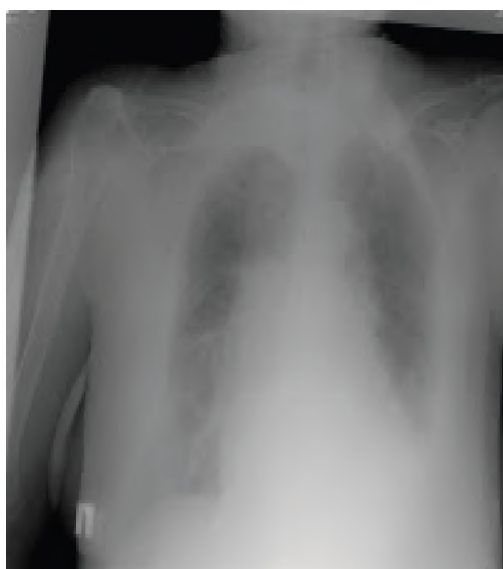


Fig. 1 Radiografia toracelui pacientei în ziua internării.

Fig. 1 Chest X-ray of the patient on admission.

În cadrul ecocardiografiei, au fost descoperite modificări degenerative aterosclerotice ale aortei ascendente, ale valvelor aortale și mitrală, dilatarea atriului stâng, ventriculului drept și îngroșarea foitelor pericardului. În cavitatea pericardului, în proiecția atriului drept, au fost detectate 12,4 mm de lichid. A fost observată o hipertrofie concentrică simetrică a ventriculilor drept și stâng. Funcția de pompă a miocardului a fost susținută cu fracția de ejeție 52%, iar presiunea sistolică în artera pulmonară a constituit 43 mmHg. Doppler-ecocardiografia a relevat disfuncție diastolică restrictivă, insuficiența valvelor aortale și tricuspide. Ultrasonografia cavității abdominale a demonstrat modificări difuze în parenchimul ficatului și pancreasului, prezența lichidului liber în cavitatea abdominală și în cavitatea pleurală stângă.

Pe parcursul spitalizării, starea pacientei a rămas extrem de gravă, fără dinamică pozitivă, cu progresarea semnelor de insuficiență cardiacă (edem pulmonar). În pofida tratamentului administrat (vasodilatatoare, bronhodilatatoare, preparate antibacteriene, echilibrare hidro-electrolitică și oxigenare prin ventilație invazivă), starea pacientei a continuat să se deterioreze, cazul fiind soldat cu sfârșit letal prin sindromul disfuncției multiple de organe.

Examenul macroscopic (efectuat în timpul necropsiei) a relevat modificări semnificative în organele mediastinului și anume: pleura (foițele parietale și viscerale), cordul (straturile externe ale miocardului) și ganglionii limfatici mediastinali și peribronhiali. Topografia organelor mediastinului a fost

changes of the left ventricle repolarization processes. Chest X-ray showed: lower right lobe opacity, enlarged deformed hills, pulmonary congestion, veiled sinuses, minimal bilateral pleural effusion with left emphasis and cardiomegaly (Figure 1).

On echocardiography, degenerative atherosclerotic changes of ascending aorta, induction of ascending aortic walls, of the aortic and mitral valve, dilatation of the left atrium, dilatation of the right ventricle, thickened pericardium sheet were

found. In the region of the right atrium 12.4 mm of liquid were detected. Concentric and symmetric moderate hypertrophy of the left and right ventricles was observed. The left ventricle myocardial pump function was maintained with 52% ejection fraction and pulmonary artery pressure was 43 mmHg. Doppler-echocardiography revealed restrictive diastolic dysfunction, aortic and tricuspid valve insufficiency. Ultrasound of the abdominal cavity illustrated diffuse changes in the liver parenchyma and in the pancreas, free fluid was detected in the abdominal cavity and in the left pleural cavity.

The patient's condition worsened very rapidly, mostly due to the progression of heart failure with acute pulmonary edema. Despite the treatment administered (vasodilators, anticoagulants, bronchodilators, antibacterials, hydroelectrolytic balancing and oxygenation by invasive ventilation), the condition continued to worsen and the patient died because of the multiorgan dysfunction syndrome.

The macroscopic examination performed during the necropsy revealed significant changes in the mediastinum organs, namely: pleura (parietal and visceral leaves), heart (outer layers of the myocardium) and mediastinal and peribronchial lymph nodes. The topography of the mediastinum organs was altered by generalized edema and distorting the location of the heart with a slight medial displacement.

The pathological process was in the form of diffuse and extensive tumor infiltration, more pronounced at right anterolateral pericardial level with the involvement of marked, non-

modificată, exprimată prin edem generalizat și deformarea amplasării cordului cu o ușoară deplasare medială a acestuia.

Procesul patologic a fost cu aspect de infiltrație tumorală difuză și extinsă, mai evidențiată la nivel de pericard anterolateral pe dreapta, cu implicarea foștelor pericardice îngroșate marcat, neuniform (de la 0,7 până la 1,3 cm), de consistență densă și elastică, de culoare surie-albicioasă, în unele zone cu aderențe între foștele parietală și viscerală. Pe secțiune s-a determinat antrenarea în procesul patologic a stratului subepicardic a miocardului cu adâncimea afectării (invazia) de 3-4 mm. În regiunea peribronșică au fost determinate formațiuni nodulare, de consistență elastică, cu diametrul de până la 0,7-1 cm, pe secțiune având o culoare surie-albicioasă, cu focare mici de imbiție hemoragică.

Cu scop de investigație histopatologică și stabilire a formei histologice au fost prelevate fragmente de interes din pericard, zone de aderențe, zone din limitele tumorale, fragmente de miocard cu invazie tumorală marginală, fragmente de tumoră, fragmentele cu implicarea miocardului și formațiuni nodulare (noduli limfatici). Fragmentele de interes au fost procesate conform procedurilor standarde de procesare, secționare și colorare.

Microscopic, în țesutul pericardic / sclerotic au fost determinate focare cu prezența unei proliferări tumorale maligne extinse (celule fusiforme / pleomorfe de tip sarcomatoid), cu caracter infiltrativ în țesutul adipos subepicardic, cu invazie până la miocard, focare de creștere în plaje solide, travee de celule neoplazice, dispuse într-o stromă cu reacție desmoplazică pronunțată, cu infiltrat limfoplasmocitar peritumoral și intratumoral difuz moderat (Figura 2A). Gradul histologic de proliferare tumorală a fost apreciat ca G3 (slab diferențiat), cu prezența invaziei perilimfovazculare (LV1). La colorație *Alcian Blue* a fost obținută reacție nesemnificativă de intensitate slabă la nivel de stromă tumorală (Figura 2B).

Examenul microscopic al fragmentelor din ganglionii limfatici a pus în evidență substituirea structurilor ganglionare cu țesut malign, focare cu prezența celulelor fusiforme / pleomorfe de tip sarcomatoid, cu tendință de formare a structurilor cu patern solid, cu caracter infiltrativ în capsula și spațiile pericapsulare.

Imunofenotipul tumoral a cuprins următoarele: reacție citoplasmatică / perinucleară pozitivă, de intensitate moderată, în celulele tumorale izolate pentru EMA; reacție citoplasmatică pozitivă de intensitate moderată cu repartizare neuniformă în celulele tumorale pentru *Vimentin*; reacție citoplasmatică pozitivă de intensitate cu repartizare neuniformă slabă / moderată în celulele tumorale pentru *Desmin*; reacție nucleară / citoplasmatică pozitivă de intensitate cu repartizare neuniformă slabă / moderată în celulele tumorale pentru proteina S100 (Figura 2C-F).

Reacție citoplasmatică/membranară negativă în celulele tumorale a fost atestată pentru CK 5/6, CK 7. Reacție nucleară / citoplasmatică negativă s-a observat în celulele tumorale pentru BCL 2. Reacție nucleară negativă în celulele tumorale s-a manifestat pentru TTF 1. A fost obținută reacție citoplasmatică negativă în celulele tumorale pentru SMA.

Datele clinice, aspectul macroscopic, localizarea și extinde-

uniform thickened pericardial leaves (0.7 to 1.3 cm) of dense elastic consistency, of grayish-white color, in some areas - with adhesions between the parietal and visceral sheets. The section determined the involvement in the pathological process of the subepicardial layer of the myocardium with a depth of damage (invasion) of 3-4 mm. In the peribronchial region, nodular formations of elastic consistency with diameters of up to 0.7-1 cm were determined on the section with a salmon-white color, with small hemorrhagic foci.

For the purpose of histopathological investigation and determination of the histological form, fragments of interest from pericardium, areas of adherence, areas of tumor boundaries, myocardial fragments with marginal tumor invasion, tumor fragments, myocardial fragments and nodular formations (lymph nodes) were taken. The fragment of interest were processed according to standard processing, slicing and coloring procedures.

Microscopically, in pericardial/sclerotic tissues the foci with the presence of an expanded malignant tumor (fusiform / pleomorphic sarcomatoid cells), infiltrative in subepicardial adipose tissue, invasion to myocardium, growth outbreaks in solid, neoplastic cells disposed in a pronounced desmoplastic reaction scheme with a peritumoral lymphoplasmocellular infiltrate and diffuse moderate intratumoral infiltrate were determined (Figure 2A). Histological proliferation of the tumor was assessed as G3 (poorly differentiated) with the presence of perilymphovascular invasion (LV1). At Alcian Blue staining, an insignificant reaction with low intensity level at the tumoral stroma level was obtained (Figure 2B).

The microscopic examination of the lymph node fragments revealed the substitution of lymph nodes structures by malignant tissue, foci with the presence of fusiform / pleomorphic cells of the sarcomatoid type, with the tendency to form solid pattern structures with infiltrative character in the capsule and the pericapsular spaces.

The tumor immunophenotype comprised the following: a moderate-positive cytoplasmic / perinuclear reaction in isolated tumor cells for EMA; moderate positive cytoplasmic reaction with uneven distribution in tumor cells for Vimentin; positive intensive cytoplasmic reaction with poor/moderate uneven distribution in tumor cells for Desmin; positive nuclear / cytoplasmic reaction with poor/moderate non-uniform distribution in tumor cells for S100 protein (Figure 2C-F).

Negative cytoplasmic / membrane reaction in tumor cells was attested for CK 5/6, CK 7. Negative nuclear / cytoplasmic reaction was observed in tumor cells for BCL 2. Negative nuclear reaction in tumor cells was manifested for TTF 1. Negative cytoplasmic reaction was obtained in tumor cells for SMA.

Clinical data, macroscopic appearance, tumor localization and extension, histopathological picture and immunohistochemical tests advocated for the diagnosis of *Mixed malignant mesothelioma with the predominance of the sarcomatoid component* (synonyms: *Sarcomatoid mesothelioma / Fibrous mesothelioma, NOS / Spindled mesothelioma / Desmoplastic mesothelioma*), histological degree G3 (poorly differentiated), perilymphovascular invasion (LV1), multiple invasive phenomena

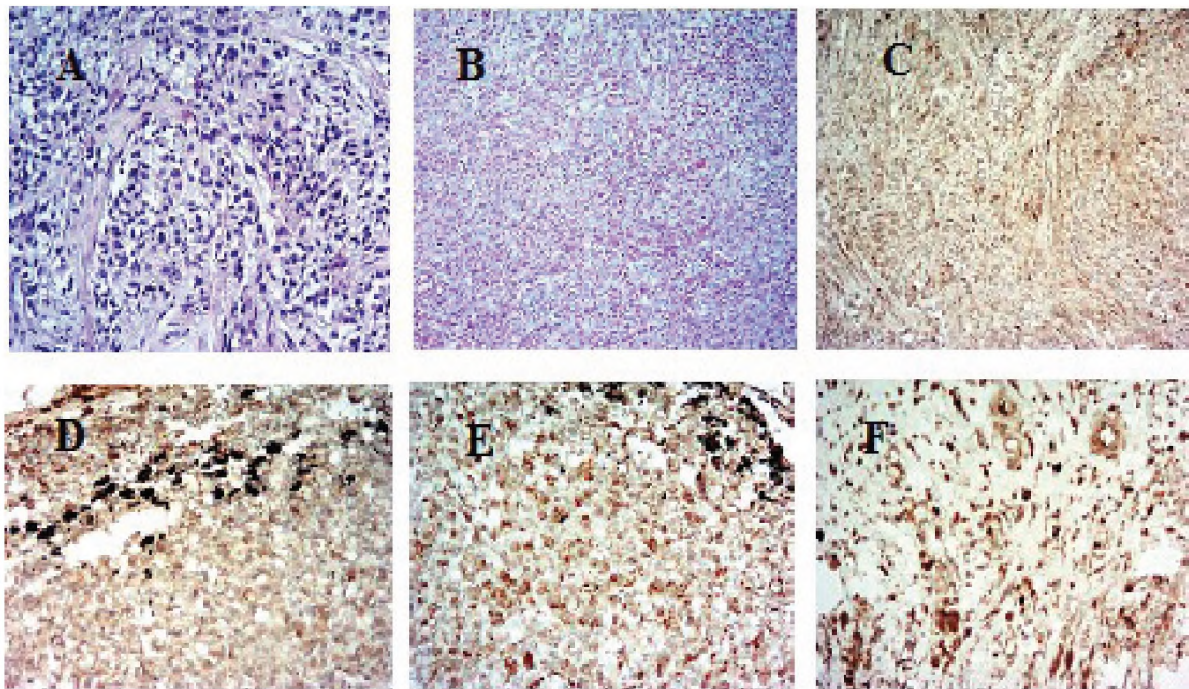


Fig. 2 Fragmente din țesutul pericardiac. (a) focare de celule fusiforme/pleomorfe de tip sarcomatoid (HE, $\times 40$); (b) reacție nesemnificativă de intensitate slabă la nivel de stromă tumorală (Alcian Blue, $\times 40$); (c) reacție citoplasmatică/perinucleară pozitivă, de intensitate moderată, în celulele tumorale izolate (colorație imunohistochimică EMA, $\times 20$); (d) reacție citoplasmatică pozitivă de intensitate slabă/moderată cu repartizare neuniformă în celulele tumorale (colorație imunohistochimică Desmin, $\times 40$); (e) reacție citoplasmatică pozitivă cu repartizare neuniformă moderată în celulele tumorale (colorație imunohistochimică Vimentin, $\times 40$); (f) reacție nucleară/citoplasmatică pozitivă cu repartizare neuniformă slabă/moderată în celulele tumorale (colorație imunohistochimică S100 protein, $\times 40$).

Fig. 2 Fragments of pericardial tissue. (a) foci of fusiform/pleomorphic cells of sarcomatoid type (HE, $\times 40$); (b) insignificant reaction of poor intensity at the level of tumoral stroma (Alcian Blue, $\times 40$); (c) positive cytoplasmic/perinuclear reaction of moderate intensity in isolated tumor cells (immunohistochemical staining EMA, $\times 20$); (d) positive cytoplasmic reaction of poor/moderate intensity with uneven distribution in tumor cells (immunohistochemical staining Desmin, $\times 40$); (e) positive cytoplasmic reaction of with uneven moderate distribution in tumor cells (immunohistochemical staining Vimentin, $\times 40$); (f) positive nuclear/cytoplasmic reaction with poor/moderate uneven distribution in tumor cells (immunohistochemical staining S100 protein, $\times 40$).

rea tumorală, tabloul histopatologic și testele imunohistochemice au pledat pentru diagnosticul de *Mezoteliom malign mixt cu predominarea componentului sarcomatoid* (sinonime: *Mezoteliom sarcomatoid/Mezoteliom fibros*), grad histologic G3 (slab diferențiat), invazie perilimfovaculară prezentă (LV1), multiple fenomene invazive în organele adiacente și metastaze în ganglionii limfatici mediastinali/peribronhiali.

Discuții

Deși mezoteliomul pericardic primar este rar întâlnit, fiind a treia tumoare cea mai comună a inimii după angiosarcom (33%) și rhabdomyosarcom (20%). Tumorile pericardice primare sunt rare și pot fi benigne (teratom, fibrom, angiom, lipom) și maligne (mezoteliom, sarcom). Masele pericardice secundare sunt, de obicei, metastatice, rezultate din cancer pulmonar sau din cancer de sân, melanom, limfom sau leucemie acută [4]. Vârsta de apariție a mezoteliomului pericardial are un diapazon larg (19-76 ani), cu o medie de 46 de ani, tumoarea fiind mai frecventă la bărbați decât la femei (3:1) [5]. Acesta repre-

into the adjacent organs and metastases in mediastinal and peribronchial lymph nodes.

Discussion

Although primary pericardial mesothelioma is rare, it is the third most common tumor of the heart after angiosarcoma (33%) and rhabdomyosarcoma (20%). Primary pericardial tumors are rare and may be benign (teratoma, fibroma, angioma, lipoma) and malignant (mesothelioma, sarcoma). Secondary pericardial masses are usually metastatic resulting from lung or breast cancer, melanoma, lymphoma or acute leukemia [4]. Primary tumor of pericardial mesothelioma occurs in a wide range of age (19-76 years) with an average age of 46 years and is more common in males than in females (3:1) [5]. It accounts for about 2-3% of all primary cardiac and pericardial tumors. Primary pericardial mesothelioma only accounts for about 1% of all mesothelioma. The incidence of mesothelioma varies significantly from one country to another. The highest annual rates of incidence (approximately 30 cases per million)

zintă aproximativ 2-3% din toate tumorile primare cardiace și pericardice. Incidența mezoteliomului variază semnificativ de la o țară la alta. Cele mai mari rate anuale de incidență (aproximativ 30 de cazuri la un milion de populație) sunt observate în Australia, Belgia și Regatul Unit. Factorul care contribuie la incidența scăzută a diagnosticului antemortem este caracterul nespecific al simptomelor și semnelor clinice [6, 7].

Mezoteliomul se dezvoltă din celulele epiteliale seroase ale mezoteliului. Cele mai frecvente localizări includ pleura (60-70%) și peritoneul (30-35%). Mezoteliomul pericardial se întâlnește extrem de rar și reprezintă 0,7% din totalul persoanelor diagnosticate cu mezoteliom. Mezoteliomul pericardial se poate prezenta ca o leziune infiltrativă localizată sau difuză a pericardului [8, 9]. Au fost descrise patru tipuri histologice de mezoteliom al pericardului: epitelioid, sarcomatoid, desmoplastic și bifazic [5].

Factorii de risc incriminați în dezvoltarea mezoteliomului sunt expunerea profesională la azbest, radiații și fibre minerale. Se estimează că aproximativ 80% din mezoteliome se dezvoltă la persoanele cu istoric de expunere profesională pe baza de azbest sau la persoanele cu membri de familie care sunt expuși profesional la azbest. Există o perioadă de întârziere de 15-40 de ani între expunerea și prezentarea bolii. Deși azbestul este cel mai frecvent asociat cu mezoteliomul, totuși, acțiunea concomitentă a mai multor agenți cancerigeni provoacă boala [8, 10]. De menționat că pacienta noastră nu a avut istoric de expunere la azbest.

Dovezi recente au arătat că virusul oncogen Simian 40 (SV40) provoacă, preferențial, mezoteliom la hamsteri și că SV40 este prezent în până la 80% din mezoteliomul uman în Statele Unite și Europa. Proteinele SV40 responsabile pentru oncogeneza *in vivo* și transformarea celulară *in vitro* se numesc antigene T (tumorale), deoarece animalele cu tumori induse de SV40 au anticorpi împotriva acestor proteine virale care leagă și inactivează produsul genei supresoare tumorale celulare (Rb și p53), cu o posibilă contribuție la formarea fenotipului malign [11, 12].

Debutul simptomelor este, de obicei, insidios. Manifestările clinice frecvente ale mezoteliomului pericardial sunt pericardită constrictivă, efuziunea pericardică, tamponada cardiacă și insuficiența cardiacă cauzată de infiltrarea miocardică. Alte simptome pot apărea din cauza comprimării arterelor coronare și a răspândirii locale în jurul vaselor mari. Mezoteliomul primar poate imita, de asemenea, pericardită tuberculoasă sau mixomul intraatrial. De asemenea, au fost raportate metastaze la distanță, blocuri de conducere cauzate de infiltrări miocardice și embolie tumorală, care induc deficite neurologice. Este important că majoritatea cazurilor de mezoteliom pericardic au fost diagnosticate prin histologie, după intervenții chirurgicale sau necropsii [1, 9].

Ecocardiografia este instrumentul cel mai frecvent utilizat în investigarea inițială și permite: detectarea și localizarea tumorii, evaluarea nivelului de atașare și a mobilității, în special, în tumorile pediculoase, tipul restrictiv al disfuncției diastolice: fluxul de transmitere, creșterea suplimentară a presiunii în atriul stâng și ventriculul stâng. Rezonanța magnetică și tomografia computerizată sunt utile pentru a arăta localiza-

are observate în Australia, Belgia și Regatul Unit. Factorul contribuitor la incidența joasă de diagnostic înainte de deces este caracterul nespecific și slab al simptomelor și semnelor clinice [6, 7].

Mesothelioma develops from serous epithelial cells of mesothelium. The most common localizations include pleura (60-70%) and peritoneum (30-35%). Pericardial mesothelioma is extremely rare and represents 0.7% of all people diagnosed with mesothelioma. The pericardial mesothelioma may be a localized or diffuse infiltrative lesion of pericardium [8, 9]. Four histological types of pericardial mesothelioma have been described: epithelioid, sarcomatoid, desmoplastic and biphasic [5].

Risk factors incriminated in the development of mesothelioma are professional exposure to asbestos, radiation and mineral fibers. It is estimated that about 80% of mesothelioma develops in people with asbestos-based history of professional exposure or in people with family members who are professionally exposed to asbestos. There is a lag time of 15-40 years between exposure and disease presentation. Although asbestos is most commonly associated with mesothelioma, however, the concomitant action of several carcinogens causes the disease [8, 10]. Our patient had no obvious history of exposure to asbestos.

Recent evidence has shown that Simian 40 (SV40) oncogenic virus preferentially causes mesothelioma in hamsters and that SV40 is present in up to 80% of human mesothelioma in the United States and Europe. SV40 proteins responsible for *in vivo* oncogenesis and cellular transformation *in vitro* are called T (tumor) antigens because animals with SV40-induced tumors have antibodies against these viral proteins that bind and inactivate cellular tumor suppressor gene product (Rb and p53) possibly contributing to the formation of malignant phenotype [11, 12].

The onset of symptoms is usually insidious. The frequent clinical manifestations of pericardial mesothelioma are constrictive pericarditis, pericardial effusion, cardiac tamponade and heart failure caused by myocardial infiltration. Other symptoms may occur due to compression of the coronary arteries and local spread in the large vessels around. Primary mesothelioma may also imitate tuberculous pericarditis or intraatrial myxoma. Also, remote metastases, leading block due to myocardial infiltration, and tumor embolism that cause neurological deficits have been reported. It is important to mention that most cases of pericardial mesothelioma were diagnosed by histology after surgery or necropsy [1, 9].

Echocardiography is the most common instrument used in the initial investigation and allows: tumor detection and localization, assessment of attachment level and mobility, especially in pediculous tumors, restrictive type of diastolic dysfunction: transmitral flow, additional pressure increase in left atrium and the left ventricle. Imaging through magnetic resonance and CT imaging are useful to show the location, the degree of involvement of contiguous structures, the constriction degree and help in determining the resection properties. Other investigations, such as immunohistochemistry, cytologi-

rea, gradul de implicare a structurilor adiacente, gradul de constricție și ajută la precizarea limitelor de rezecție a tumorii. Alte studii, cum ar fi imunohistochimia, examinarea citologică și conținutul de acid hialuronic în aspiratul din pericard, pot fi folosite în diagnostic, dar de multe ori produc rezultate fals negative, astfel încât diagnosticul necesită, de obicei, țesuturi pentru evaluarea histologică postoperatorie sau în cadrul necropsiei [4, 13].

Tratamentul este, de obicei, pur paliativ, iar 50-60% dintre pacienți mor în decurs de 6 luni din momentul stabilirii diagnosticului. Prognosticul mezoteliomului pericardial pare să fie în mod clar mai rezervat decât cel al mezoteliomului pleural sau peritoneal. Deși tratamentul standard nu a fost, deocamdată, stabilit, chirurgia, radioterapia, chimioterapia sau terapiile combinate sunt cele mai frecvent utilizate în practică, iar supraviețuirea medie a pacienților este de 10 luni, indiferent de tipul tratamentului aplicat. Rata de supraviețuire de 2 ani a cazurilor tratate chirurgical, revizuită în literatură, a fost de 14% [14, 15]. Prin urmare, nu a fost stabilită încă tactica chirurgicală optimă în ceea ce privește amploarea unei rezecții pericardice. În plus, radioterapia nu poate fi administrată pentru a controla boala, deoarece efectele secundare ale unei astfel de radiații au tendința de a provoca pericardită sau miocardită. De asemenea, actualmente nu există un regim standard de chimioterapie pentru mezoteliomul pericardial. Cu toate acestea, chimioterapia ciclică combinată este utilizată, rezultând într-o supraviețuire de aproximativ 1 an [16].

Prognosticul acestei boli rămâne extrem de rezervat, datorită manifestării sale tardive, incapacității de eradicare completă a tumorii prin intervenție chirurgicală și răspunsului slab la radioterapie sau chimioterapie. Mezoteliomul pericardial este mai nefavorabil decât mezoteliomul pleural sau peritoneal, deoarece chiar și după excizia chirurgicală, este o tumoră rapid recurentă [1, 7, 17].

Concluzie

Caracteristicile cazului prezentat de mezoteliom pericardial malign au fost: vârsta înaintată a pacientei, lipsa contactului cu azbest în istoricul vieții, starea extrem de severă la internare, tabloul clinic de insuficiență cardiacă cu edem pulmonar acut și deces prin sindromul disfuncției multiple de organe.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

Concept și design (NC, TD, SM). Achiziția de date (ND, AMA, AM, IR, AP, NC). Analiză și interpretare (AM, GD, AMA, TD, NC). Scriere manuscris (TD, AM, GD, IR). Revizuire (NC, TD, SM, GD).

cal examination and high pericardial aspirator hyaluronic acid content may be used in diagnosis but often produce negative results so that the diagnosis usually requires tissue for histological evaluation after surgery or necropsy [4, 13].

Treatment is usually purely palliative, and 50-60% of patients die within 6 months. The prognosis of pericardial mesothelioma appears to be clearly weaker than that of pleural or peritoneal mesothelioma. Although standard treatment has not yet been established, surgery, radiotherapy, chemotherapy or combined therapies are most commonly used in practice, and the average survival of patients is 10 months regardless of treatment. The 2-year survival rate of surgically treated cases, reviewed in the literature, was 14% [14, 15]. As a result, no optimal surgical therapy has been established regarding the extent of a pericardial resection. In addition, curative intent radiotherapy cannot be administered to control local disease, because the side effects of such radiation tend to cause primarily pericarditis or myocarditis. There is no standard chemotherapy regimen. However, combined cyclic chemotherapy is used resulting in a survival of approximately 1 year [16].

The prognosis of this disease remains extremely poor due to its late manifestation, inability to completely eradicate the tumor by surgery and poor response to radiotherapy or chemotherapy. The pericardial mesothelioma is more unfavorable than pleural or peritoneal mesothelioma, because even after surgical excision, it is a rapidly recurring tumor [1, 7, 17].

Conclusions

The features of the presented malignant pericardial mesothelioma case were: advanced age, lack of contact with asbestos in the patient's history, extremely severe condition on admission, clinical picture of heart failure with acute pulmonary edema and multiorgan dysfunction syndrome.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Authors' contribution

Concept and study design (NC, TD, SM). Data acquisition (ND, AM, IR, AP, NC). Analysis and data interpretation (AM, GD, AM, TD, ND). Drafting (TD, AM, GD, IR). Reviewing (NC, TD, SM, GD).

Referințe/references

1. Rizzardi C., Barresi E., Brollo A. *et al.* Primary pericardial mesothelioma in an asbestos-exposed patient with previous heart surgery. *Anticancer Res.*, 2010; 30: 1323-5.
2. Husain A., Colby T., Ordonez N. *et al.* Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma. 2017 Update of the Consensus Statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2018; 142: 89-108.
3. Klebe S., Brownlee N., Mahar A. *et al.* Sarcomatoid mesothelioma: a clinical-pathological correlation of 326 cases. *Modern Pathology*, 2010; 23: 470-479.
4. Karadzic R., Kostic-Banovic L., Antovic A. Primary pericardial mesothelioma presenting as a constrictive pericarditis. *Arch. Oncol.*, 2005; 13: 150-2.
5. Nilsson A., Rasmuson T. Primary pericardial mesothelioma: report of a patient and literature review. *Case Reports in Oncology*, 2009; 2: 125-132.
6. Carbone M., Rizzo P., Pass H. Simian virus 40: the link with human malignant mesothelioma is well established. *Anticancer Research*, 2000; 20: 875-877.
7. Reardon K., Reardon M., Moskaluk K., Grosh W. Primary pericardial malignant mesothelioma and response to radiation therapy. *Rare Tumors*, 2010; 2: 51.
8. Luk A., Ahn E., Vaideeswar P., Butany J. Pericardial tumors. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 2008; 25: 47-53.
9. Yang G., Li J., Ding H. Localized malignant myxoid anaplastic mesothelioma of the pericardium. *J. Clin. Med. Res.*, 2009; 1: 115-8.
10. Nambiar C., Tareif H., Kishore K. *et al.* Primary pericardial mesothelioma: one-year event-free survival. *Am. Heart*, 1992; 124: 802-3.
11. Carbone M., Kratzke R., Testa J. The pathogenesis of mesothelioma. *Semin. Oncol.*, 2002; 29: 2-17.
12. Hasegawa S., Tanaka F. Malignant mesothelioma: current status and perspective in Japan and the world. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2008; 56: 317-23.
13. Yang H., Testa J., Carbone M. Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis. *Curr. Treat. Options Oncol.*, 2008; 9: 147-57.
14. Eren N., Akar A. Primary pericardial mesothelioma. *Curr. Treat. Options Oncol.*, 2002; 3: 369-73.
15. Papi M., Genestreti G., Tassinari D. Malignant pericardial mesothelioma. Report of two cases, review of the literature and differential diagnosis. *Tumori*, 2005; 91: 276-9.
16. Kaul T., Fields B., Kahn D. Primary malignant pericardial mesothelioma: a case report and review. *J. Cardiovasc. Surg.*, 1994; 35: 261-7.
17. Manolache Gh., Moscalu V., Barnaciuc S., Moroza V., Țurcanu G. Diagnosticul și tratamentul chirurgical al tumorilor cardiace. *Buletinul Acade miei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2014; 4 (45): 61-65.