

6. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. *2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization*. Eur Heart J. 2018;40(2):87–165.

7. Fox KAA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JGP, et al. *Long-Term Outcome of a Routine Versus Selective Invasive Strategy in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome A*

Meta-Analysis of Individual Patient Data. J Am Coll Cardiol. 2010;55(22):2435–45.

8. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong Y-H, Kozinski M, et al. *Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis*. Ann Intern Med. 2013;158(4):261.

PARTICULARITĂȚILE CLINICO-IMAGISTICE ALE INSUFICIENȚEI CARDIACE ASOCIATE CU AFECTAREA NEOPLAZICĂ A PERICARDULUI

¹Natalia CAPROȘ - dr. hab. șt. med., prof. univ.,

¹Sergiu MATCOVSCHI - dr. hab. șt. med., prof. univ., director de departament,

¹Ion SÎRBU - student-doctorand, ¹Virginia CAȘCAVAL - student-doctorand,

¹Iuliana ROMANCIUC - student-doctorand, ²Grigore DUMITRAȘ - dr. șt. med. vet., conf. univ.,

¹Ana POPA - student-doctorand, ¹Tatiana DUMITRAȘ - dr. șt. med., conf. univ.

¹Departamentul Medicină Internă, Disciplina de sinteze clinice,

²Catedra histologie, citologie și embriologie,

USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: tatiana.dumitras@usmf.md

Rezumat

În articol sunt prezentate rezultatele studiului retrospectiv al fișelor de observație și al rapoartelor morfopatologice a 29 pacienți diagnosticați cu insuficiență cardiacă asociată tumorilor primare sau metastatice ale pericardului. Insuficiența cardiacă congestivă a fost cea mai frecventă manifestare a tumorilor primare și metastatice ale pericardului, fiind refractară la tratament și cu evoluție nefavorabilă. Tumorile metastatice ale pericardului au fost diagnosticate în 96,5% de cazuri. Dintre localizările primare au prevalat cancerul glandei mamare și cancerul pulmonar. Diagnosticul definitiv a necesitat o abordare multimodală care a inclus atât studii imagistice, cât și evaluarea histopatologică.

Cuvinte-cheie: insuficiență cardiacă, tumori pericardiale

Summary: Clinical and imagistic peculiarities of the heart failure associated with neoplastic lesion of the pericardium

The article reflects the results of the retrospective study of the case histories and the morphopathological reports of 29 patients diagnosed with heart failure and primary or metastatic tumors of the pericardium. Congestive heart failure was the most frequent manifestation of the primary and metastatic tumors of the pericardium, which was refractory to treatment and had unfavorable outcome. Metastatic tumors of the pericardium were diagnosed in 96.5% of cases. Breast cancer and lung cancer were the most prevalent primary localizations. The definitive diagnosis required a multimodal approach that included both imaging studies and histopathological evaluation.

Key-words: heart failure, pericardial tumors

Резюме: Клинико-инструментальные особенности сердечной недостаточности ассоциированной с опухолевым поражением перикарда

Данная статья отражает результаты ретроспективного исследования 29 историй болезни и протоколов анато-мо-патологического исследования пациентов, у которых был выявлена сердечная недостаточность, ассоциированная с первичными или метастатическими опухолями перикарда. Застойная сердечная недостаточность была наиболее частым проявлением первичных и метастатических опухолей перикарда, при этом отмечалась рефрактерность к проводимому лечению и неблагоприятный исход. Метастатические опухоли перикарда были диагностированы в 96,5% случаев. Среди первичных локализаций преобладали рак молочной железы и рак легких. Окончательный диагноз требовал многостороннего подхода, который включал как инструментальные, так и гистопатологические исследования.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, опухоли перикарда

Actualitatea temei. Insuficiența cardiacă cronică (ICC) reprezintă un sindrom clinic cauzat de o anomalie structurală sau funcțională ce duce la scăderea debitului cardiac cu presiuni intracardiacă crescute în repaus sau la stres suplimentar. Prevalența ICC este de aproximativ 2-3% din populația adultă, crescând până la 10% în rândul persoanelor cu vârsta mai mare de 70 de ani și constituie cauza principală a decesului de origine cardiacă [1].

Indiferent de multitudinea lor, factorii cauzali primari ai ICC acționează prin trei mecanisme principale: 1) suprasolicitarea pompei cardiace, prin rezistență crescută (post-sarcina) sau prin volum crescut (pre-sarcina); 2) scăderea contractilității și/sau eficienței contracției; 3) perturbări ale umplerii cordului (de origine cardiacă). Lista bolilor cardiace ce necesită diferențiere în cazul prezenței sindromului de insuficiență cardiacă acută, întâlnite mai frecvent, include afectarea miocardului începând cu disfuncția endotelială, mecanisme ischemice/non-coronarogene cu tulburări de ritm/conducere, valvulopatii, boli pericardice, hipertensiune arterială, hipertensiune arterială pulmonară și malformații congenitale [2].

Bolile pericardice sunt secundare inflamației pericardice infecțioase sau non-infecțioase (cu sau fără revărsat pericardic) sau survin în urma reducerii reabsorbției din cauza creșterii presiunii sistemice venoase. Pericarditele infecțioase mai frecvent întâlnite sunt provocate de viruși, bacterii, mai rar de fungi și paraziți. Patologia non-infecțioasă a pericardului include mai des bolile metabolice și autoimune, traumatice și iatrogene, iar cauzele neoplazice sunt reprezentate de tumori primare (mai frecvent mezoteliomul pericardic) și tumori metastatice secundare (cancerul pulmonar și mamar, limfoame) [3].

Scopul studiului. Evidențierea particularităților clinico-imagistice ale insuficienței cardiace asociate cu tumorile primare sau metastatice ale pericardului.

Material și metode. Studiul a fost retrospectiv, au fost analizate fișele de observație și rapoartele morfopatologice ale pacienților decedați în anul 2019 în Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”. Criteriile de includere în studiu au fost: vârsta pacienților mai mare de 18 ani, insuficiența cardiacă confirmată intravital clinic și paraclinic, diagnosticul tumorilor primare sau metastatice ale pericardului stabilit intravital sau post-mortem (inclusiv prin examenul histopatologic).

Rezultate. Criteriilor de includere în studiu au corespuns 29 de fișe de observații și rapoarte morfopatologice ale pacienților decedați în anul 2019, ceea ce a constituit 4,2% din numărul total al deceselor în spital în anul respectiv. Vârsta medie a pacienților din

studiu a constituit $67,3 \pm 9,9$ ani; raportul bărbați/femei a fost de 1:1,9.

Conform ghidurilor europene și protocoalele naționale în vigoare, diagnosticul de cardiopatie ischemică a fost stabilit în 24 cazuri (82,8%), hipertensiune arterială – în 12 (41,4%) și valvulopatii cardiace – în 4 cazuri (13,8%). Internare sau transfer în secția Terapie intensivă a fost necesară în 12 cazuri: cu sindrom coronarian acut - 2 cazuri (6,9%), edem pulmonar acut – 8 cazuri (27,6%), șoc cardiogen – 4 cazuri (13,8%), tromboembolism pulmonar – 1 caz (3,5%), pneumonie comunitară severă – 2 cazuri (6,9%). Clasa insuficienței cardiace conform clasificării NYHA s-a repartizat în felul următor: clasa II – 10 cazuri (34,5%), clasa III – 17 (58,6%) și clasa IV - 2 cazuri (6,9%).

Comorbiditățile asociate pacienților studiați au inclus: boala renală cronică – 11 cazuri (37,9%), diabetul zaharat – 7 (24,1%), ciroza hepatică – 3 (10,3%), bronhopneumopatia cronică obstructivă – 3 (10,3%), obezitatea – 2 (6,9%) și astmul bronșic - 1 caz (3,5%).

În marea majoritate a cazurilor (96,5%) afectarea tumorală a pericardului a fost cea metastatică. Astfel, cancerul glandei mamare a fost diagnosticat în 7 cazuri (25%), cancerul pulmonar – în 5 cazuri (17,6%), limfomul non-Hodjkin – în 3 cazuri (10,7%), leucemia – în 2 cazuri (7,1%), mielomul multiplu – în 2 cazuri (7,1%), cancerul gastric – în 2 cazuri (7,1%), cancerul colonului – în 2 cazuri (7,1%), cancerul uterin - în 2 cazuri (7,1%), melanomul malign – 1 caz (3,6%), cancerul glandei tiroide - 1 caz (3,6%) și cancerul renal - 1 caz (3,6%). Într-un singur caz a fost diagnosticată tumoarea primară a pericardului – mezoteliomul pericardial malign. Diagnosticul intravital al afectării tumorale a pericardului a fost efectuat în 2 cazuri (6,9%).

Deregările de ritm și conducere observate pe electrocardiogramă au cuprins: fibrilație atrială - 5 cazuri (17,2%), extrasistolii – 2 (6,9%), tahicardie supraventriculară paroxistică – 2 (6,9%), bloc de ram drept – 2 (6,9%) și bloc de ram stâng – 1 caz (3,5%). Supra- sau sub-denivelarea segmentului ST la internare a fost prezentă în 8 cazuri (27,6%). Ecocardiografia a furnizat următoarele date: îngroșare pericardică și calcificări – în 5 cazuri (17,2%), prezența epanșamentului pericardic – 5 (17,2%), tamponadă cardiacă – 2 (6,9%), afectarea relaxării diastolice ventriculare tip restrictiv – 4 (13,8%), dilatarea cavitaților cordului – 7 cazuri (24,1%), fracția de ejeție redusă – 3 (10,3%), hipertensiune pulmonară – 4 (13,8%) și hipertrofia ventriculului stâng – 11 cazuri (37,9%).

Radiografia toracelui a pus în evidență prezența epanșamentului pleural în 17 cazuri (58,6%), metastazelor pulmonare - 8 cazuri (27,6%), a infiltratelor

pneumonice – 10 cazuri (34,5%), iar indicele cardiotoracic mai mare de 0,5 a fost atestat în 7 cazuri (24,1%).

Dintre modificările biologice cel mai frecvent a fost observată leucocitoza – 51,7% (15/29), urmată de viteza de sedimentare crescută a hematiilor – 14 cazuri (48,3%), anemie – 11 (37,9%), elevarea markerilor de necroză a miocardului – 6 (20,7%) și leucopenie – în 4 cazuri (13,8%).

Discuții. Insuficiența cardiacă congestivă este cea mai frecventă manifestare inițială a tumorilor primare și metastatice ale pericardului. Majoritatea pacienților cu tumori cardiace se prezintă cu manifestări cardiovasculare cauzate de revărsatul pericardic, tamponada cardiacă sau pericardita constrictivă. Tabloul clinic este nespecific și include: ortopnee, fatigabilitate, disfagie, sincopă, palpitații, frecătură pericardică, sughiț, diminuarea zgomotelor cardiace, revărsat pleural, hepatomegalie, oligurie și edeme [4, 5].

Revărsatul pericardic poate fi în cantitate mică sau mare cu recurențe frecvente și iminență de tamponadă sau constricție. Majoritatea pacienților cu revărsat pericardic malign în cantitate mică sunt asimptomatici, mai ales atunci când acumularea lichidului pericardic se produce treptat. Apariția simptomelor – dispnee, tuse, durere toracică, tahicardie, turgescență jugulară se observă atunci când volumul de lichid este mai mare de 500 ml. Pulsul paradoxal, hipotensiunea, șocul cardiogenic și mișcarea paradoxală a pulsului venos jugular sunt semne importante de tamponadă cardiacă [6]. Conform rezultatelor obținute de noi, epanșamentul pericardic a fost prezent în 17,2% de cazuri și nici unul din aceste cazuri nu s-a complicat cu tamponadă [3].

De multe ori, pacienții sunt fie oligosimptomatici, fie prezintă simptome nespecifice care pot mima alte boli. Sunt descrise manifestări sistemice, secundare secreției și/sau necrozei tumorale (febră, astenie fizică, scădere ponderală, erupții cutanate, artralгии, mialgii, fenomen Raynaud) care pot întârzia diagnosticul de boală. Este posibilă prezentarea inițială ca embolie sistemică și/sau pulmonară, tumorile maligne având deseori suprafață luminală necrotică și friabilă [3].

Diagnosticul definitiv necesită, de obicei, o abordare multimodală care include studii imagistice și histologice. Examenul radiologic toracic poate evidenția lărgire mediastinală, mase hilare și revărsat pleural. Radiografia toracică simplă nu este suficient de sensibilă pentru a permite diagnosticul de tumori pericardice. Volumele mici ale revărsatului pleural sau pericardic pot fi nedecelabile [7].

Ecocardiografia transtoracică, cea mai folosită tehnică de diagnostic, furnizează imagini de calitate

înaltă în timp real, evidențiază localizarea anatomică și extensia tumorii, consecințele fiziologice (regurgitarea valvulară, obliterarea cavității) și manifestările asociate (efuziune pericardică, îngroșarea pericardului sau semne de tamponadă). În cazurile analizate de noi, ecografia a pus în evidență disfuncția ventriculului stâng, predominant diastolică (13,8%), și prezența efuziunii pericardice (17,2%). În situația în care ecografia transtoracică oferă imagini suboptimale, ecografia transesofagiană aduce informații suplimentare. Aceasta poate oferi indici de malignitate a leziunii, arătând infiltrarea intramiocardică sau invazia venelor cave [8]. Totuși, sensibilitatea și specificitatea ecocardiografiei este scăzută, în special în tumorile care se infiltrează difuz, reprezentând 12% și, respectiv, 44% [9].

Rezonanța magnetică nucleară sau tomografia computerizată sunt examene imagistice mult mai utile în diagnosticarea modificărilor tumorale. Localizarea și întinderea tumorii pot fi mai bine delimitate prin rezonanță magnetică. Aceasta relevă prezența epanșamentului pericardic și a formațiunilor tumorale pericardice, precum și îngroșarea pericardului [10]. Dificultățile întâmpinate în cazul prezenței epanșamentului pericardic se datorează faptului că, la aproximativ două treimi dintre pacienții cu neoplasm documentat, revărsatul pericardic este produs de cauze non-maligne, de exemplu pericardita secundară iradierii sau infecțiilor oportuniste [11].

Conform *Ghidului ESC pentru diagnosticul și managementul bolilor pericardice*, analiza lichidului pericardic, precum și biopsiile pericardice sunt esențiale pentru a confirma patologia malignă pericardică. Semnele discriminative ale efuziunilor pericardice/pleurale neoplazice sunt nivelele înalte ale markerilor tumorali. Citologia și evaluarea culturilor bacteriene din lichid, evaluarea histologică/imunohistologică a specimenelor bioptice, precum și analiza moleculară (PCR pentru agenții microbieni din lichid și țesut) permit un diagnostic etiologic definitiv în multe cazuri, ceea ce poate defini viitoarea cale terapeutică [10].

În studiul nostru marea majoritate a cazurilor a fost reprezentată de metastazele pericardice și doar într-un singur caz a fost diagnosticată tumoarea primară a pericardului – mezoteliomul malign, ceea ce este în concordanță cu datele din literatura de specialitate [3]. Cu aproximativ 150 de cazuri în studiile publicate și o incidență rezultată de 0,0022%, mezoteliomul pericardic primar (MPP) este extrem de rar [12]. Doar patru cazuri de MPP au fost raportate în literatura engleză în ultimii 30 de ani [13]. Diagnosticul de MPP necesită, în principal, afectarea pericardului sau absența bolii pleurale cu excepția metas-

tazelor limfonodulare. Într-o serie de 120 de cazuri publicate de Nambiar și colab., 75% din diagnosticul de MPP au fost făcute post-mortem, ceea ce indică natura insidioasă a acestei tumori [14].

Absența unui tablou clinic specific induce deseori un diagnostic greșit, iar stabilirea diagnosticului intravital se reușește în aproximativ 25% din cazuri [15]. Astfel, și în studiul nostru diagnosticul de mezoteliom pericardic primar a fost stabilit post-mortem prin examenul imunohistochimic. Pericardiocenteza sau fenestrarea pericardică poate fi efectuată pentru a atenua debutul insuficienței cardiace și se poate face un examen histopatologic din exemplarele obținute în acest mod. Cu toate acestea, este dificil să distingem morfologic mezoteliomul malign de celulele mezoteliiale reactive, iar randamentul de diagnostic antemortem este raportat la doar 20% [16].

Concluzii. În studiul nostru insuficiența cardiacă congestivă a fost cea mai frecventă manifestare a tumorilor primare și metastatice ale pericardului, fiind refractară la tratament și cu evoluție spre deces. Tumorile metastatice ale pericardului au fost diagnosticate în 96,5% de cazuri. Dintre localizările primare au prevalat cancerul glandei mamare și cancerul pulmonar. Diagnosticul intravital al tumorilor pericardiale a fost o provocare datorită variabilității tabloului clinic de insuficiență cardiacă, datelor imagistice nespecifice și extrem de polimorfe. Diagnosticul definitiv necesită o abordare multimodală care include atât studii imagistice, cât și evaluarea histopatologică.

Bibliografie

1. Ponikowski P., Voors A., Anker S., et al. *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.* Eur Heart J 2016; 37 (27): 2129-2200. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>. (accesat 20.01.2019)
2. Braunwald's Heart Disease. *A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 7th edition, edited by Douglas Zipes, Peter Libby, Robert Bonow, Eugene Braunwald: Heart Failure. Volume I, Chapters 19-26, 2005; p.457-652.
3. Chiles C., Woodard P.K., Gutierrez F.R., Link K. M. *Metastatic Involvement of the Heart and Pericardium: CT and MR Imaging.* RadioGraphics 2001; 21:439-449.
4. Lam K.Y., Dickens P., Chan A.C.L. *Tumors of the heart: a 20-year experience with a review of 12,485 consecutive autopsies.* Arch Pathol Lab Med 1993; 117:1027-1031.
5. Fernandes R., Nosib S., Thomson D., et al. *A rare cause of heart failure with preserved ejection fraction: primary pericardial mesothelioma masquerading as pericardial constriction.* BMJ Case Rep. 2014; doi: 10.1136/bcr-2013-203194).
6. Hancock E.W. *Neoplastic pericardial disease.* Cardiol Clin 1990; 8:673-682.
7. Vataman E., Lîsîi D., Manolache G. și al. *Bolile pericardului. Protocol clinic național.* Chișinău, 2016,40 p.
8. Klein A.L., Abbara S., Agler D.A., et al. *American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography.* J Am Soc Echocardiogr 2013; 26: 965-1012.e15.
9. Cosyns B., Plein S., Nihoyanopoulos P. on behalf of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and European Society of Cardiology Working Group (ESC WG) on Myocardial and Pericardial diseases. *European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) position paper: multimodality imaging in pericardial disease.* Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2014; 16: 12-31.
10. Adler Y., Charron Ph., Imazio M., et al. *2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC).* European Heart Journal, 2015; 36: 2921-2964 <https://doi.org/10.1093/eurheartj>.
11. Sardar M.R., Kuntz C., Patel T., et al. *Primary pericardial mesothelioma unique case and literature review.* Tex Heart Inst J 2012; 39: 261-4.
12. Suman S., Schofield P., Large S. *Primary pericardial mesothelioma presenting as pericardial constriction: a case report.* Heart 2004; 90:e4.
13. Muta H., Sugita Y., Ohshima K., et al. *Primary malignant pericardial sarcomatoid mesothelioma: an autopsy report.* Pathol Int 2017; 67(6): 311-315.
14. Nambiar C.A., Tareif H.E., Kishore K.U., et al. *Primary pericardial mesothelioma: One-year event-free survival.* Am Heart J 1992;124:802-3.
15. Eryilmaz S., Sirlak M., Inan M. *Primary pericardial mesothelioma.* Cardiovasc Pathol 2001;10 (3):147-9.
16. Maleszewski J., Bois M., Bois J., et al. *Neoplasia and the Heart. Pathological Review of Effects With Clinical and Radiological Correlation.* Journal of the American College of Cardiology 2018; 72 (2). DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.026.