

Mixomas de aurícula izquierda

Parte II: Hallazgos anatomopatológicos e inmunocitoquímicos en relación a su histogénesis

En homenaje a la Sra. Hermenegilda Pombo de Rodríguez en el 40º aniversario de su fallecimiento (1947-1987)

FERNANDO J. FERRARO*, HUMBERTO O. GUGLIOTTA, DOMINGO SCORDO, RICARDO BEIGELMAN, ALBERTO MOLINOLO, RUBEN STORINO, JOSE MILEI

Hospital Instituto de Cardiología, Fundación Hermenegilda Pombo de Rodríguez, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires

* Para optar a Miembro Adherente de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 2/87. Aceptado: 10/87

Dirección para separatas: Fundación H. Pombo de Rodríguez, Coronel Díaz 2423, (1425) Buenos Aires, Argentina

Con el objetivo de evaluar la histogénesis de los mixomas se analizaron desde el punto de vista anatomopatológico e inmunocitoquímico doce casos de mixomas de aurícula izquierda. Las piezas obtenidas fueron estudiadas macroscópicamente y se seleccionaron a posteriori diferentes muestras para el análisis microscópico con técnicas habituales (hematoxilina-eosina, tricrómico, PAS-Alcian Blue y Gomori) y técnicas inmunocitoquímicas (método peroxidasa-antiperoxidasa). Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que la celularidad de estos tumores varía marcadamente de un área a otra y que existen distintas estirpes celulares con predominio de células mesenquimáticas. La disposición de estas estirpes celulares fue variable (células aisladas, en cordones, agregados celulares sólidos y estructuras "vasculares similares"). El antígeno del Factor VIII, el cual aparece fuertemente positivo en el endotelio normal, estudiado con la técnica peroxidasa-antiperoxidasa, resulta no reactivo en la mayoría de las células mixomatosas. Estos resultados avalarían la hipótesis de que estos tumores derivarían de células troncales mesenquimáticas totipotenciales para la diferenciación divergente en diversas estirpes celulares.

Aunque actualmente no existen dudas acerca del origen neoplásico de los mixomas cardíacos,¹ la célula que lo origina aún se encuentra en discusión. Morales y colaboradores² observaron la presencia de inmunomarcación universal para el antígeno relacionado al Factor VIII (F VIII R:Ag) en el citoplasma de células mixomatosas y concluyeron

que estos tumores eran de origen endotelial (endocardoma). Estos resultados no han podido ser reproducidos por otros autores.³⁻⁵ Ferrans y Roberts,⁶ a través de detallados estudios ultraestructurales, han sugerido que los mixomas cardíacos son derivados de una célula troncal mesenquimática multipotencial con capacidad para la diferenciación celular divergente.

Sobre estas bases se investigó la presencia del F VIII R:Ag, un marcador fenotípico específico de origen endotelial, en 12 casos de mixomas de aurícula izquierda por técnicas inmunocitoquímicas y se correlacionó la inmunoexpresión del marcador con los diferentes patrones morfológicos presentes en los tumores.

MATERIAL Y METODO

Los datos anatómicos y clínicos de los doce pacientes están resumidos en la Tabla 1. Las piezas quirúrgicas fueron pesadas, medidas y fotografiadas tomándose diferentes fragmentos que se fijaron en formol tamponado neutro. Las secciones de parafina fueron teñidas con técnicas de hematoxilina-eosina, tricrómico Verhoff-Van Gieson, PAS-Alcian Blue pH 2,5 y técnica de Gomori para fibras reticulares.

Los estudios inmunocitoquímicos se realizaron por el método peroxidasa-antiperoxidasa (PaP) según Sternberger, usando diluciones del antisuero primario en rangos de 1/50 a 1/100 (DAKO Chemetron Lab. Buenos Aires).⁷ La actividad peroxidasa fue demostrada con 30 mg % de 3,3' diaminobencidina (DAB) en 0,01 % de peróxido de hidró-

Tabla 1
 Tabulación de los 12 casos de mixomas de aurícula izquierda de acuerdo a edad, sexo, síntomas, capacidad funcional según la NYHA, tamaño y peso

Paciente	Edad	Sexo	Síntomas		NYHA	Diámetro (cm)	Peso (g)
			Disnea	Dolor precordial			
1	42	M	+	-	II	3x2x1	15
2	49	M	+	+	III	7x3x4	96
3	30	M	+	-	IV	10x5x4	84
4	35	F	-	-	I	3x3x3	24
5	43	F	+	+	II	15x10x4	86
6	47	F	+	-	III	5x3x2	34
7	49	F	+	-	IV	7x5x1	54
8	42	F	-	-	I	9x6x4,5	173
9	59	F	+	-	III	6x3x1	64
10	65	M	-	-	I	5x4x3	25,5
11	56	M	+	-	II	5,5x3,5x2	30
12	52	F	+	-	III	5,5x4,5x2,5** 6x4x1	65

** Tumor bilobulado.

geno acuoso. La especificidad de los títulos del anticuerpo anti-F VIII R:Ag fue estudiada por enzimo-inmunoensayo siguiendo el método descrito por Less y Perkins.⁸ Las secciones de parafina en algunos casos se dirigieron con 0,01% de pronasa (Sygma) a 37°C por 3 a 5 minutos para determinantes antigénicos enmascarados, teñidos posteriormente para el F VIII R:Ag con el método PaP. Los controles negativos fueron incubados con Tris Buffer, siendo usadas como testigo positivo las estructuras endoteliales del endocardio normal.

RESULTADOS

1) *Hallazgos macroscópicos*: En el examen macroscópico los mixomas de nuestra serie se presentan como masas de consistencia renitente, pálidas, polipoides, generalmente de superficie lisa y conformación redondeada. Todos los tumores presentaron un corto pedículo de implantación con una localización preferencial a nivel del septum atrial, en su parte central. Al corte presentaron un aspecto gelatinoso y blando, con frecuentes áreas de hemorragias distribuidas al azar (Fig. 1).

Los datos de peso y dimensiones se presentan en la Tabla 1, siendo de interés destacar que el diámetro registrado de 15 cm es uno de los mayores informados en la literatura internacional. La correlación anatomoclínica de estos tumores ha sido detallada en un trabajo previo.⁹

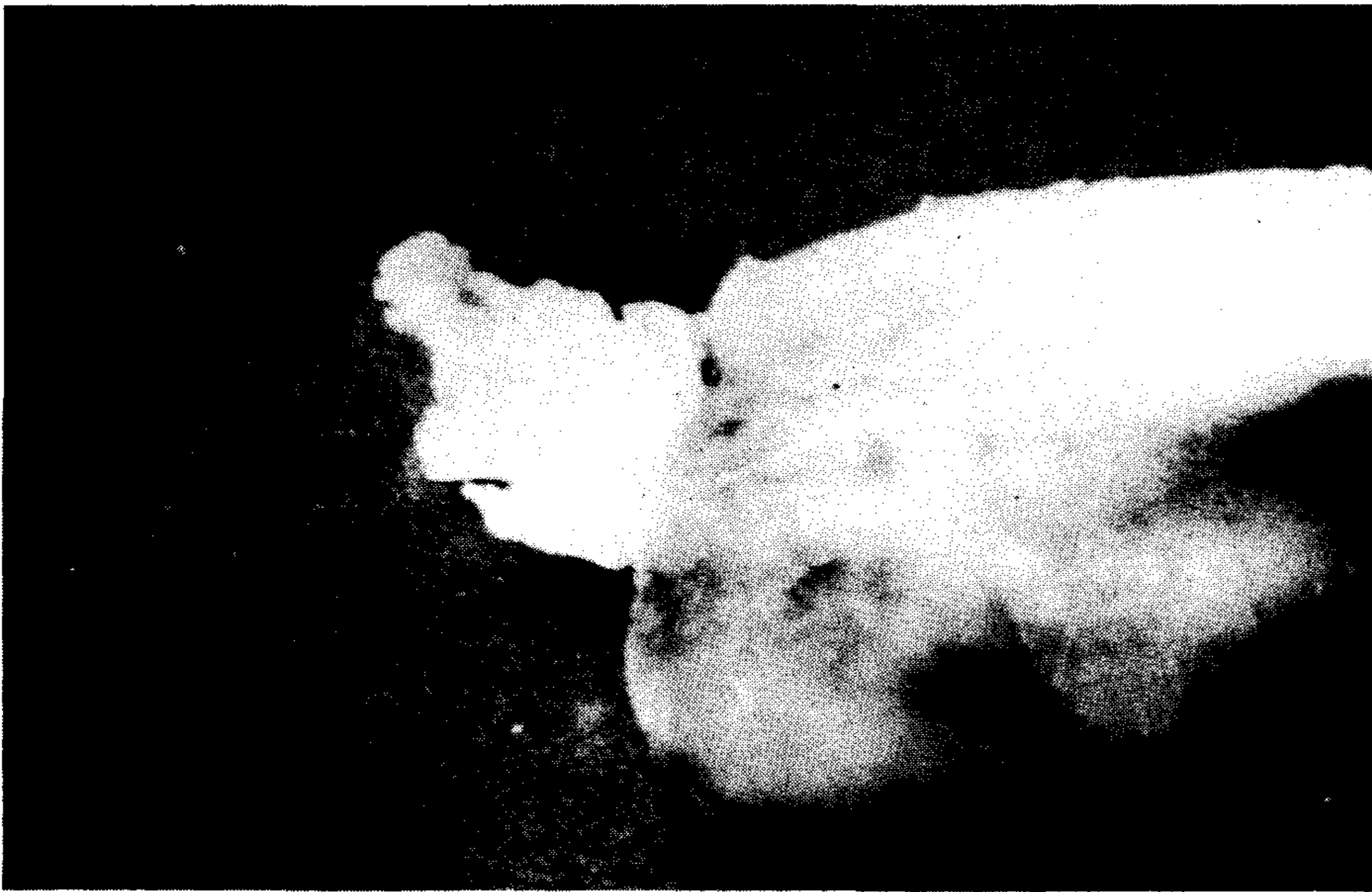
2) *Hallazgos histopatológicos*: El examen histopatológico de los tumores evidencia una marcada heterogeneidad morfológica expresada por la presencia de: a) células aisladas (redondas, poliédricas,

estelares y fusiformes); b) cordones de células redondas o fusiformes; c) agregados celulares sólidos con marcada vacuolización citoplasmática de sus elementos celulares centrales, y d) estructuras concéntricas "vasculares-símiles" limitadas por dos o más hileras de células mixomatosas (Fig. 2). En las áreas de hemorragias se demostraron numerosos depósitos de hemosiderina y siderófagos. Se observaron infiltrados de linfocitos y plasmocitos en disposición perivascular o difusa en la mayor parte de los tumores. No se observaron formaciones foliculares. La población de células tumorales se presenta inmersa en una abundante matriz mixoide rica en contenido de mucopolisacáridos ácidos, tal como fue demostrado por técnicas especiales (PAS-Alcian Blue pH 2,5). De particular interés es observar la transición morfológica desde células mixomatosas aisladas a agregados celulares sólidos y estructuras concéntricas "vasculares-símiles". La tendencia a la diferenciación en estas estructuras concéntricas no fue uniforme para los 12 casos descriptos. En algunos tumores fueron muy numerosos y ocasionales en otros.

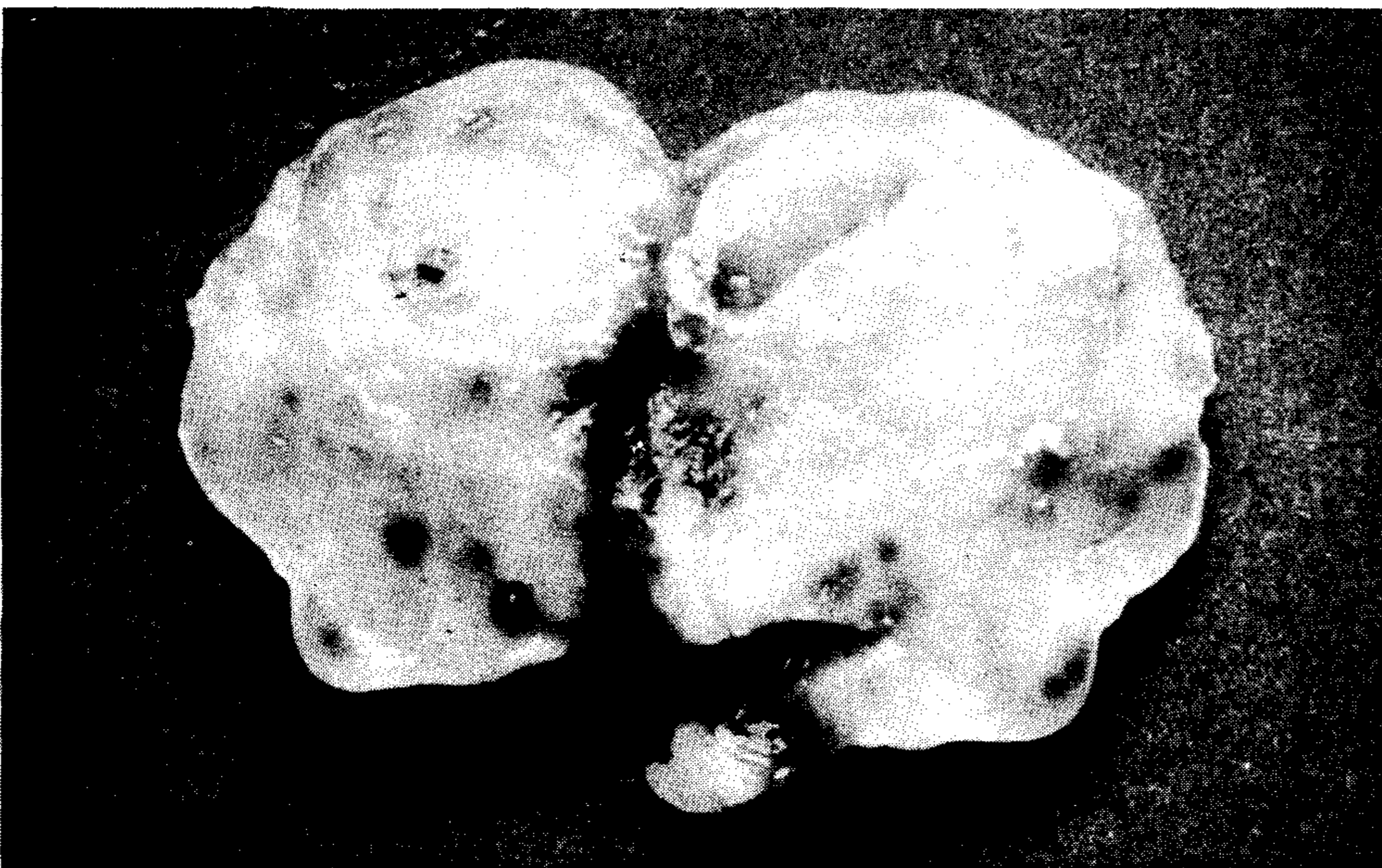
3) *Resultados inmunocitoquímicos*: El F VIII R:Ag fue marcadamente inmunorreactivo en el endotelio superficial normal. Tanto en la mayoría de las estructuras "vasculares-símiles" como en agregados celulares la expresión del marcador fue negativa. En 4/12 casos se observó inmunomarcación de células tumorales aisladas y en escasas células mixomatosas limitantes de estructuras "vasculares-símiles" (Fig. 3). Pese al uso de diferentes concentraciones del primer antisuero, y a



a

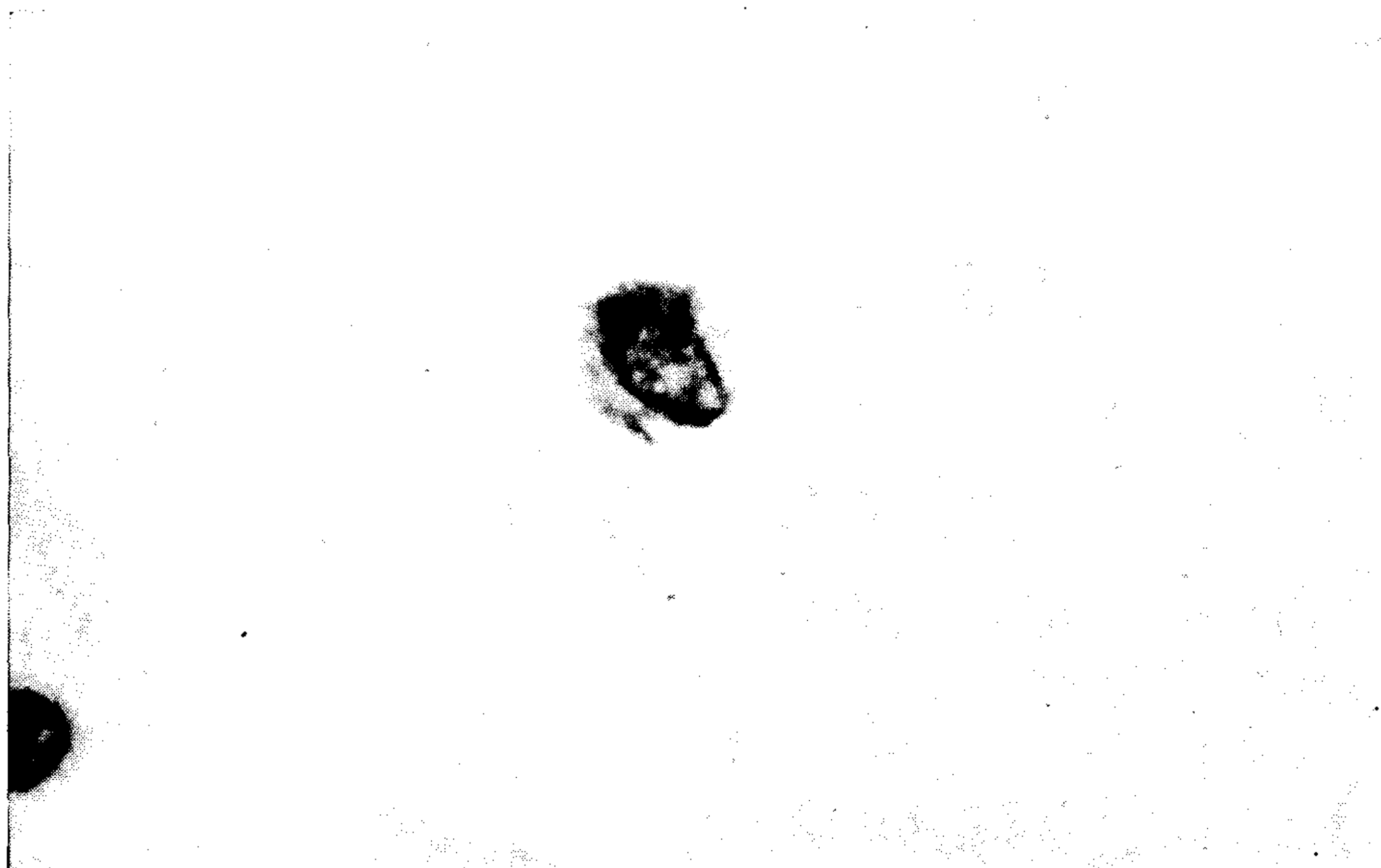


b

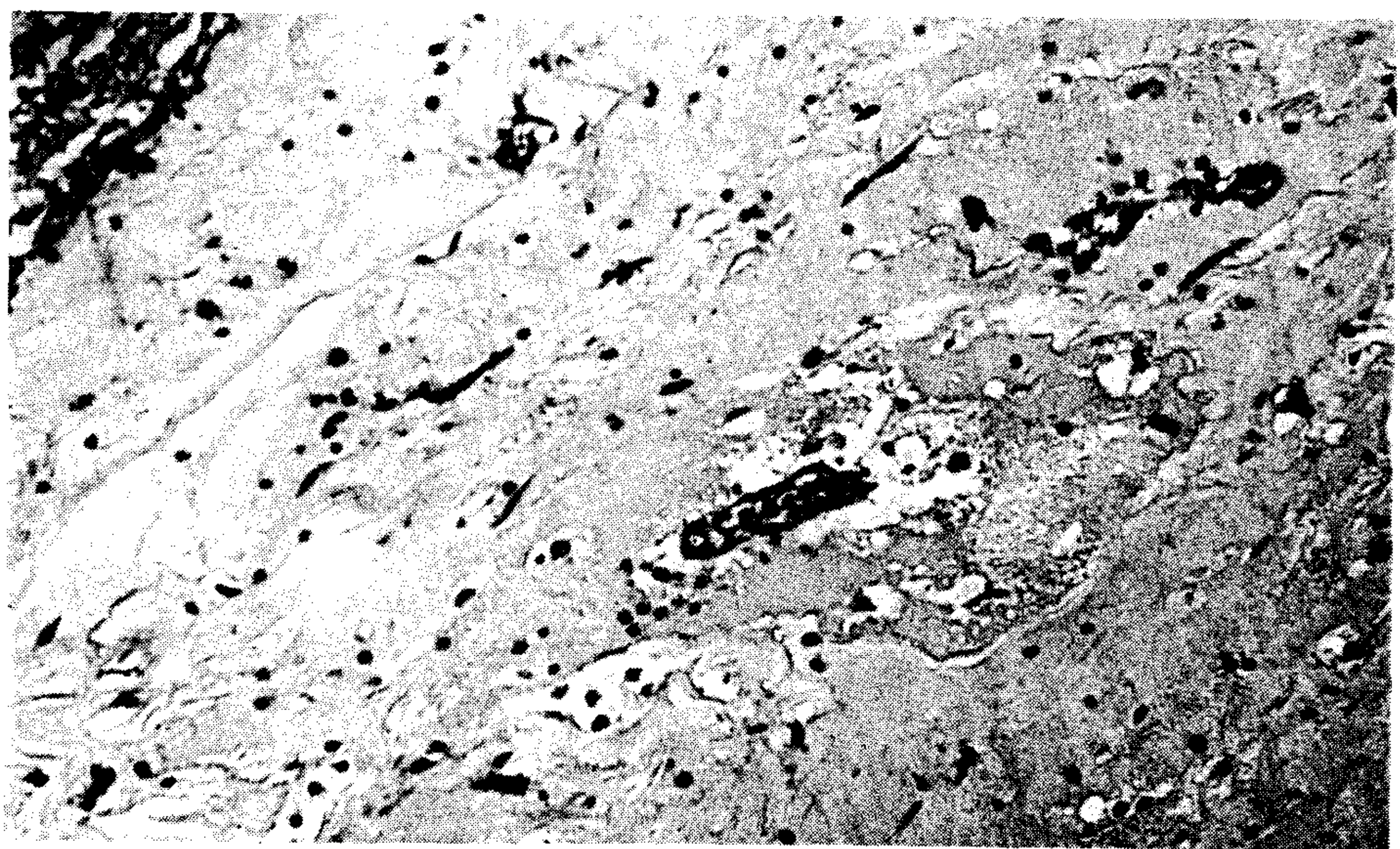


c

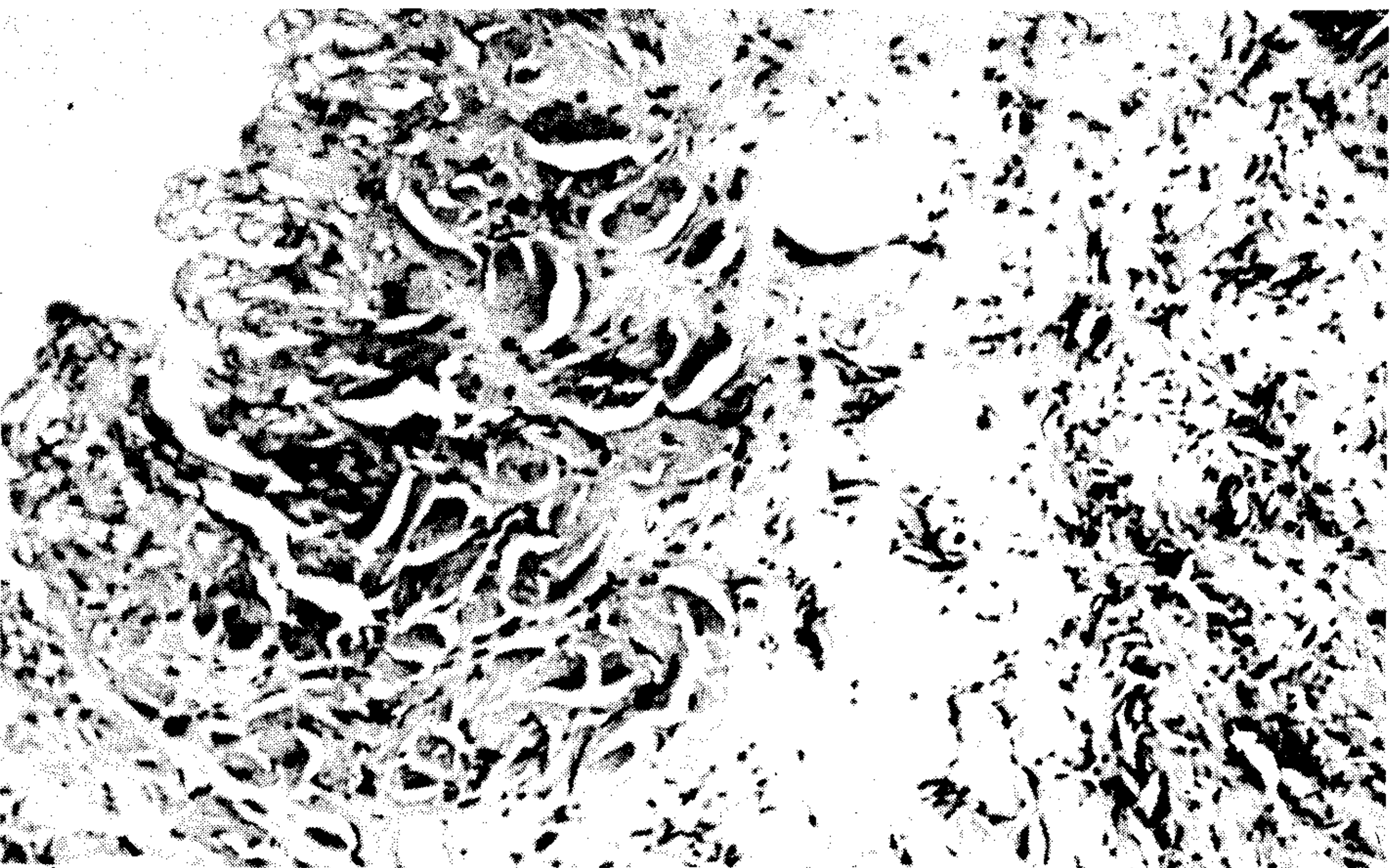
Fig. 1. Mixoma de aurícula izquierda. Macroscopía. a) Los tumores se presentan como masas ovoides, de superficie lisa, resistentes, pálidas, con zonas hemorrágicas externas. b) Pedículo de implantación corto. c) Superficie de corte de aspecto gelatinoso, blando y múltiples focos hemorrágicos intratumorales.



a



b



c

Fig. 2. Mixoma de aurícula izquierda. Histopatología. a) Células mixomatosas aisladas con escaso citoplasma marcadamente eosinófilo, inmersas en una rica matriz mixoide (H-E x 400). b) Borde de implantación con tejido miocárdico remanente. Neovascularización y células mixomatosas aisladas y en disposición cordonada (H-E x 100). c) Matriz mixoide eosinófila con presencia de estructuras concéntricas "vasculares-símiles" y agregados sólidos de células mixomatosas (H-E x 100).

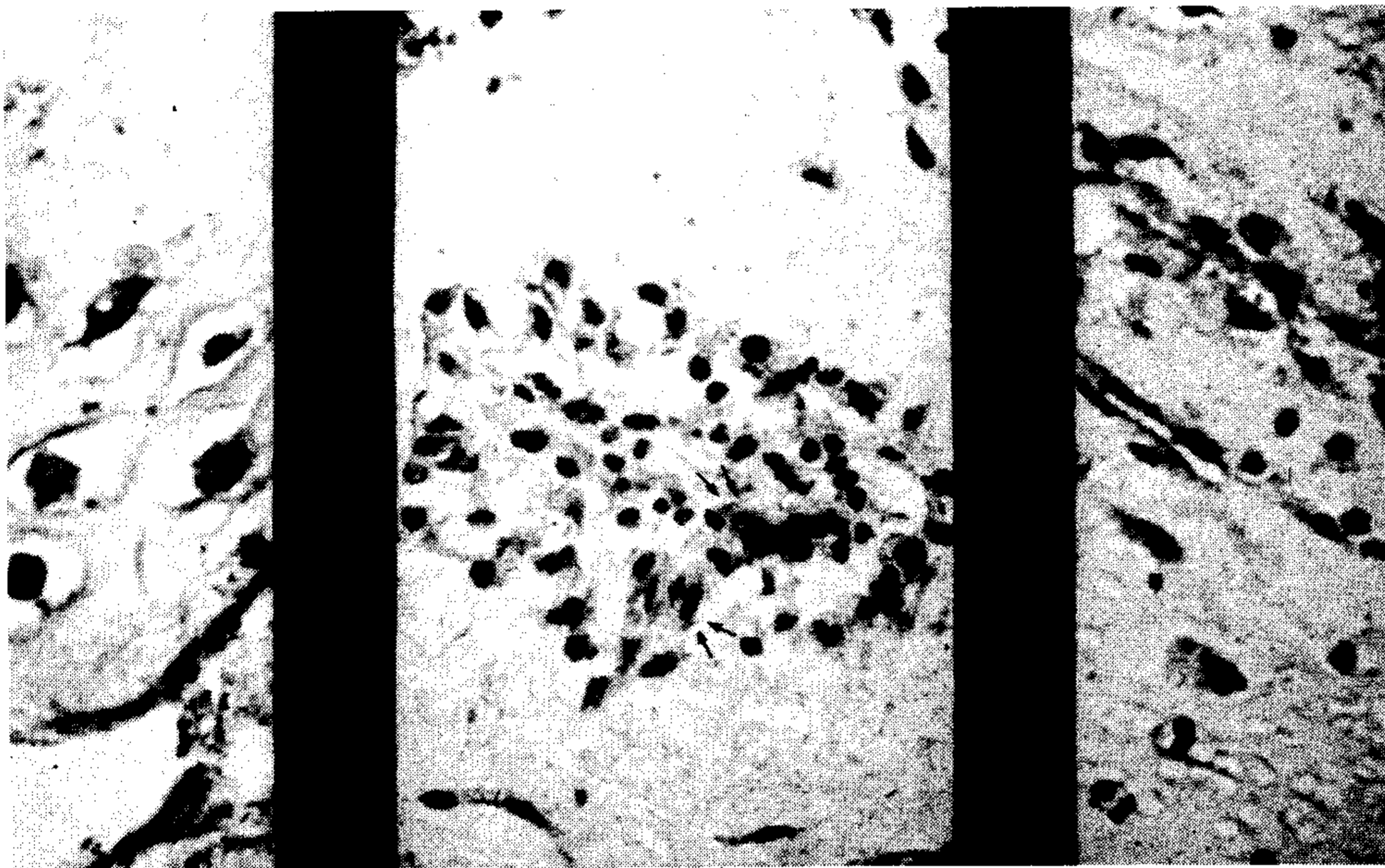


Fig. 3. Mixoma de aurícula izquierda. Método PaP para F VIII R:Ag. Positividad citoplasmática para el F VIII R:Ag en células mixomatosas aisladas y células tumorales limitantes de estructuras "vasculares-símiles" (puntas de flechas).

diferentes tiempos de incubación y digestión enzimática previa, la mayor parte de las células mixomatosas permanecieron no reactivas.

DISCUSION

En el presente estudio puede apreciarse la reconocida heterogeneidad morfológica que exhiben estos tumores, representada por la presencia de células tumorales aisladas, grupos celulares sólidos, estructuras "vasculares-símiles" y zonas de transición estructural entre las mismas.^{6,10,11} Este hecho se correlaciona con numerosas evidencias ultraestructurales e histoquímicas que demuestran una diversidad muy amplia de tipos y patrones celulares.^{3,5,6,12}

El origen celular de estos tumores sigue siendo tema de discusión, en particular por los resultados de Morales y colaboradores,² que demostraron una marcación universal para el F VIII R:Ag en las células mixomatosas, lo que sugiere su origen endotelial. Nuestros resultados, al igual que los de otros autores, no han podido reproducir los mismos, siendo evidente la expresión heterogénea del F VIII R:Ag en las células mixomatosas.

En nuestros casos los resultados coinciden con los de Tanimura y colaboradores,⁵ siendo similares a los de Mc Comb,⁴ quien no presentó evidencias de marcación en células tumorales aisladas.

La caracterización de células mixomatosas con tendencia a la diferenciación endotelial expresada en la formación de estructuras "vasculares-símiles" y la inmunomarcación del F VIII R:Ag en el citoplasma de células mixomatosas, sugiere la posibilidad de que los mixomas cardíacos constituyan

la expresión de la diferenciación divergente de una célula troncal mesenquimática pluripotencial, tal como lo han sugerido Ferrans y Roberts⁶ a través de los estudios ultraestructurales. Esta hipótesis, junto a la evidencia de la posible topografía de las células troncales mesenquimáticas pluripotenciales en el espesor del endocardio mural del septum interauricular,^{6,13,14} la localización más frecuente de los mixomas cardíacos, presenta interés terapéutico, ya que la extirpación del mismo ha permitido disminuir el riesgo de recurrencias tumorales.^{15,16}

En conclusión, nuestros datos permiten caracterizar la presencia de una subpoblación celular F VIII R:Ag⁺ en los mixomas cardíacos, lo que representa una evidencia indirecta de la posible heterogeneidad celular intratumoral producto de la diferenciación divergente de una célula troncal mesenquimática totipotencial.

SUMMARY

The goal of this paper was to obtain information about the histogenesis of left atrial myxomas. The presence of Factor VIII related antigen was investigated in 12 cases by means of the immunoperoxidase PaP (peroxidase-antiperoxidase) method in order to study their cellular origin. Paraffin sections of each tumor were processed for light microscopy and immunoperoxidase PaP technique, as described by Sternberger. A specific anti-F VIII related antigen was used throughout the study. The cellularity of the tumor varied markedly from one

area to another, showing different types of cellular arrangement. Myxoma cells were embedded in an abundant matrix containing acid mucopolisaccharides. Some of the tumors showed a huge number of vascular-like structures. F VIII related antigen was strongly reactive in normal endothelium and negative in most vascular-like structures and groups of myxomas cells. Despite the use of different antiserum concentrations, different incubation times and enzymatic digestion, neoplastics cells and related vascular-like structures remained unreactive. This fact points out that there is still not enough evidence to support the view that myxomas are derived from the endothelium or that they simply differentiate into endothelial cells and derived structures. Also, these results may support the hypothesis that these tumors may derive from multipotential mesenchymal cells, capable of being differentiated into several types of tumors cells.

BIBLIOGRAFIA

1. Fischer ER, Hellstrom HR: Evidence in support of the neoplastic nature of cardiac myxoma. *Am Heart J* 60: 630-640, 1960.
2. Morales AR, Nadji M, Castro A, Fine G: Cardiac myxoma (endocardioma). An immunocytochemical assessment of histogenesis. *Human Pathol* 4: 111-115, 1973.
3. Molinolo AA, Milei J, Meiss R, Storino R: Mixomas auriculares izquierdos. Estudio histopatológico e inmunohistoquímico. *Medicina (Buenos Aires)* 43: 875, 1983.
4. Mc Comb RD: Heterogeneous expression of Factor VIII/von Willebrand factor by cardiac myxomas cells. *Am J Surg Pathol* 8: 539-544, 1984.
5. Tanimura A, Kinoshita T, Nagayama K, Kosuga K: Cardiac myxoma: light, electron microscopic and immunocytochemical assessment of histogenesis. *Gan No Rinsho* 29: 325, 1983.
6. Ferrans VJ, Roberts WC: Structural features of cardiac myxomas. Histology, histochemistry and electron microscopy. *Human Pathol* 4: 111-145, 1973.
7. Mc Comb RD, Jones TR, Pizzo SV, Bigner DD: Specificity and sensitivity of immunohistochemical detection of factor VIII/von Willebrand factor antigen in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *J Histochem Cytochem* 30: 371-377, 1982.
8. Less PM, Perkins HA: A simple enzyme-immunoassay (EIA) test for factor VIII-related antigen. *Thromb Haemost* 42: 848-854, 1979.
9. Gugliotta HO, Ferraro FJ, Sordo D, Storino RA, Milei J: Mixomas de aurícula izquierda. Hallazgos clínicos y quirúrgicos. VII Jornadas Rioplatenses de Cardiología, Buenos Aires, Argentina, 1/12/86.
10. Chopra P, Sharma VK: Left atrial myxoma. A morfologic and histogenetic study. *Jpn Heart J* 22: 353-361, 1980.
11. Mc Callister HA, Fenoglio JJ: Tumors of the Cardiovascular System, Fascicle 15, Second series, Atlas of Tumor Pathology, pp 5-20. Armed Forces Institute of Pathology, USA, Washington DC, 1978.
12. Feldman PS, Horvath E, Kovacs K: An ultrastructural study of seven cardiac myxomas. *Cancer* 40: 2216-2232, 1977.
13. Lannigan RA, Zaki SA: Ultrastructure of the normal endocardium. *Brit Heart J* 28: 785-795, 1966.
14. Ferrans V, Thiedemann KU: Ultrastructure of the normal heart. Mural endocardium. In: Silver MD (ed): Cardiovascular Pathology, Vol I, pp 66-69. Churchill Livingstone, New York, 1983.
15. Mc Carthy PM, Phieler JM, Schaff HV, Pluth JR, Orzulak TA, Vidaillet HJ, Carney JD: The significance of multiple, recurrent and "complex" cardiac myxomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91: 389-396, 1986.
16. Kabbani SS, Cooley DA: Atrial myxoma. Surgical considerations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 65: 731-737, 1973.