

MIXOMA: PERCHÉ MAHAIM LO CHIAMA “POLIPO DEL CUORE”

G. Thiene, C. Basso, M. Valente

**Dipartimento di Scienze Medico-Diagnostiche e Terapie Speciali,
Patologia Cardiovascolare, Università degli Studi di Padova.**

La figura di Ivan Mahaim (Fig. 1) ci ha sempre incuriosito, sin dall'inizio dell'attività in Patologia Cardiovascolare negli anni '70 all'Università di Padova. Per noi era e rimane un mito, l'essenza del cardiopatologo che possedeva una cultura universale e che era in grado di dare un'interpretazione fisiopatologica ai substrati anatomopatologici delle cardiopatie.

Nato in Belgio, a Liegi, il 25 Giugno 1897, era stato educato agli studi



Fig. 1. Foto di Ivan Mahaim.

classici a Losanna, dove cominciò a studiare Medicina nel 1918 e conseguì la laurea nel 1925. La sua carriera di medico ebbe inizio all'Hôpital Cantonal e al Policlinico di Losanna, con frequentazione dell'Istituto di Anatomia Patologica. Fu discepolo, a Vienna nel 1926, di Wenckeback, famoso per i suoi studi sul tessuto di conduzione, e a Parigi nel 1927 del Professor Clerc. Nel 1931 conseguì la Libera Docenza in Cardiologia, ma solo nel 1955 fu nominato Professore Associato di Cardiologia. Sin dall'inizio della sua attività di ricercatore lavorò molto nel campo dell'istologia patologica, ma non conseguì mai il titolo di patologo. Era infatti un cardiologo che, accanto alla sua attività clinica, coltivava l'istopatologia, la sua vera passione. Scrisse oltre 100 articoli, tutti pubblicati nelle riviste più importanti del tempo, in gran parte consacrate allo studio del tessuto di conduzione atrioventricolare.

Già nel 1931 aveva pubblicato una monografia fondamentale dal titolo "Les Maladies Organiques du Faisceau de His-Tawara", che rimarrà per anni un importante punto di riferimento in letteratura. Nel 1937 descrisse le connessioni fra branca sinistra e miocardio ordinario del setto interventricolare, che andranno alla storia con l'eponimo di "fibre di Mahaim", le quali, a differenza dei fascicoli di Kent della preeccitazione ventricolare nella sindrome di Wolff-Parkinson-White, sono costituite da tessuto miocardico specializzato. Queste osservazioni ebbero grande risonanza, ponendo le basi strutturali per le successive scoperte di elettrofisiologia sull'anomala conduzione atrioventricolare.

Nel 1945 pubblica l'opera fondamentale "Les Tumeurs et les Polypes du Coeur: Etude anatomo-clinique", con una dettagliata revisione di più di 400 casi della letteratura ¹ (Fig. 2).

Ha consacrato gli ultimi dieci anni della sua vita a studi di musicologia,

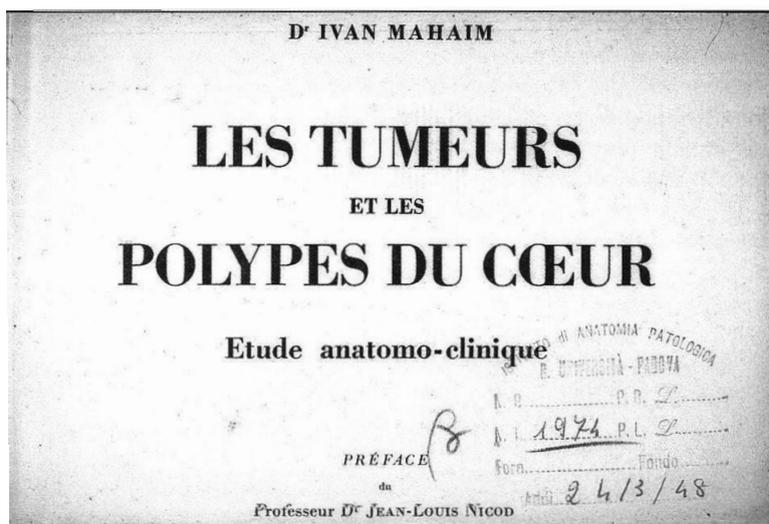


Fig. 2. Frontespizio del famoso libro di Ivan Mahaim sui tumori del cuore, pubblicato nel 1945.

dai quali è nata un'opera monumentale "Beethoven, Naissance et Renaissance des derniers Quatuors" (1964), in cui ha dimostrato di essere un fine analista anche nell'arte, a riprova della sua grandissima personalità.

Morì a Losanna il 3 Dicembre 1965.

Nel 1987 uno degli autori (GT) ricevette l'incarico dall'allora Direttore del Giornale Italiano di Cardiologia, Professor Eligio Piccolo, di scrivere una recensione sulla monografia di Mahaim sui tumori del cuore, nell'ambito di una rubrica di Storia della Medicina ². Per documentarsi, aveva scritto al figlio, Dr. Charles Mahaim, chiedendogli il permesso di riprodurre alcune foto della sua monografia e di chiarire se il padre fosse stato Cardiologo o Anatomico-Patologo.

Così gentilmente rispondeva:

Mon cher Confrère,

J'ai bien reçu votre lettre du 30 janvier 1987 et je puis vous préciser ceci, mon père a eu une formation de médecine interne et cardiologie et il était Professeur associé de cardiologie. Il a débuté sa carrière en travaillant beaucoup en histologie pathologique, mais n'avait pas de titre de pathologue dans le cadre de l'université. En fait, c'était un cardiologue qui a beaucoup étudié de coupes histologiques à côté de son activité de cardiologue. Cette activité d'histo-pathologie était sa passion dans le début de sa carrière.

Veillez croire, mon cher Confrère, à mes sentiments les meilleurs.

Dr Ch. Mahaim

Quindi il dubbio era chiarito: Ivan Mahaim era stato un cardiopatologo, professionalmente cardiologo ma con interesse di ricerca in anatomia patologica.

Ma torniamo alla sua monografia sui tumori del cuore, antesignana dei successivi sviluppi della cardiocirurgia.

Scritta in lingua francese e pubblicata a nome dall'Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Losanna, rappresenta un capolavoro di assoluta precisione e ammirevole meticolosità con le sue 568 pagine, 1288 voci bibliografiche, 67 illustrazioni e una decina di tabelle ¹.

Nella quiete dell'Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Losanna, risparmiato dalla seconda guerra mondiale per la neutralità della Svizzera, il cardiopatologo Mahaim fu in grado di scrivere un libro straordinario, frutto di osservazioni personali e revisione della letteratura, che ha rappresentato una pietra miliare in tema di oncologia del cuore e sul quale si sono formate generazioni di cardiologi.

Da Mahaim abbiamo imparato che il mixoma cardiaco (che lui chiamava "polipo del cuore") (Fig. 3) può avere una presentazione clinica sotto forma di sincope o dispnea per ostruzione dell'ostio valvolare ("stenosi mitralica funzionale"), di occlusioni arteriose periferiche per embolia, o può essere del tutto silenzioso ("les polypes silencieux"). Erano tutte osservazioni post mortem, ma Mahaim era ottimista sulle prospettive della Medicina. Nel parlare di una possibile terapia chirurgica, affermava "...L'asportazione chirurgica del polipo atriale si scontra a prima vista contro difficoltà che sembrano insormontabili. Questa prima impressione non ci deve tuttavia fermare. In tutti i campi della scienza, con i progressi della tecnica, l'impossibile non è che un momento nella evoluzione dei nostri mezzi di azione. Come ha ben definito Mummery, in

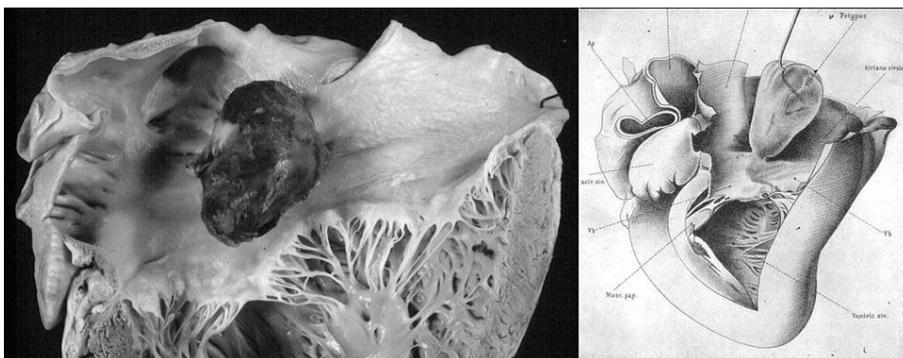


Fig. 3. Uomo di 45 anni, deceduto nel 1979 dopo ripetuti episodi embolici periferici. All'autopsia viene riscontrato un mixoma dell'atrio sinistro ("polipo") con superficie spalmata di trombo (A). L'esame degli emboli periferici, eseguito in vita, aveva dato un riscontro falsamente negativo. Si osservi la stretta somiglianza con il disegno di un mixoma dell'atrio sinistro illustrato nel libro di Mahaim come "polipo" peduncolato, causa di stenosi mitralica "funzionale" (B).

tema di alpinismo, la vetta inaccessibile diviene un percorso facile per signore". E si avventura in alcune proposte tecniche. Dal momento che l'asportazione del "polipo" dall'atrio sinistro attraverso l'auricola sinistra risulta pressoché impossibile a cuore battente, per le dimensioni della massa e il suo attacco al setto interatriale, propone di legare l'arteria polmonare, per impedire il deflusso venoso dalle vene polmonari e consentire un accesso diretto al corpo dell'atrio sinistro, drenando il sangue dall'apice ventricolare destro all'apice ventricolare sinistro per assicurare la perfusione sistemica sempre a cuore battente, una tecnica di "by-pass temporaneo" della circolazione polmonare, giusto in tempo per asportare il polipo.

Prichard, nel 1951, aveva manifestato invece un atteggiamento più pessimista ("...del trattamento chirurgico di queste neoplasie non si è mai sentito parlare...")³. Ebbene, in quello stesso 1951 Goldberg et al fecero la prima diagnosi in vivo di mixoma cardiaco mediante angiografia⁴ e solo qualche anno dopo, nel 1954, Crafoord effettuò con successo la prima resezione chirurgica del mixoma atriale sinistro a cuore aperto in circolazione extracorporea⁵. Nacque così l'era della "surgical pathology" dei tumori del cuore, con il patologo chiamato a diagnosticare in vivo la natura di masse cardiache asportate chirurgicamente.

Ma l'epoca dei tumori cardiaci, causa di morte e studiati all'autopsia, non era ancora conclusa, per la mancanza di tecniche di immagine non invasive, in grado di diagnosticare rapidamente una massa intracavitaria da inviare tempestivamente al cardiocirurgo per un intervento salvavita.

Lo spartiacque nella storia della medicina nella diagnosi e trattamento dei tumori cardiaci data attorno al 1980, con l'introduzione e applicazione sistematica del "cardiac imaging" non invasivo, ovvero l'ecocardiografia mono- e bidimensionale (Fig. 4). Con la successiva introduzione della tomografia assiale computerizzata e della risonanza magnetica, le potenzialità diagnostiche del cardiac imaging non invasivo si sono ulteriormente rafforzate.

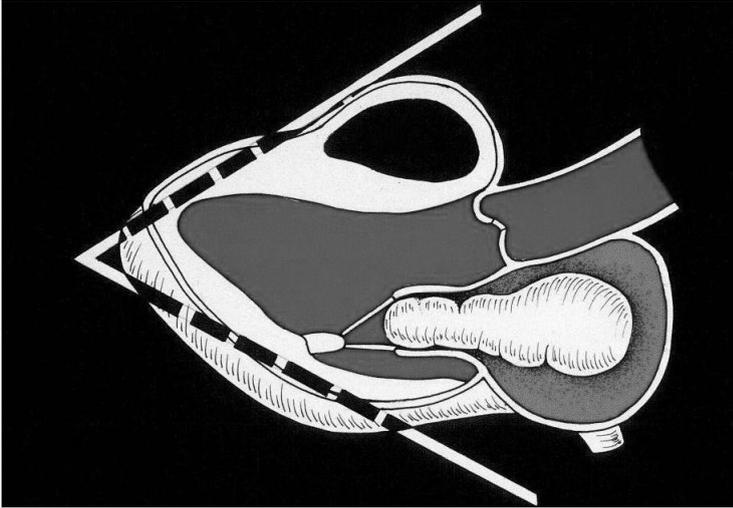


Fig. 4. Rappresentazione schematica di mixoma atriale sinistro visibile all'eco in sezione parasternale lungo-assiale.

Sicché l'interesse del patologo, prima prevalentemente speculativo (mixoma= trombo o neoplasia?), si è spostato via via nella diagnostica di istotipo e malignità, nella distinzione fra forme maligne primitive e secondarie, nella diagnosi differenziale con masse non neoplastiche. L'impiego dell'immunostochimica per la caratterizzazione dei vari markers antigenici, con anticorpi mono- o policlonali, ha contribuito grandemente a fare chiarezza, specie nel campo delle forme sarcomatose, ove la cellula neoplastica originaria può essere endoteliale, fibrocitaria, miocitaria, muscolare liscia o adiposa ⁶.

Raccontiamo alcune esperienze personali, che sono emblematiche di questa evoluzione storica ^{7,8}.

Nel 1976, in esclusiva era angiografica, un paziente di 61 anni morì durante l'effettuazione dello studio angiografico al quale era stato avviato per un edema polmonare acuto ed embolie periferiche. La necessità di attendere l'esito dell'esame angiografico, per l'indicazione chirurgica, fu fatale. Un gigantesco mixoma atriale sinistro a grappolo si era incuneato attraverso la mitrale, impegnandosi come un'ernia e causando l'obliterazione dell'orifizio (Fig. 5).

Un adulto di 45 anni nel 1979 ebbe un'improvvisa ischemia all'arto inferiore sinistro. Un Fogarty estrasse un embolo, che all'esame istologico si rivelò di natura trombotica. Due giorni dopo si registrò una tempesta embolica, questa volta anche cerebrale, con esito fatale. L'esame autoptico rivelò la presenza di mixoma atriale sinistro liscio, ricoperto da trombo, fonte degli emboli trombotici (Fig. 3). Da allora abbiamo imparato a non fidarci dell'esame istologico per stabilire l'esatta natura di un embolo e la fonte emboligena. Un ecocardiogramma avrebbe facilmente consentito la diagnosi al primo episodio embolico e risparmiato la vita al paziente con un pronto intervento cardiocirurgico.

Nel 1978 un giovane di 15 anni aveva accusato un dolore di petto con movimento enzimatico e sopraslivellamento del tratto ST. Venne posta diagnosi di

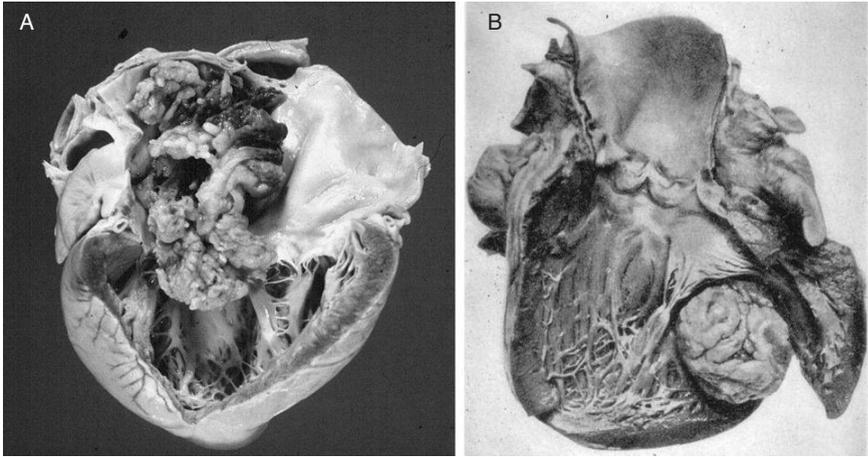


Fig. 5. Uomo di 61 anni deceduto nel 1976 per edema polmonare acuto, per un gigantesco mixoma atriale sinistro a grappolo impegnato nell'orifizio mitralico (A). Si osservi l'immagine di un caso simile dal libro di Mahaim (osservazione di Ferrari E, Sui tumori poliposi dell'endocardio atriale, Arch Sc Mediche 1941;72:75) (B).

miocardite, increduli, per la giovane età, di un'origine ischemica del fenomeno. Dimesso dopo 20 giorni di degenza, ebbe un fatale ictus cerebrale. L'autopsia rivelò un mixoma biatriale (Fig. 6) con embolie mixomatose cerebrale e coronarica destra, causa quest'ultima del precedente infarto miocardico. È chiaro che l'impiego di una ecocardiografia avrebbe potuto non solo porre una diagnosi corretta, ma inviare il paziente al cardiocirurgo per una pronta resezione, prevenendo il secondo episodio embolico, risultato fatale.

Nel 1979 un uomo di 43 anni, fratello di un famoso chirurgo universitario, avvertì malesseri diffusi con artralgie agli arti inferiori. Il fratello lo rassicurò, dicendo che si trattava di affaticamento. Il paziente, non fidandosi, si rivolse ad una chiromante che, massaggiata le gambe, affermò che il suo male veniva da lontano, ovvero dal cuore. Alcuni giorni dopo, il soggetto ebbe un'improvvisa ischemia ad entrambi gli arti inferiori e un'arteriografia scoprì che l'aorta addominale sottorenale era occlusa. Operato d'urgenza, il chirurgo vascolare estrasse dal carrefour aortico un grosso embolo bianco-grigiastro, di consistenza gelatinosa, che l'esame biotico rivelò essere materiale mixomatoso. Venne eseguita subito un'angiocardiografia, che nella levofase mostrò una massa in atrio sinistro. All'intervento il cardiocirurgo estrasse dall'atrio sinistro un mixoma villosa di cospicue dimensioni.

Ma anche alcuni aneddoti della successiva era ecocardiografica sono eloquenti.

Un bambino di cinque anni ebbe un ictus con emiplegia. L'eco rivelò una massa atriale sinistra, prontamente resecata chirurgicamente e rivelatasi essere un mixoma villosa estremamente gelatinosa e friabile. Il bambino riprese bene le funzioni neurologiche e attualmente è tornato alla normalità. Da quell'epoca viene di regola effettuato un eco a tutti i soggetti, anche pediatrici, con sintomi neurologici, per escludere una possibile embolia dal cuore.

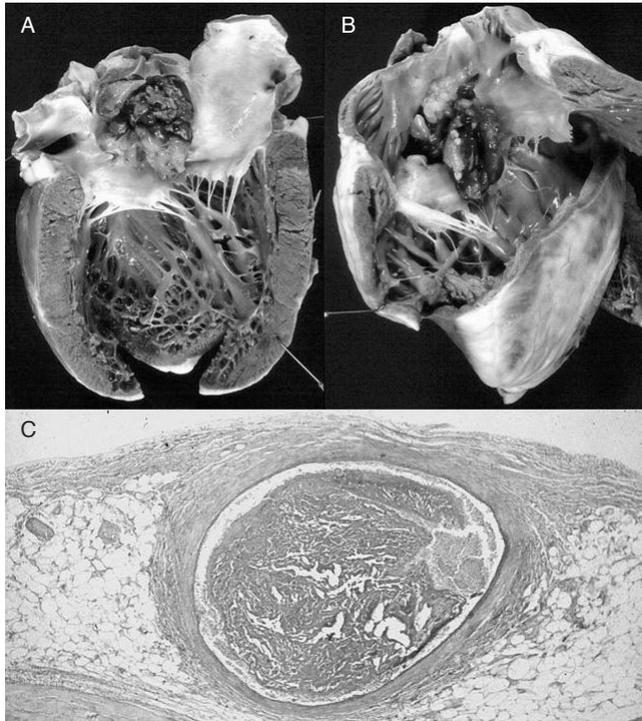


Fig. 6. Giovane maschio di 15 anni, deceduto per embolia cerebrale dopo episodio interpretato come “miocardite”. Mixoma atriale sinistro villosa (A). Mixoma atriale destro villosa, ricoperto di trombi (B). Occlusione embolica dell’arteria coronaria destra da tessuto mixoide (Alcian PAS) (C).

Una donna di 47 anni, devota a S. Antonio, con malessere diffuso e artralgie, si recò alla Basilica del Santo di Padova e, genuflettendosi, ebbe un attacco sincopale. Portata immediatamente in Unità Coronarica, un eco visualizzò un “polipo” incuneato nella mitrale (la cosiddetta stenosi mitralica funzionale di Mahaim). Operata d’urgenza, è salva: la Scuola Medica Patavina si allea al Santo nelle sue capacità taumaturgiche.

Dopo l’avvio dell’imaging non invasivo con ecocardiografia e l’inizio della “surgical pathology”, a Padova non abbiamo più visto decessi per mixoma cardiaco in storia naturale. Le rare osservazioni autoptiche di mixoma sono state incidentali, con tumori di piccole dimensioni non sintomatici o in trasformazione calcifica, condizione per la quale abbiamo coniato il termine di litomixoma⁹ (cosiddetto polipo silenzioso di Mahaim).

La facile disponibilità di indagini ecocardiografiche ha dato luogo alla scoperta casuale di piccoli tumori benigni endocavitari asintomatici, in particolare i fibroelastomi o papillomi. Se localizzati nel settore sinistro, l’indicazione chirurgica viene posta in ogni caso per la prevenzione di possibili fenomeni embolici. Se situati nel settore destro, l’indicazione è discutibile.

Un problema diverso viene posto dalle neoplasie maligne.

La diagnosi differenziale fra queste ultime e il mixoma si pone per le for-

me endocardiche. Tumori cardiaci maligni (sarcomi di vario istotipo), a crescita endocavitaria, possono somigliare in tutto e per tutto al mixoma atriale e solo l'esame istologico ne può accertare la malignità biologica, per avviare quindi una chemioterapia adiuvante (Fig. 7).

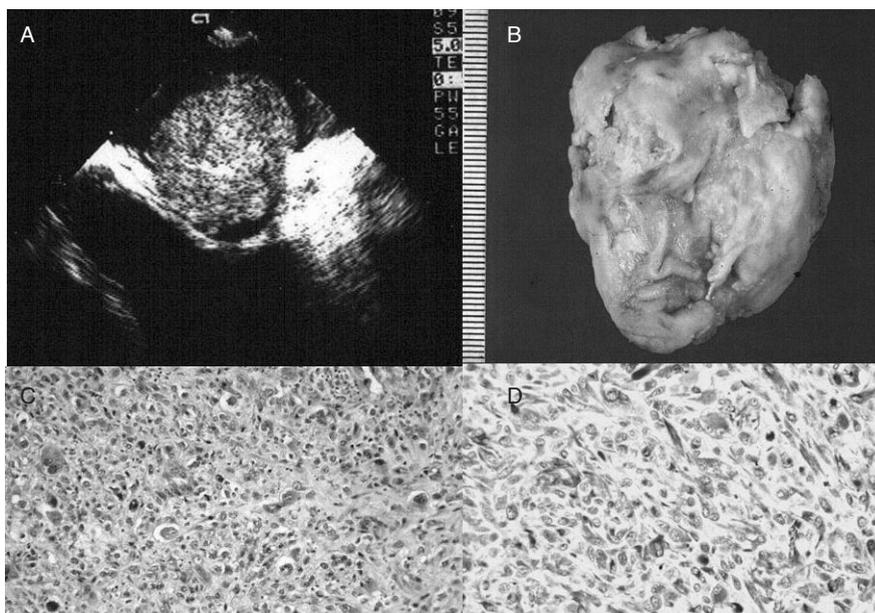


Fig. 7. Fibroistiocitoma maligno dell'atrio sinistro in un uomo di 68 anni con febbre e rialzo degli indici di flogosi. A) Ecocardiografia transesofagea: si noti una massa rotondeggiante a crescita endocavitaria nell'atrio sinistro simile ad un mixoma. B) Aspetto macroscopico che mostra la superficie rugosa della massa resecata chirurgicamente. C) All'esame istologico sono visibili cellule di forma bizzarra, con polimorfismi nucleari e talora cellule giganti, commiste a cellule fusate, e con elevata attività mitotica (ematossilina-eosina). D) Positività delle cellule alla colorazione immunohistochimica per la vimentina.

Tumori benigni endocardici, di varie dimensioni, possono pure far pensare di primo acchito ad un mixoma. L'esame istologico ne può svelare una natura neoplastica diversa: fibroelastoma, lipoma, emangioma, cisti ematica. Non ultimo, l'istologia può evidenziare che la massa endocavitaria corrisponde ad un trombo o ad una vegetazione settica.

Nell'intervallo di trentacinque anni (1970-2004) sono stati studiati presso l'Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Padova 210 tumori primitivi del cuore e del pericardio, di cui 187 benigni (89%) e 23 maligni (11%) (Tabella I) ⁸.

Fra le 187 neoplasie benigne (168 biottiche e 19 autottiche) 132 erano mixomi. I mixomi nella nostra esperienza hanno rappresentato il 63% di tutti i tumori del cuore studiati e il 71% delle forme benigne.

Per quanto riguarda le caratteristiche demografiche dei mixomi, il 62%

Tabella I - Tumori primitivi del cuore e del pericardio - Istituto di Anatomia Patologica, Università degli Studi di Padova (1970-2004): totale n. 210 casi

| Benigni | A | B | T | Maligni | A | B | T |
|-------------------------|----|-----|-----|-------------------------|---|----|----|
| Mixoma | 11 | 121 | 132 | Leiomiomasarcoma | - | 4 | 4 |
| Fibroelastoma papillare | 4 | 13 | 17 | Fibroistiocitoma | 1 | 3 | 4 |
| Cisti pericardica | - | 8 | 8 | Sarcoma indifferenziato | - | 3 | 3 |
| Fibroma | - | 6 | 6 | Angiosarcoma | - | 3 | 3 |
| Emangioma | 1 | 7 | 8 | Mesotelioma | 1 | 3 | 4 |
| Teratoma | - | 4 | 4 | Linfoma | 1 | 1 | 2 |
| Rabdomioma | - | 4 | 4 | Fibrosarcoma | - | 1 | 1 |
| Lipoma | 2 | 2 | 4 | Rabdomiosarcoma | 1 | - | 1 |
| Cisti ematiche | - | 2 | 2 | Schwannoma | - | 1 | 1 |
| Tawarioma | 1 | 1 | 2 | | | | |
| | 19 | 168 | 187 | | 4 | 19 | 23 |

A=autoptici; B=biopatici; T=totali

appartenevano a femmine, e il 38% a maschi, di età variabile tra 2 e 85 anni (media 52.5 ± 16.17 , mediana 55 anni). L'istogramma della figura 8, che riporta la distribuzione per decenni d'età, mostra un picco di incidenza fra i 50 e 60 anni: solo 9 casi (7%) sono stati osservati in età pediatrica (<18 anni).

La sede era l'atrio sinistro in 107 casi (80%), l'atrio destro in 22 (17%), il ventricolo destro in 2 (2%) e il ventricolo sinistro in 1 (1%) (Fig. 9).

Il peso variava da 2 a 125 gr (media 38 ± 24 gr) e la superficie era liscia nel 65% e villosa nel 35%.

Per quanto concerne la presentazione clinica del mixoma, segni e sintomi di ostruzione erano presenti nel 60% ed embolici nel 16% dei casi, mentre ben il 24% dei pazienti non aveva presentato alcun sintomo ("mixomi silenziosi"), costituendo un reperto occasionale all'eco o più raramente all'autopsia, come

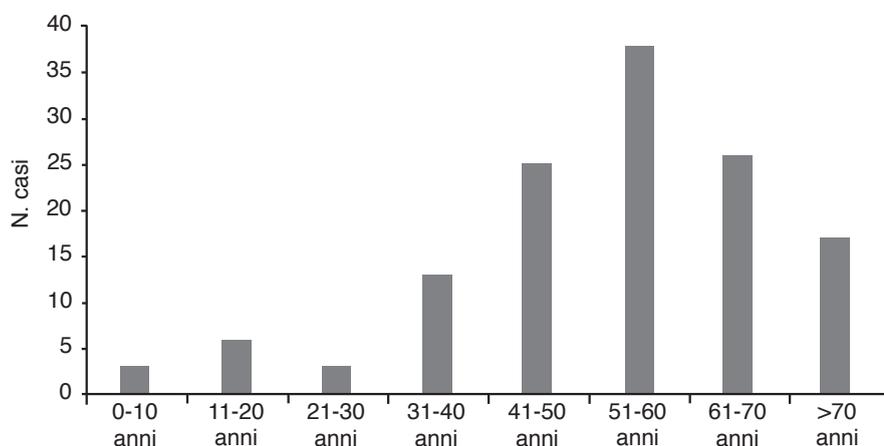


Fig. 8. Mixoma cardiaco, Università degli Studi di Padova (1970-2004): 132 casi. Distribuzione per decenni di età.

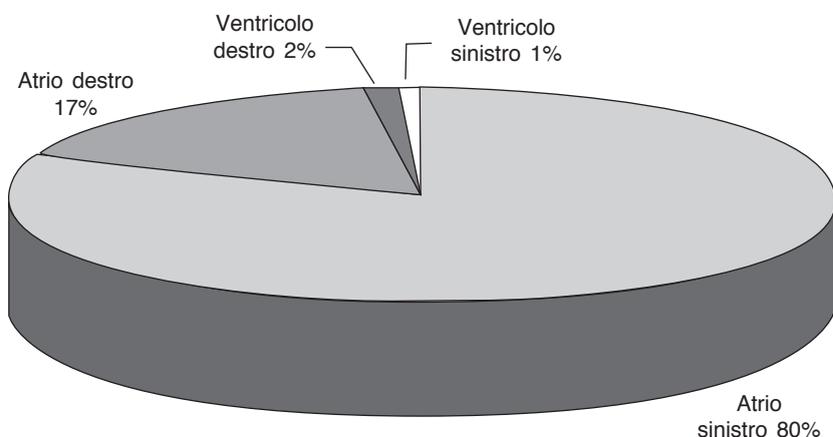


Fig. 9. Mixoma cardiaco, Università degli Studi di Padova (1970-2004): 132 casi. Prevalenza delle sedi di crescita.

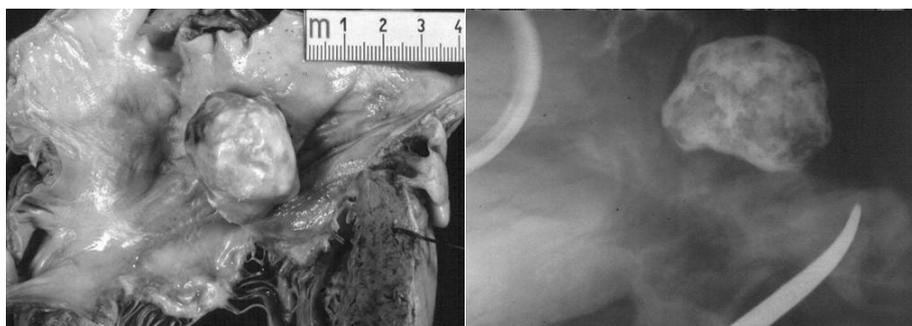


Fig. 10. Osservazione autoptica incidentale di mixoma atriale sinistro in trasformazione calcifica (litomixoma) in donna di 72 anni deceduta per cardiopatia ischemica (da: Basso et al, modificata)⁹.

nel caso dei litomixomi⁹ (Fig. 10). Complessivamente il 30% dei pazienti presentava i cosiddetti segni costituzionali (febbre, dolori articolari e muscolari), probabilmente legati alla secrezione di interleuchine.

Perché polipo del cuore? Con il termine “polipo del cuore” è stata intesa, qualsiasi neoformazione endocardica intracavitaria. Il termine fu introdotto nel XVII secolo in analogia ai polipi nasali e uterini.

Per lungo tempo è stato oggetto di controversia se si trattasse di un coagulo post mortem o di una massa trombotica ante mortem. Fu Malpighi a fare chiarezza affermando che, se è pur vero che nella maggioranza dei casi si tratta di coaguli che si formano dopo la morte, esistono per davvero neoformazioni in vita. In seguito, il termine polipo venne esclusivamente impiegato per indicare quelle neoformazioni endocardiche intracavitari peduncolate e at-

taccate alla valvola del forame ovale, prevalentemente localizzate nell'atrio sinistro, a superficie liscia e con aspetto a grappolo d'uva. Mahaim impiega il termine polipo per riferirsi esclusivamente a quello che oggi chiamiamo mixoma atriale e che si presenta con i sintomi dell'embolia arteriosa, dell'obliterazione cavitaria e dell'occlusione dell'orifizio mitralico, oppure in maniera del tutto silenziosa come osservazione occasionale. L'uso dell'istologia con colorazioni speciali ne svelò la natura prevalentemente mixomatosa.

La presenza di neovascolarizzazione lasciava però ancora incerta la patogenesi: se cioè si trattasse di una vera neoplasia primitiva o di un trombo organizzato. L'origine trombotica o neoplastica del polipo mixomatoso atriale è stata oggetto di controversie per oltre un secolo, ma oggi è ormai accettata definitivamente la natura neoplastica. L'istogenesi è attribuita ad una cellula subendocardica totipotente, in grado di differenziarsi sia in una linea angiogenica che connettivale muco-secernte ¹⁰.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Mahaim I.* Les tumeurs et les polypes du coeur. Étude anatomo-clinique. Paris: Masson, 1945
- 2) *Thiene G.* Ivan Mahaim, cardiologo ed anatomopatologo. *G Ital Cardiol* 1987; 17:183-185
- 3) *Prichard RW.* Tumors of the heart. *Arch Path* 1951; 51:98-128
- 4) *Goldberg HP, Glenn F, Dotter CT, Steinberg I.* Myxoma of the left atrium: diagnosis made during life with operative and post-mortem findings. *Circulation* 1952; 6:762-767
- 5) *Craafoord C.* Panel discussion on late results of mitral commissurotomy. In: Lam CR (Ed). *International Symposium on Cardiovascular Surgery*. Philadelphia, PA: Saunders 1955; 161-178
- 6) *Basso C, Valente M, Poletti A, Casarotto D, Thiene G.* Surgical pathology of primary cardiac and pericardial tumors. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1997; 12:730-737
- 7) *Thiene G.* I tumori del cuore nell'era della cardiocirurgia e del "cardiac imaging". In: Basso C, Valente M, Thiene G (Eds). *Monografie di Cardiologia - I tumori del cuore*. Roma: Società Italiana di Cardiologia 2005; 1-20
- 8) *Thiene G, Basso C, Valente M, Stellin G, Gerosa G, Casarotto D.* Tumori cardiaci: classificazione ed epidemiologia. In: Basso C, Valente M, Thiene G (Eds). *Monografie di Cardiologia - I tumori del cuore*. Roma: Società Italiana di Cardiologia 2005; 21-30
- 9) *Basso C, Valente M, Casarotto D, Thiene G.* Cardiac lithomyxoma. *Am J Cardiol* 1997; 80:1249-51
- 10) *Bartoloni G, Pucci A.* Il mixoma cardiaco. In: Basso C, Valente M, Thiene G (Eds). *Monografie di Cardiologia - I tumori del cuore*. Roma: Società Italiana di Cardiologia 2005; 31-46