

## Mixomas cardíacos: correlación anatomoclínica

Eduardo D. Gabe<sup>a</sup>, Carlos Rodríguez Correa<sup>a</sup>, Carlos Vigliano<sup>b</sup>, Julio San Martino<sup>b</sup>, Jorge N. Wisner<sup>c</sup>, Pedro González<sup>b</sup>, Roberto P. Boughen<sup>a</sup>, Augusto Torino<sup>a</sup> y Luis D. Suárez<sup>a</sup>

Departamentos de <sup>a</sup>Cardiología, <sup>b</sup>Anatomía Patológica, <sup>c</sup>Hemodinámica y Cirugía Cardiovascular. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Fundación Favaloro. Buenos Aires. Argentina.

**Introducción y objetivos.** Los mixomas son los tumores cardíacos más frecuentes. El objetivo del presente trabajo fue estudiar las formas de presentación clínica de los mixomas, la evolución postoperatoria y las probabilidades de recidiva y embolia tumoral.

**Pacientes y método.** Entre 1992 y 1999 fueron sometidos a cirugía 31 pacientes portadores de mixomas. A un subgrupo de ellos se les realizó un estudio del patrón de ploidía del ADN tumoral con el objetivo de identificar pacientes con posibilidad de recidiva y/o embolias tumorales.

**Resultados.** Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron los síntomas constitucionales (74%), la disnea (45%) y los episodios embólicos (41%). El diámetro menor más pequeño de los mixomas se correlacionó de forma independiente con embolia tumoral ( $p = 0,007$ ). La mortalidad operatoria fue del 3,2%. A largo plazo ningún paciente falleció ni presentó recidiva tumoral. En 12 pacientes se realizó un estudio del ciclo celular para determinar la posibilidad de recidiva y embolia tumoral. Se comparó a los pacientes sin embolias ( $n = 8$ ) con un grupo ( $n = 4$ ) que tuvo manifestación embólica. El estudio de citometría de flujo reveló una fase S  $> 7$  y/o un índice de ADN  $> 1,2$  en 2/8 pacientes (25%) del grupo sin embolias, y en 4/4 (100%) de los pacientes con embolia ( $p = 0,061$ ). La citometría en el único caso de tumor recurrente (era su segunda intervención quirúrgica) puso de manifiesto un tumor diploide con una fase S (10%) significativamente mayor que en los mixomas esporádicos ( $4,27 \pm 2,32\%$ ;  $p = 0,039$ ).

**Conclusiones.** Los síntomas constitucionales, la disnea y los episodios embólicos fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes. El estudio de ploidía celular puede ser útil en los pacientes con antecedentes hereditarios para predecir recidivas. Hubo una tendencia a una cantidad más elevada de embolias en los mixomas con un mayor porcentaje de células en fase S del ciclo celular.

**Palabras clave:** *Mixoma. Tumores cardíacos. Embolia.*

### Cardiac Myxoma. Clinical-Pathological Correlation

**Introduction and objectives.** Myxomas are the most common type of primary cardiac tumors. The aim of this study was to analyze the clinical forms of presentation of cardiac myxoma, the postoperative evolution, and the possibility of recurrence and tumoral embolism.

**Patients and method.** From July 1992 to March 1999, 31 patients with myxoma were studied. Cell cycles (ploidy pattern of the tumoral DNA) were studied in 12 patients to evaluate the risk of recurrence and tumoral embolism.

**Results.** The most frequent clinical manifestations were constitutional symptoms (74%), dyspnea (45%), and embolism (41%). Smaller-diameter myxomas correlated independently with tumoral embolism (45%). The in-hospital mortality was 3.2%, no deaths were observed during follow-up (mean: 4.8 years). No patients had clinical or echocardiographic signs of tumoral recurrence. Patients with tumoral embolism ( $n = 8$ ) were compared with patients without embolism ( $n = 4$ ). Patients who suffered embolism had higher S phase  $> 7$  and/or DNA index  $> 1.2$  (4/4 patients [100%],  $p = 0.061$ ) than patients without embolism (2/8 patients [25%]). Cytometry of the only recurrent tumor (second operation) revealed a diploid tumor with a significantly more frequent S phase (10%) than in sporadic myxomas ( $4.27 \pm 2.32\%$ ,  $p = 0.039$ ).

**Conclusions.** Constitutional symptoms, dyspnea, and tumor embolism were the most frequent clinical manifestations. Clinical and anatomopathologic characteristics and the cell cycle were not significantly related to tumoral embolism, but there was a tendency toward a higher proportion of cells in S phase and a higher DNA index in tumors associated with embolism. The S phase was significantly more frequent in the only case of recurrent myxoma and could be a potential marker of recurrence.

**Key words:** *Myxoma. Cardiac tumors. Embolism.*

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

Correspondencia: Dr. E.D. Gabe.  
Arcos, 2.241, piso 6, depto. A. 1428 Buenos Aires. Argentina.  
Correo electrónico: [gabe@cardioweb.net.ar](mailto:gabe@cardioweb.net.ar)

Recibido el 12 de julio de 2000.  
Aceptado para su publicación el 30 de enero de 2002.

## INTRODUCCIÓN

Los tumores cardíacos primarios son infrecuentes. Los más habituales son los mixomas, que suelen tener una presentación clínica muy variada, razón por lo que fueron denominados los «grandes simuladores» de la nosología cardiovascular<sup>1</sup>.

Años atrás, el reconocimiento de los mismos era excepcional por la escasez de los medios diagnósticos, lo cual constituía un obstáculo difícil de sortear desde el punto de vista terapéutico por el aún inadecuado desarrollo de la cirugía cardíaca, principal arma para su erradicación.

El cirujano sueco Clarence Crafoord<sup>2</sup> realizó con éxito la primera cirugía con circulación extracorpórea para la extirpación de un mixoma de aurícula izquierda. A partir de la década de los sesenta se publicó un número creciente de trabajos que informaron sobre enfermos curados con la resección quirúrgica. Sin embargo, Gerbode et al<sup>3</sup> advirtieron en 1967 acerca de la recurrencia de los mixomas, incluso en aquellos pacientes en los que se realizaba una prolija extirpación quirúrgica y eran considerados como «curados».

El objetivo primario de este estudio fue valorar las manifestaciones clínicas y la evolución hospitalaria a largo plazo de 31 pacientes sometidos a cirugía de resección de mixomas cardíacos. Secundariamente se realizó un estudio de ploidía celular con el fin de identificar a pacientes con posibilidad de recidiva o embolia tumoral. El estudio incluyó a pacientes desde el mes de julio de 1992 hasta el mes de diciembre de 1999. El período de seguimiento se extendió hasta marzo de 2000, lo que permitió incluir a enfermos que llevaban más de 7 años de operados.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se estudió de forma retrospectiva a todos los pacientes con diagnóstico de mixomas que fueron sometidos a cirugía durante el período comprendido entre el 1 de julio de 1992 y el 31 de diciembre de 1999. Para establecer la incidencia de pacientes con mixomas en nuestra institución se revisaron 112.280 historias clínicas y 14.440 fichas de cirugías cardiovasculares.

En cada paciente se obtuvieron ecocardiogramas por vía transtorácica utilizando un transductor de 2,5 MHz y un equipo Hewlett-Packard Sonos 2500, registrándose en modo M y de forma bidimensional en tiempo real, de acuerdo con la técnica habitual de nuestro laboratorio<sup>4</sup>. En todos ellos se efectuó una ecografía transesofágica intraoperatoria, también sobre la base de la técnica convencional empleada en el laboratorio de nuestra institución<sup>4</sup>. Los registros efectuados por vía transesofágica se realizaron con un transductor omniplanar de 5 MHz. Se efectuaron estudios ecocardiográficos seriados con el fin de establecer la presencia de recidivas tumorales.

En aquellos pacientes en los que se sospechó o se necesitó descartar la presencia de enfermedad coronaria asociada, se llevó a cabo una cinecoronariografía antes de la intervención quirúrgica. También se recurrió a una angiografía cada vez que se consideró imprescindible confirmar el diagnóstico y/o para obtener una información más detallada sobre la anatomía tumoral, en especial a requerimiento del cirujano que realizaba la intervención.

## Técnica quirúrgica

La cirugía consistió en una resección amplia de la base tumoral y el posterior cierre de la comunicación interauricular remanente. Cuando no fue posible identificar la base de implantación tumoral se realizó electrocoagulación de la zona, con el objetivo de evitar recidivas.

## Estudio anatomopatológico

En el examen macroscópico se consignaron las medidas correspondientes a los diámetros mayor y menor del tumor, la presencia de hemorragias, necrosis y de la base de implantación. Las muestras se procesaron para su estudio con microscopía óptica utilizando el siguiente protocolo: fijación en tampón de formol, inclusión en parafina, coloración con hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson, azul Alcian y ácido peryódico de Schiff.

## Citometría de flujo

Con el fin de correlacionar la posibilidad de recidiva o embolización con la ploidía y la fase S de síntesis celular, 12 casos correspondientes a mixomas primitivos localizados en las aurículas y en el ventrículo derecho se procesaron para determinar el contenido de ADN celular por medio del estudio por citometría de flujo. La ploidía y la fase S se determinaron de acuerdo con el método de Hedley<sup>5</sup> modificado, a partir de la reserva en formol en algunos casos, o de cortes de 50  $\mu$  del material incluido en otros; se realizó digestión con pepsina al 0,5%, tripsina, tinción con yoduro de propidio, filtro monofilamento con poro de 35  $\mu$  y examen de las muestras en un citómetro de flujo tipo FACScan con láser de argón y análisis matemático de los histogramas por CellFit.

## Análisis estadístico

Las variables numéricas continuas se expresaron mediante el empleo de la media y de la desviación estándar. El test de la t de Student y el coeficiente de correlación lineal de Pearson se emplearon para analizar la asociación entre los datos numéricos. Las variables categóricas fueron expresadas en porcentaje y se com-

pararon mediante el test exacto de Fisher y el de la  $\chi^2$ . El análisis de regresión logística fue utilizado para el análisis multivariado. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de  $p < 0,05$ . Para todos los cálculos se utilizó el paquete estadístico SPSS 3,1<sup>®</sup>.

## RESULTADOS

La edad media de los 31 pacientes fue de 53,94  $\pm$  18,03 años (rango, 14 y 82 años). Un total de 17 pacientes (54,8%) pertenecían al sexo femenino y 14 (45,2%) al masculino.

### Características clínicas. Formas de presentación

Algunos pacientes presentaron más de un cuadro sintomático como inicio de su enfermedad. Uno fue asintomático y el diagnóstico de mixoma se realizó en un estudio ecocardiográfico casual.

Un total de 23 de los 31 pacientes (74,2%) presentaban síntomas generales como astenia, pérdida de peso, febrícula y palpitaciones. En sólo uno (3,23%) se pudo corroborar la existencia de enfermedad familiar mixomatosa. El mismo tenía el antecedente de haber sido operado (recidiva tumoral) de un mixoma en la misma localización que la que motivó la actual consulta.

En la tabla 1 se exponen las formas más comunes de presentación en los 31 enfermos. El síntoma disnea de esfuerzo (45,16%), después de los síntomas generales, se constituyó en la segunda forma de manifestación más frecuente de comienzo de la sintomatología.

Las embolias sistémicas, en total 13 (41,93%), fueron la tercera forma de presentación por su frecuencia (cerebrales en 9 pacientes y coronaria, pulmonar, en el miembro superior derecho y en la retina, una en

cada paciente, respectivamente) de presentación. En un paciente el cuadro se inició con un infarto agudo de miocardio de cara inferior, interpretado como embolia de una arteria coronaria por material tumoral o por un trombo de la superficie del mismo. En un mixoma auricular derecho se detectó un tromboembolismo pulmonar como primera manifestación de su enfermedad.

Los tumores de la aurícula izquierda, un total de 25, tenían signos auscultatorios y/o ecocardiográficos de estenosis mitral en 6 pacientes, de insuficiencia en 4 casos y en 15 no comprometían el flujo transvalvular mitral.

### Hallazgos electrocardiográficos

Un total 18 de pacientes (58,06%) presentaron un trazado normal y en 13 (41,93%) se dio uno patológico. Las alteraciones consistían en: agrandamiento auricular izquierdo en 3 casos, agrandamiento auricular derecho en uno, sobrecarga biauricular en uno, bloqueo completo de rama derecha en dos, bloqueo completo de rama derecha más hemibloqueo anterior izquierdo en uno, hemibloqueo anterior izquierdo en uno, bloqueo completo de rama izquierda en dos, bloqueo auriculoventricular de primer grado en uno y un enfermo presentó alteraciones inespecíficas de la repolarización ventricular. Un total de 27 pacientes (87,10%) se encontraban en ritmo sinusal y cuatro (12,9%) presentaron fibrilación auricular crónica con respuesta ventricular conservada.

### Estudio ecocardiográfico

El ecocardiograma en sus diferentes formas (bidimensional, Doppler color y/o transesofágico) fue capaz de diagnosticar la presencia de un tumor cardíaco mixomatoso (masas globulosas, móviles, de aspecto denso) en 29 (93,5%) de 31 pacientes (figs. 1 y 2).

TABLA 1. Formas clínicas de presentación en 31 pacientes

Formas de presentación	Pacientes (n.º)	Porcentaje (%)
Disnea	14	45,2
Embolia sistémica	13	41,9
Accidente cerebrovascular	6	19,3
Ataque isquémico cerebral transitorio	3	9,7
Tromboembolismo pulmonar	1	3,2
Embolia de miembro superior	1	3,2
Infarto agudo de miocardio (embolia coronaria)	1	3,2
Embolia retiniana	1	3,2
Angor/dolor torácico	4	12,9
Palpitaciones	4	12,9
Síndrome febril prolongado	3	9,7
Cuadro de endocarditis	2	6,4
Soplo cardíaco	2	6,4
Síncope	2	6,4
Hallazgo casual	1	3,2

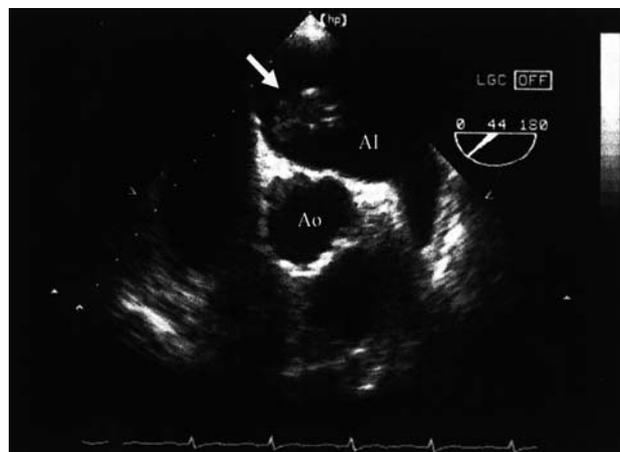


Fig. 1. Ecocardiograma transesofágico. Imagen tumoral (flecha) de pequeña magnitud con su pedículo implantado en el septo interauricular medio. AI: aurícula izquierda; Ao: aorta.



**Fig. 2.** Ecografía transesofágica a 90° en la que se observa claramente el contorno de ambos tumores implantados sobre el territorio de la fosa oval del septo interauricular.

En un enfermo el diagnóstico primitivo fue de vegetación asentada sobre el aparato subvalvular de la válvula mitral debido a una endocarditis infecciosa; finalmente, el examen histológico demostró que se trataba de un mixoma. En el otro paciente el ecocardiograma no pudo discriminar entre trombo y mixoma auricular.

En todos los enfermos la anatomía patológica confirmó el diagnóstico de mixoma, mientras que la anatomía quirúrgica fue similar al registro ecocardiográfico.

**TABLA 2. Procedimientos quirúrgicos realizados en 31 pacientes**

Procedimiento	Pacientes (n.º)	Porcentaje (%)
Resección sólo de mixoma	3	9,7
Resección mixomas auriculares izquierdos ± cierre CIA	14	45,2
con parche de pericardio autólogo	9	29,0
cierre simple	5	16,1
Resección mixoma auricular izquierdo ± RVM	1	3,2
Resección mixoma auricular izquierdo ± Bentall de Bono	1	3,2
Resección mixomas auriculares izquierdos ± CRM	3	9,7
Resección mixomas auriculares derechos ± cierre de CIA	3	9,7
Resección mixoma ventricular izquierdo ± plastia mitral	1	3,2
Resección auricular izquierdo ± plástica mitral	1	3,2
Resección mixoma ventricular derecho	1	3,2
Electrofulguración de la base de implantación del mixoma	5	16,1
Reconstrucción biauricular con pericardio autólogo	1	3,2
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

CIA: comunicación interauricular; RVM: reemplazo valvular mitral; CRM: cirugía de revascularización miocárdica.

co en lo que se refiere a la localización y al tamaño de la masa tumoral.

### Localización de los mixomas

La localización de los tumores fue la siguiente: aurícula izquierda en 25 pacientes, aurícula derecha en tres, ventrículo izquierdo en uno, ventrículo derecho en uno y biauricular en uno. En 30 pacientes (96,8%) el crecimiento tumoral fue intracavitario, 19 mixomas de la aurícula izquierda presentaban su base de implantación en el septo interauricular, a la vez que presentaban un crecimiento hacia la cavidad de la mencionada aurícula; solamente en un paciente el tumor se desarrolló en las cuerdas tendinosas del aparato subvalvular mitral.

La edad media de los pacientes con mixomas de localización auricular fue de  $56,38 \pm 15,84$  años, mientras que la de los casos ubicados en los ventrículos derecho e izquierdo fue de  $18,50 \pm 6,36$  años ( $p = 0,002$ ).

### Procedimientos quirúrgicos realizados

El promedio de tiempo de circulación extracorpórea fue de  $67,28 \pm 27,4$  min (rango, 27 y 140 min) y el de interrupción aórtica fue de  $46,6 \pm 24,9$  min (rango, 18 y 115 min). El promedio de volumen de solución cardiopléjica empleada fue de 800 ml.

En la tabla 2 se exponen los procedimientos quirúrgicos asociados que acompañaron a la resección de cada uno de los mixomas.

El procedimiento más frecuente en los mixomas auriculares fue la resección amplia de la base de implantación, casi siempre relacionada al septo interauricular, con posterior cierre de la comunicación en 16 enfermos, por medio de un parche de pericardio autólogo o con un cierre simple. En 5 pacientes, en los que por razones anatómicas la resección de la base de implantación no fue amplia, se procedió a realizar una electrocoagulación.

Cabe mencionar que la plastia valvular mitral realizada a un paciente que presentaba un mixoma ventricular izquierdo fue realizada debido a que previamente se había desinsertado la valva anterior de la misma, con el fin de tratar de lograr una mejor visión de la masa tumoral.

### Morbimortalidad operatoria

En el 45,16% (14/31) de los operados no se produjo ninguna complicación postoperatoria. Un paciente (3,23%) falleció al décimo día de la cirugía por sepsis. El 51,61% de los pacientes (16/31) desarrolló alguna complicación no fatal durante la fase hospitalaria (tabla 3). Tres de los enfermos que presentaron ritmo nodal requirieron el implante de un marcapasos transitorio; dos de ellos necesitaron un marcapasos definitivo.

TABLA 3. Complicaciones postoperatorias en 31 pacientes

Acontecimiento	Pacientes (n.º)	Porcentaje (%)
Ninguna	14	45,2
Ritmo nodal	9	29
Fibrilación auricular	2	6,4
Aleteo auricular	1	3,2
Taquicardia paroxística supraventricular	1	3,2
Bloqueo completo de rama derecha	3	9,7
Hemibloqueo anterior izquierdo	1	3,2
Insuficiencia renal aguda	2	6,4
Neumonía	3	9,7
Óbito	1	3,2

El seguimiento se prolongó un promedio de  $1.496,13 \pm 871,83$  días (rango, 2.736-100 días) y no se registraron fallecimientos durante el mismo.

Además, durante este período ninguno de los enfermos presentó manifestaciones clínicas ni ecocardiográficas de recidiva tumoral.

#### Estudio anatomopatológico. Análisis de ploidía y fase S de embolización por mixomas cardíacos

El tamaño tumoral fue variable, con un diámetro medio mayor de  $46,90 \pm 22,73$  mm (rango, 10-105 mm) y un diámetro medio menor de  $30,55 \pm 13,03$  mm (rango, 10-70 mm). Todos los tumores constituían masas polipoides con superficie lisa, irregular-papilar o mixta, de consistencia blanda. Al corte, la gran mayoría presentó alternancia de áreas hemorrágicas y blanquecinas gelatinosas; en raras ocasiones se observó resistencia cálcica focal al ser seccionados.

La imagen histológica fue uniforme en todos los casos y consistió en una abundante matriz mixoide en la que se hallaban las características «células del mixoma». No se demostraron imágenes mitóticas ni variabilidad significativa del tamaño, forma o intensidad de las tinciones nucleares. El número de células tu-

TABLA 4. Análisis anatomopatológico de 31 pacientes

	Media	DE	Rango
Diámetro tumoral mayor (mm)	46,90	22,73	(10-105)
Diámetro tumoral menor (mm)	30,55	13,03	(10-70)

	Pacientes (n.º)	Porcentaje %
Base de implantación*	22	(71)
Necrosis	12	(39)
Hemorragia	25	(81)
Mitosis	0	(0)
Embolia	13	(42)
Recidiva	1	(3)

DE: desviación estándar. \*Base de implantación evidente en la anatomía patológica.

morales fue variable de campo a campo histológico, en las muestras de diferentes áreas de un mismo tumor y entre los diferentes casos. El componente inflamatorio de tipo mononuclear, la densidad vascular y la cubierta endotelial superficial del tumor también revelaron variaciones de este tipo. En 22 de los 31 casos (71%) la base de implantación del mixoma en la superficie endocárdica fue identificada histológicamente y los márgenes de sección quirúrgica estaban libres de tumor.

En la tabla 4 se exponen las principales características anatomopatológicas observadas.

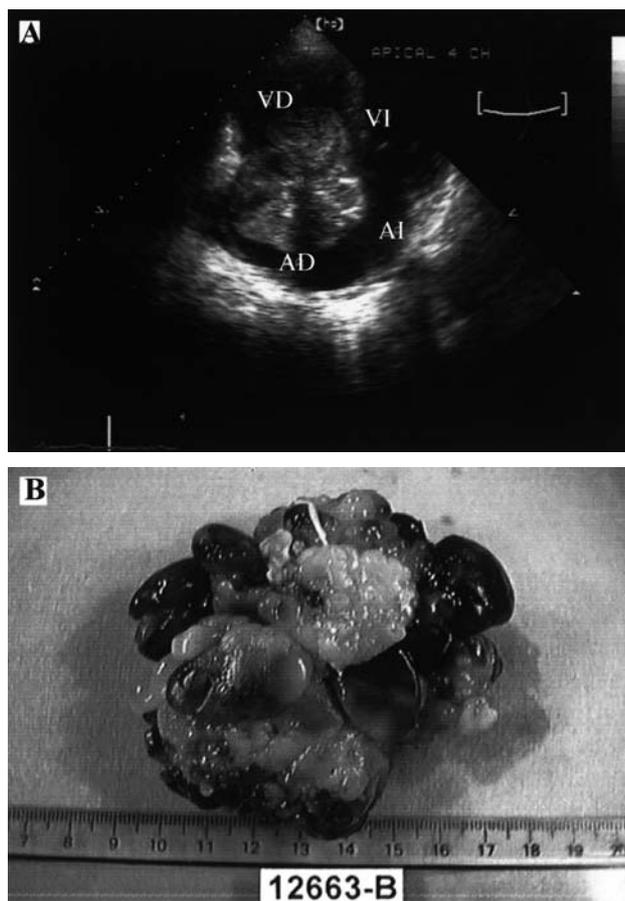
La edad media de los pacientes con mixomas de localización auricular fue de  $56,38 \pm 15,84$  años, mientras que la de los casos con localización ventricular derecha e izquierda fue de  $18,50 \pm 6,36$  años ( $p = 0,002$ ).

Se observó una correlación positiva entre el diámetro tumoral mayor y la edad de los pacientes ( $r = 0,4734$ ;  $p = 0,007$ ).

En la tabla 5 se observa la asociación entre la presentación embólica y las distintas variables analizadas, donde sólo se observó una correlación inversa entre el diámetro tumoral menor con dicha forma clínica de presentación. No se pudo demostrar asociación estadísticamente significativa con las restantes variables estudiadas (edad, sexo, diámetro tumoral mayor, ne-

TABLA 5. Análisis de variables según presentación clínica embólica

Variable	Presentación embólica		Análisis univariado p	Análisis multivariado p
	Sí (n = 13)	No (n = 18)		
Edad	$53,38 \pm 20$	$54,33 \pm 17$	0,891	0,769
Sexo (masculino)	7/13 (53,85%)	7/18 (38,9%)	0,409	0,157
Diámetro tumoral mayor	$43,31 \pm 26,4$	$49,50 \pm 20,7$	0,471	0,100
Diámetro tumoral menor	$23,00 \pm 10,4$	$36,00 \pm 12,5$	0,005	0,007
Necrosis	5/13 (38,4%)	7/18 (38,9%)	0,981	0,415
Hemorragia	11/13 (84,6%)	14/18 (77,8%)	1,000	0,481
Localización (aurícula frente a otras)	11/13 (84,6%)	15/18 (83,3%)	1,000	0,297



**Fig. 3.** A: Ecocardiograma apical bidimensional en cuatro cámaras. En las cavidades derechas se observa una gran masa tumoral, lobular, no homogénea, con tractos convergentes que remedan un trébol, que ocupa la aurícula derecha (AD) y parte del tracto de entrada del ventrículo derecho (VD). B: Mixoma correspondiente al paciente de la figura A. Formación tumoral que pesaba 105 g y medía 7,5 cm de diámetro, de tipo papilar, de consistencia blanda, con áreas blanquecinas amarillentas y zonas hemorrágicas.

croisis, hemorragia, localización del tumor).

### Estudios de citometría de flujo

En un subgrupo de 12 pacientes del grupo original de 31 se determinó el contenido de ADN celular por citometría de flujo.

La edad media de éstos fue de  $46,50 \pm 16,83$  años (rango, 14-70 años). El 53,84% (7/12) de ellos correspondía al sexo masculino. Un enfermo presentaba la característica de mixoma familiar y recurrente (8,33%), mientras que en el 91,67% (11/12) restante eran esporádicos. El 33,33% (4/12) presentó embolias cerebrales. La localización más frecuente fue la aurícula izquierda (10/12) (fig. 3); en uno se encontraba en el ventrículo derecho y en los restantes en la aurícula derecha. Todos fueron operados y no se registraron fallecimientos ni complicaciones mayores. Se realizó un estudio comparativo entre los que no pre-

**TABLA 6. Análisis del ADN celular por citometría de flujo, según presentación embólica**

Variable	Presentación embólica		p
	Sí (n = 4)	No (n = 8)	
Edad	$56,5 \pm 16,2$	$41,5 \pm 15,7$	0,153
Sexo (masculino)	2/4 (50%)	5/8 (62,5%)	1,000
Diámetro mayor tumoral	$42,50 \pm 20,2$	$47,62 \pm 19,4$	0,680
Diámetro menor tumoral	$25,00 \pm 12,9$	$35,37 \pm 10,5$	0,166
Necrosis	0/4 (0%)	2/8 (25%)	0,515
Hemorragia	3/4 (75%)	5/8 (62,5%)	1,000
Localización (aurícula izquierda frente a otras)	4/4 (100%)	6/8 (75%)	0,515
Fase S > 7 o índice ADN > 1,2	4/4 (100%)	2/8 (25%)	0,061

sentaban embolias (n = 8) con el grupo (n = 4) que tuvo alguna manifestación embólica. Todos presentaban ritmo sinusal, y el tamaño de la aurícula izquierda no difirió significativamente ( $42 \pm 8$  frente a  $37 \pm 5$  mm). En la tabla 6 se observa el análisis comparativo de ambos grupos.

El estudio de citometría de flujo puso de manifiesto una fase S > 7 y/o un índice de ADN > 1,2 en 2/8 (25%) del grupo sin embolias, y en la totalidad de los enfermos con embolia (p = 0,061). De estos 12 pacientes, ocho presentaron un patrón diploide normal y cuatro un aumento significativo (> 10% de todos los núcleos) en el pico 4C y fueron designados aneuploides. La fase S promedio fue de  $4,75 \pm 2,76$  (rango, 1,5-10,0). La citometría en el único caso de tumor recurrente (fue operado previamente en otra institución) reveló un tumor diploide con una fase S (10%) significativamente mayor que en los mixomas esporádicos ( $4,27 \pm 2,32\%$ ; p = 0,039).

### DISCUSIÓN

Los tumores primarios del corazón son poco frecuentes. Diferentes estudios han demostrado que, en necropsias de poblaciones no seleccionadas, la incidencia varía entre un 0,0017 y un 0,19%<sup>1,6</sup>. También se ha consignado que tres cuartas partes de los tumores del corazón son benignos, y que aproximadamente la mitad de ellos son mixomas; la otra mitad corresponde a lipomas, rabiomiomas, fibroelastomas y otras variedades más raras<sup>6,7</sup>. En nuestra institución, la incidencia fue de 0,21% de la totalidad de pacientes sometidos a diversos tipos de cirugía cardiovascular.

Si bien pueden ocurrir en cualquier etapa de la vida, son mucho más frecuentes entre los 30 y los 60 años<sup>1,6-8</sup>. Hudson observó un mixoma en un anciano de 95 años<sup>9</sup>, la persona de mayor edad portadora de este tumor. En nuestra serie, el promedio de edad fue similar al de la mayoría de las comunicaciones. Además, coincidiendo

con la observación de otros autores, que señalan que aquellos enfermos con mixomas recidivantes y antecedentes de herencia familiar tienen una edad menor<sup>10</sup>, el único paciente de nuestro grupo con enfermedad recidivante y familiar tenía 24 años, una edad considerablemente inferior al promedio del resto de los casos. Presentaba lesiones cutáneas (lentiginosis), en la primera cirugía se apreció un mixoma múltiple de tres cavidades (ambas aurículas y ventrículo derecho), presentó recidiva tumoral y embolia y, de todos los mixomas estudiados por citometría, fue el que presentó mayor porcentaje de células en fase S.

Los estudios genéticos realizados a este particular subgrupo de enfermos demuestran la existencia de patrones autosómicos dominantes con fenotipos variables entre los miembros de las familias<sup>10,11</sup>. Karga et al<sup>12</sup> demostraron la acumulación de la proteína ras p21 en mixomas. A pesar de que la incidencia es baja, parece razonable incluir las mutaciones de los oncogenes ras en la patogenia de estos tumores. La inestabilidad microsatelital es un indicador de la incidencia elevada de mutaciones en el genoma de células neoplásicas debido a la reparación defectuosa del ADN. Ésta es la primera descripción publicada de inestabilidad microsatelital en mixomas esporádicos como posible mecanismo patogénico en su desarrollo<sup>13</sup>. La mayoría se desarrollan en la aurícula izquierda, le sigue en orden de frecuencia la aurícula derecha y en tercer lugar los ventrículos<sup>1,6,7</sup>. Esta distribución también ocurrió en nuestra serie (de los 31 casos, 25 correspondían a la aurícula izquierda, tres a la derecha y uno a cada uno de los ventrículos, mientras que el restante era biauricular). Coincidiendo con estudios previos<sup>1,6,7</sup>, la localización más frecuente dentro de la aurícula izquierda fue el septo interauricular, y más específicamente la zona de la fosa oval; un número menor se originó en la pared posterior, y sólo en un caso el crecimiento tumoral se produjo desde la pared anterior.

Solamente el 6,45% fue ventricular, el 3,23% correspondía a cada ventrículo. La manifestación clínica del paciente con tumor del ventrículo izquierdo fue un infarto agudo de miocardio de cara inferior. Esta forma de presentación no usual se debió probablemente a la embolia coronaria de un trombo originado en la superficie del mixoma, o de un fragmento de tejido tumoral. Por otra parte, es interesante destacar que, en este caso, el recurso técnico empleado para su resección constituyó una variante quirúrgica que consistía en la desinserción de la valva anterior de la mitral para lograr una mejor visión del septo interventricular, donde estaba implantado el mixoma, y la reparación plástica ulterior<sup>14</sup>. Un único paciente presentó mixomas múltiples en ambas aurículas. Los estudios precedentes han demostrado una baja incidencia de los tumores que comprometen más de una cámara cardíaca, pero es ligeramente superior para los mixomas con antecedentes de herencia familiar. Un caso para destacar fue

un mixoma nacido de las cuerdas tendinosas de la válvula mitral (3,23%), circunstancia considerada muy rara en publicaciones previas<sup>8</sup>.

El mixoma cardíaco es una neoplasia de histogénesis incierta que ocurre sólo en la superficie endocárdica, con mayor frecuencia de localización auricular. El diagnóstico histológico se basa en el hallazgo de las células típicas en una matriz rica en mucopolisacáridos. Las células del mixoma cardíaco son histológicas e histogenéticamente diferentes a las células fusiformes de los mixomas de partes blandas. Se ha postulado que las células que dan origen a este tumor son las denominadas «células de reserva subendoteliales», totipotenciales y con capacidad para formar estructuras vasculares<sup>15</sup> y que expresan marcadores endoteliales y neurales. La existencia de una población de células aneuploides en un tumor se considera generalmente como evidencia de que la lesión es neoplásica<sup>16</sup>. La presencia de aneuploidía, así como el hallazgo de anomalías cromosómicas en casos de mixomas, sustenta el origen neoplásico de este tumor.

La evaluación histológica convencional no es útil para diferenciar entre mixomas esporádicos y recurrentes, planteándose la posible utilidad de realizar el análisis del patrón de ploidía del ADN celular para predecir el riesgo de recidiva y/o embolia tumoral.

El contenido de ADN y las características de proliferación de los mixomas ha sido objeto de pocos estudios<sup>17-19</sup>. En estos se concluye que la mayoría de los mixomas esporádicos son diploides, con un pequeño porcentaje de células tetraploides, en tanto la totalidad de los mixomas recurrentes y familiares poseen poblaciones tetraploides<sup>17-19</sup>; una sola publicación muestra discordancia con estas cifras<sup>20</sup>. En nuestro estudio, la determinación de la fase S y de las fracciones de proliferación por citometría de flujo reveló que la mayoría de los mixomas fueron diploides y de baja proliferación. El único paciente que tenía antecedentes de una resección previa fue el que presentó la mayor fase S dentro de los casos de mixomas diploides.

Como se ha descrito, las formas de presentación clínica de los tumores, y en particular de los mixomas, son diversas y dependen básicamente del tamaño y de la localización del tumor. Las manifestaciones usuales son los síntomas generales, así como los derivados de los fenómenos embólicos y de la obstrucción al flujo sanguíneo intracardíaco<sup>1,6,7</sup>.

Los denominados síntomas generales, como fatiga, pérdida de peso, febrícula, fueron los más frecuentes en este estudio, pero no determinantes para el diagnóstico.

En nuestra serie, el síntoma disnea resultó, después de los síntomas generales, segundo en orden de frecuencia de las manifestaciones clínicas.

Los episodios embólicos alcanzaron una frecuencia del 41,93%, valores que coinciden con los referidos en revisiones previas, en las que el porcentaje de embo-

lias oscila entre el 28 y 40%<sup>8,21</sup>.

Un hallazgo interesante, aunque de difícil interpretación, fue que, de las características anatomopatológicas analizadas, el diámetro menor más pequeño de los mixomas se asoció independientemente con embolia tumoral. En el subgrupo donde se analizó la ploidía se observó una tendencia a un mayor número de episodios embólicos en los mixomas con un porcentaje más alto de células en fase S, en tanto que la correlación positiva entre el diámetro mayor tumoral y la edad sugiere un período prolongado entre el inicio del tumor y las manifestaciones sintomáticas, como correspondería a una neoplasia de lento crecimiento.

En los casos de mixomas de cámaras derechas, los acontecimientos embólicos son inusuales. Sin embargo, existen evidencias que confirman no sólo el fenómeno embólico pulmonar, sino también el desarrollo subsecuente de hipertensión pulmonar, e incluso de muerte súbita por embolia pulmonar masiva por tejido tumoral<sup>6,21</sup>. En la presente casuística, de los 4 mixomas de cavidades derechas, uno se manifestó inicialmente como tromboembolismo pulmonar.

El tamaño y la localización de los mixomas determinan las manifestaciones clínicas de obstrucción al flujo sanguíneo intracardíaco, con la simulación de valvulopatías de diverso tipo, en especial estrechez mitral. El tamaño del tumor y también las distintas posiciones del cuerpo pueden determinar la gravedad de la obstrucción valvular. Los síntomas varían desde la disnea por insuficiencia cardíaca o el síncope, hasta la muerte súbita por obstrucción completa.

El tratamiento de elección de los tumores cardíacos, en especial de los mixomas, es el quirúrgico<sup>6,22</sup>.

La mayoría de las publicaciones coinciden en la curación completa de los pacientes sometidos a cirugía por mixoma de ambas aurículas, con períodos de vigilancia postoperatoria que superaban los 10 años. La recurrencia puede considerarse rara, ya que es del 1-5% según las diferentes series. Sin embargo, existen subgrupos de pacientes con una mayor probabilidad de recidiva. Los factores de mayor riesgo son los antecedentes de herencia familiar, la coexistencia de lesiones cutáneas (lentiginosis) y la aparición simultánea de mixoma<sup>10</sup>. En ese sentido, la incidencia de un segundo tumor oscila entre un 12 y un 22%, mientras que en los esporádicos es 10 veces menor. El único caso (había sido operado en otro centro) de reoperación registrada en el presente estudio fue del paciente joven, que reunía las tres características antes mencionadas.

Las posibles causas de recurrencia incluyen la resección incompleta del mixoma, la proliferación de un segundo foco tumoral, o bien el implante intracardíaco del tumor original. La técnica quirúrgica empleada para evitar recidivas es la resección amplia del tejido circundante a la base de implantación tumoral; en el caso de los mixomas auriculares, se crea una verdadera comunicación interauricular (resección del septo in-

terauricular cercano a la fosa oval), que luego se cierra preferentemente con parche de pericardio o con una sutura simple. En los tumores cuya localización no permite una resección amplia, se realiza habitualmente una fotocoagulación con láser en un área de 1 cm alrededor del pedúnculo. Ambos procedimientos tienen por objetivo eliminar grupos celulares tumorales residuales capaces de generar una nueva proliferación.

Aunque el número de enfermos que integraron esta serie no permite establecer conclusiones definitivas sobre la mortalidad hospitalaria, se puede considerar reducida, ya que fue del 3,23% (1/31). El único paciente que falleció fue un portador de un mixoma múltiple que requirió una cirugía más compleja, que incluía la reconstrucción de ambas aurículas con parche de pericardio autólogo debido a la extensión y a las firmes adherencias del tumor a las cámaras cardíacas.

En relación con las complicaciones hospitalarias más relevantes, deben mencionarse las arritmias supraventriculares transitorias ocasionadas por la manipulación auricular durante la resección tumoral. Si bien remitieron con tratamiento antiarrítmico o de forma espontánea, en 2 pacientes hubo que implantar un marcapasos intracavitario definitivo por presentar un ritmo nodal de baja frecuencia que ocasionaba síntomas de oligohemia cerebral. Durante el seguimiento a largo plazo (promedio: 4,1 años), todos los pacientes permanecieron asintomáticos, sin evidencias ecocardiográficas de recidiva tumoral. Dado que varios de los pacientes superaron los 6 años de seguimiento, puede considerarse que en ellos pudo lograrse una curación definitiva.

La correlación positiva entre el diámetro mayor tumoral y la edad sugiere un período prolongado entre el inicio del tumor y las manifestaciones sintomáticas, como correspondería a una neoplasia de lento crecimiento.

De acuerdo con los resultados obtenidos en nuestra serie de casos, sería útil realizar un estudio de ploidía celular, sobre todo en los pacientes con antecedentes de herencia familiar, con el fin de predecir recidivas y/o embolias neoplásicas.

## Conclusiones

La incidencia de mixomas en la presente serie, aunque se trata de una población seleccionada, fue baja. La morbimortalidad hospitalaria puede ser considerada reducida. Durante el seguimiento (promedio de 4 años) no hubo recidiva tumoral, por lo que puede afirmarse que la cirugía actual es curativa en los mixomas. La resección amplia de la zona circundante a la base tumoral es importante para evitar recidivas tumorales. De acuerdo con los resultados obtenidos en esta serie, es necesario realizar un estudio de ploidía celular en los pacientes con antecedentes de herencia familiar con el objetivo de predecir recidivas. De las carac-

terísticas anatomopatológicas analizadas, el diámetro menor tumoral más pequeño fue la única variable con valor predictivo independiente que se asoció con la embolia tumoral. Se observó, además, la tendencia a una mayor proporción de células en fase S del ciclo celular en los tumores embolizantes.

## BIBLIOGRAFÍA

- MacAllister H, Fenoglio J. Tumours of the cardiovascular system. Atlas of tumors pathology (2nd Series, Fascicle 15). Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1978; p. 1-20.
- Crafoord C. Discussion of Glover R. The technique of mitral commissurotomy. En: Lam CR, editor. Henry Ford Hospital: International Symposium on Cardiovascular Surgery. Philadelphia: Saunders, 1955; p. 202-3.
- Gerbode F, Kerth J, Hill D. Surgical management of tumors of the heart. *Surgery* 1967;61:94-6.
- Guevara E. Eco transesofágico intraoperatorio. En: Allende N, Bustamante Labarta M, Cors J, Deschle H, Fernández M, et al, editores. Temas de eco-Doppler cardíaco II. Buenos Aires: Tiempo Editorial, 1998; p. 153-69.
- Hedley DW, Friedlander ML, Taylor IW, Rugg CA, Musgrove EA. Method for analysis of cellular DNA content of paraffin-embedded pathological material using flow cytometry. *J Histochem Cytochem* 1983;3:323-7.
- Abad C. Tumores cardíacos (I). Generalidades. Tumores primitivos benignos. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:10-20.
- Markel M, Waller B, Armstrong W. Cardiac myxoma. A review. *Medicine (Baltimore)* 1987;66:114-25.
- Reynen K. Cardiac myxomas. Review. *N Engl J Med* 1995;333:1610-7.
- Hudson R. Cardiovascular Pathology. Vol 2. London: E. Arnold Ltd, 1965; p. 1567.
- Soma Y, Ogawa S, Iwanaga S, Yozu R, Kudo M, Handa S, et al. Multiple primary left ventricular myxomas with multiple intraventricular recurrences. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1992;33:765-7.
- Carney JA. The Carney complex (myxomas, spotty pigmentation, endocrine overactivity, and schwannomas). *Dermatol Clin* 1995;13:19-26.
- Karga H, Papaioannou P, Karayianni M, Papadimitriou K, Priftis D, Voujklakis T, et al. Ras oncogenes and p53 tumor suppressor gene analysis in cardiac myxomas. *Pathol Res Pract* 2000;196:601-5.
- Sourvinos G, Parissis J, Sotsiou F, Arvanitis DL, Spandidos DA. Detection of microsatellite instability in sporadic cardiac myxomas. *Cardiovasc Res* 1999;42:728-33.
- Gabe ED, Dulbecco EA, Laguens RP, Weinschelbaum EE. Left ventricular myxoma. *Can J Cardiol* 1999;15:341-2.
- Pucci A, Gagliardotto P, Zanini C, Pansini S, di Summa M, Mollo F. Histopathologic and clinical characterization of cardiac myxoma: review of 53 cases from a single institution. *Am Heart J* 2000;140:134-8.
- Barlogie B. Abnormal cellular DNA content as a marker of neoplasia. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20:1123-5.
- Seidman JD, Berman JJ, Hitchcock CL, Becker RL, Mergner W, William Moore G, et al. DNA analysis of cardiac myxomas. *Hum Pathol* 1991;22:494-500.
- Kotylo PK, Kennedy JE, Waller BF, Sample RB. DNA analysis of atrial myxomas. *Chest* 1991;99:1203-7.
- McCarthy PM, Schaff HV, Winkler HZ, Lieber MM, Carney JA. Deoxyribonucleic acid ploidy pattern of cardiac myxomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:1083-6.
- Majumdar N, Ray R, Venugopal P, Chopra P. DNA ploidy and proliferative index of cardiac mixoma. *Indian Heart J* 1998; 50:535-8.
- Ha J, Kang W, Chung N, Chang BC, Rim SJ, Kwon JW, et al. Echocardiographic and morphologic characteristics of left atrial myxoma and their relation to systemic embolism. *Am J Cardiol* 1999;83:1579-82.
- Lie JT. The identity and histogenesis of cardiac myxomas. A controversy put to rest [editorial]. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113:724-6.