



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



CAS ANATOMOCLINIQUE

Le sarcome intimal cardiaque : tumeur rare illustrée par un cas de présentation histopathologique inhabituelle

Cardiac intimal sarcoma: A case report of a rare tumor with peculiar histopathological findings

Hussein Nassereddine^{a,*}, Raf Sciôt^b,
Maria Debiec-Rychter^c, Selda Aydin^a,
Louis Libbrecht^a

^a Département de pathologie, cliniques universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

^b Département de pathologie, University Hospitals Leuven, KU Leuven, Louvain, Belgique

^c Département de génétique, University Hospitals Leuven, KU Leuven, Louvain, Belgique

Accepté pour publication le 19 août 2019

MOTS CLÉS

Sarcome intimal ;
MDM2 ;
PDGFRA

Résumé Les sarcomes cardiaques primitifs sont extrêmement rares et de pronostic sombre. L'existence du sarcome intimal, tumeur mésenchymateuse maligne affectant principalement l'artère pulmonaire et l'aorte, est rapportée au niveau du cœur mais reste encore débattue. Nous rapportons le cas d'un sarcome intimal développé chez une patiente de 70 ans, avec ses caractéristiques macroscopiques, microscopiques et moléculaires.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Intimal sarcoma;
MDM2;
PDGFRA.

Summary Primary cardiac sarcomas are rare tumors with poor prognosis. Intimal sarcoma, a mesenchymal malignant tumor described mainly in the great vessels, may rarely involve the heart. Herein we describe the case of a 70-years-old female who was found to have a left atrial mass during an investigation of a new onset dyspnea. The patient underwent surgery and the resected mass was found to be an intimal sarcoma. The objectives of this report were to describe a case of this rare disease entity and to discuss its pathological and molecular findings based on relevant literature.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant. Service d'anatomie pathologique, Tour Franklin, Entrée F, avenue Mounier, 1200 Bruxelles, Belgique.
Adresse e-mail : hussein.nassereddine@hotmail.com (H. Nassereddine).

Introduction

Les tumeurs cardiaques primitives malignes sont extrêmement rares et de très mauvais pronostic. Les tumeurs cardiaques primitives sont plus fréquemment bénignes et sont surtout des myxomes (50 % des tumeurs cardiaques bénignes) suivies par les fibroélastomes papillaires, les lipomes, les fibromes, les hémangiomes, les rhabdomyomes, les tumeurs à cellules granuleuses, les schwannomes, les paragangliomes bénins et les tératomes matures [1]. Selon la dernière version de la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) des tumeurs cardiaques parue en 2015, l'angiosarcome et le sarcome cardiaque pléomorphe indifférencié sont les deux sarcomes cardiaques les plus fréquents. Le sarcome cardiaque pléomorphe indifférencié est défini comme une tumeur mésenchymateuse primitive cardiaque, de haut grade, de croissance endocardique et inclassable avec les techniques diagnostiques actuelles. La classification de l'OMS 2015 ne distingue pas le sarcome cardiaque pléomorphe indifférencié du sarcome intimal [2]. Il s'avère qu'un sous-groupe de sarcomes cardiaques indifférenciés est caractérisé par une amplification du proto-oncogène *MDM2*, anomalie moléculaire partagée avec le sarcome intimal initialement décrit comme affectant essentiellement les vaisseaux de gros calibre notamment l'artère pulmonaire et ses branches de division droite et gauche ainsi que l'aorte [3]. Au niveau du cœur, la dénomination de sarcome « intimal » attribuée par Neuville et al. à ce sous-groupe est controversée [4]. Dans l'étude de ces mêmes auteurs, plus d'un tiers des sarcomes cardiaques ont été caractérisés par une amplification de *MDM2* [3]. Par analogie au sarcome intimal décrit dans les grands vaisseaux, les auteurs ont reclassé ces tumeurs cardiaques sous la catégorie de sarcome « intimal » et ont conclu qu'il s'agirait du sarcome cardiaque le plus fréquent (42 %) suivi par l'angiosarcome (26 %), les sarcomes indifférenciés (22 %), le sarcome synovial (7 %), les léiomyosarcomes (2 %) et enfin les tumeurs neuroectodermiques périphériques (1 %) [3]. Cependant, l'existence de cette entité au niveau du cœur est encore débattue, raison pour laquelle cette dénomination n'a pas été retenue dans la classification 2015 de l'OMS [2,4]. En l'absence de consensus, seulement une dizaine de cas de sarcome intimal cardiaque ont été rapportés dans la littérature [5,6]. À travers l'observation d'une patiente de 70 ans, nous décrivons les caractéristiques cliniques, macroscopiques, microscopiques et moléculaires d'un cas de sarcome intimal cardiaque.

Observation

Nous rapportons le cas d'une patiente de 70 ans souffrant d'une dyspnée d'évolution récente. L'échographie transœsophagienne révélait une masse de l'oreillette gauche de 8 × 4 cm envahissant le feuillet postérieur de la valve mitrale et faisant protrusion au travers de l'orifice mitral. Il n'avait pas été noté de contact avec les veines pulmonaires ou l'aorte. Cette analyse a été confirmée par une imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque. Un léger hyper-signal T2, avec un hypersignal en densité protonique, étaient décrits au niveau de la masse. La coronographie n'avait pas montré de lésion des artères coronaires. La masse, réséquée chirurgicalement, mesurait 8 × 8 × 3,5 cm et emportait une lésion polypoïde de 8 cm, d'aspect myxoïde (Fig. 1). À l'examen microscopique, la lésion, développée aux dépens d'un endocarde nettement épaissi, présentait dans sa partie endoluminale des secteurs

myxoïdes, fibreux et papillaires, peu cellulaires. Les cellules tumorales, peu nombreuses, étaient de grande taille et présentaient des atypies. À la base, l'aspect était plutôt angiofibromateux avec une infiltration de cellules néoplasiques isolées accompagnées d'éléments inflammatoires et de nécrose de coagulation. Dans la tumeur, quelques structures vasculaires présentaient un épaississement de l'intima qui était également infiltré de cellules tumorales. Quelques figures mitotiques dont certaines atypiques y étaient observées (Fig. 2). En immunohistochimie (Fig. 3), les cellules tumorales n'exprimaient pas la calrétinine (clone SP65, Roche-Ventana, dilution prêt à l'emploi), CD31 (Clone JC/70A, Dako, dilution 1/70), CD34 (Clone QBEnd/10, Dako, dilution 1/20), ERG (Clone EP111, Dako, dilution 1/100), Actine-muscle-lisse (Clone 1A4, Thermo-Fisher Scientific, dilution 1/500), et ALK (Clone D5F3, Cell Signaling Technology, dilution 1/100). *MDM2* (Murine Double Minute 2) (Clone IF2, Calbiochem, dilution 1/30) était diffusément et intensément exprimé en immunohistochimie dans les cellules tumorales. L'immunomarquage pour *CDK4* n'a pas été réalisé. Une étude complémentaire par hybridation in situ en fluorescence (FISH) confirmait une amplification du gène *MDM2* (12q15) (Fig. 3) (Kreatech™ *MDM2* (12q15)/SE12 FISH probe, Kreatech Diagnostics) et, dans un groupe de cellules, une polysomie marquée pour *PDGFRα* (4q12). En tenant compte des caractéristiques histologiques (prolifération tumorale mésenchymateuse maligne de croissance endocardique, indifférenciée) et moléculaires (amplification du gène *MDM2* et polysomie pour *PDGFRα*), le diagnostic de sarcome cardiaque de type intimal a été retenu.

Discussion

Les tumeurs cardiaques les plus fréquentes sont d'origine métastatique [3]. Parmi les tumeurs cardiaques primitives malignes, le sarcome cardiaque « intimal » est considéré par certains auteurs comme une variante du sarcome pléomorphe indifférencié et par d'autres comme une entité nosologique à part entière [3,4]. Étant donné la controverse sur la classification de ces tumeurs, le sarcome cardiaque intimal est l'un des moins rapporté dans la littérature ; à notre connaissance seulement une dizaine de cas ont été publiés. Comme chez notre patiente, le sarcome intimal atteint plus fréquemment les femmes, âgées de plus de 40 ans, et est souvent localisé au niveau de l'oreillette gauche dans 65 % des cas [5]. Les symptômes varient allant de la simple dyspnée, comme dans notre cas, aux symptômes généraux et/ou syndromes thromboemboliques, jusqu'à l'insuffisance cardiaque et la mort subite [7]. Dans l'étude de Neuville et al., le sarcome intimal a été rapporté comme la tumeur sarcomateuse cardiaque la plus fréquente, pouvant se présenter sous plusieurs aspects microscopiques : sarcome à cellules fusiformes, à cellules fusiformes pléomorphes, à cellules épithélioïdes, avec différenciation rhabdomyosarcomateuse, « myxofibrosarcome-like », « hémangioendothéliome-like » et « sarcome synovial-like » [3]. Dans notre cas, l'aspect microscopique était plus inhabituel : une infiltration néoplasique sous forme de rares cellules isolées de distribution très inhomogène. Le stroma était fibro-myxoïde et « angiomateux » très abondant rappelant l'aspect anciennement décrit de « myxome malin ». La présence de secteurs de nécrose et d'atypies cytonucléaires laissaient suspecter une prolifération tumorale maligne. La négativité des immunomarquages pour la calrétinine, CD31, et CD34 ainsi que la positivité en immunohistochimie pour

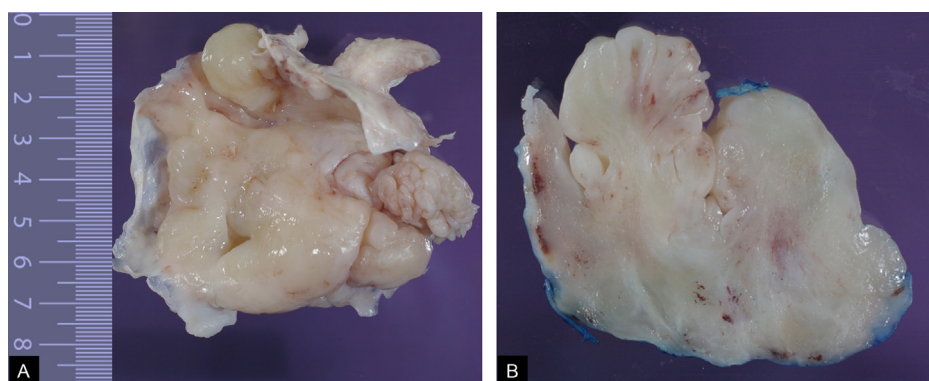


Figure 1. Aspect macroscopique de la masse cardiaque résectionnée. (A) Masse polypoïde développée au dépens de l'endocarde, (B) de coloration beige et présentant un aspect homogène et luisant, à la section.
Macroscopic appearance of the cardiac mass showing a (A) polypoid endocardial-based (B) uniform tan-white mass.

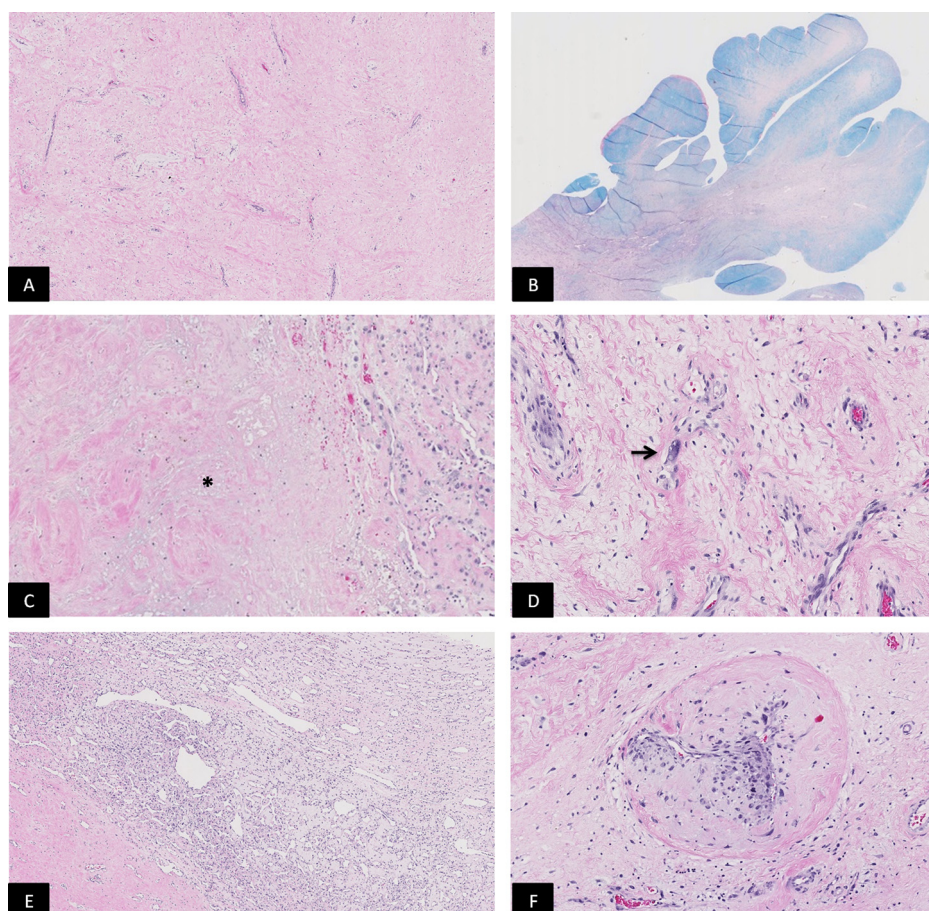


Figure 2. Analyse microscopique de la masse cardiaque montrant (A) une faible cellularité, (B) un aspect papillaire et myxoïde, (C) une nécrose « tumorale » (*), (D) des cellules isolées avec atypies cytonucléaires, (E) des secteurs d'hyperplasie vasculaire (aspect « angioma-teux »), (F) une structure vasculaire dont l'intima est épaissie avec infiltration par des cellules tumorales. (A) Hématoxyline-éosine (HE), grossissement × 10 ; (B) Bleu Alcian, × 2,5 ; (C) HE, × 20 ; (D) HE, × 40 ; (E) HE, × 10 ; (F) HE, × 40.
Microscopic findings showing (A) hypocellular, (B) papillary and myxoid features, (C) tumor necrosis (), (D) nuclear atypias in isolated tumor cells, (E) areas of vascular hyperplasia ('angiomatous'), (F) and tumor cells infiltrating a preexisting vascular structure. (A) Hematoxylin-eosin stain (HE), × 10 magnification; (B) Alcian blue stain, × 2.5 magnification; (C) HE, × 20; (D) HE, × 40; (E) HE, × 10; (F) HE, × 40.*

MDM2, confirmée par la mise en évidence de l'amplification du gène par FISH, ont permis de poser le diagnostic.

Le diagnostic de sarcome intimal repose sur la présence d'une amplification du gène *MDM2*, caractéristique de cette entité. D'autres anomalies génomiques, comme une amplification et activation de *PDGFRα* (platelet-derived growth factor reporter α) et/ou *KIT* ainsi que des mutations de

PDGFRβ, ont aussi été décrites [5,6]. Dans notre cas, une polysomie marquée pour *PDGFRA* a été identifiée. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature. Le sarcome intimal est une tumeur agressive, de pronostic sombre avec un taux de mortalité estimé à 80 % à un an en cas de résection chirurgicale incomplète. Le seul traitement permettant une amélioration de la survie est une

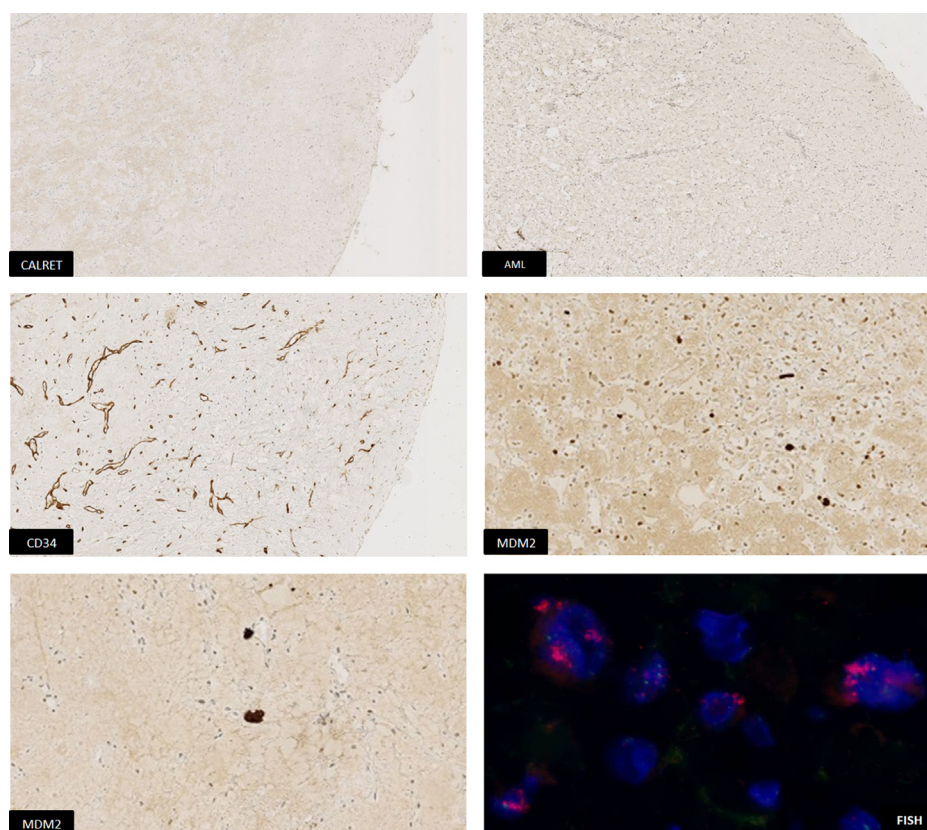


Figure 3. Étude immunohistochimique et FISH. Les cellules tumorales n'exprimaient pas la calrétinine (CALRET), CD34, et l'Actine-muscle-lisse (AML). L'immunomarquage MDM2 (Murine Double Minute 2) était intensément positif dans les cellules tumorales. Une analyse en FISH confirmait une amplification du gène *MDM2* (12q15). Anticorps CALRET (Calrétinine), AML (Actine muscle lisse), CD34, révélation chromogène DAB, grossissement $\times 4$; Anticorps *MDM2*, révélation chromogène DAB, grossissements $\times 20$, $\times 40$; Hybridation *in situ* en fluorescence FISH *MDM2* : Signal rouge : *MDM2* (12q15) ; signal vert : centromère ; signal bleu : DAPI. Immunohistochemical findings showing no staining for calretinin (CALRET), Smooth-muscle-actin (AML) and CD34 immunostainings and an expression of *MDM2* in tumor cells. Fluorescent *in situ* hybridization (FISH) study confirming *MDM2* gene amplification. Red signals: *MDM2* (12q15); Green signals: CEP12; Blue signals: DAPI.

résection chirurgicale complète de la tumeur. La médiane de survie serait de 24 mois [5]. Les bénéfices de la chimiothérapie adjuvante dans le cadre d'une maladie métastatique sont encore débattus mais paraissent modestes [5]. Enfin, la radiothérapie a moins de place dans le traitement des sarcomes cardiaques compte tenu de la cardiotoxicité [8].

En conclusion, le sarcome intimal du cœur, tumeur rare et de mauvais pronostic, reste encore débattu et de diagnostic difficile. Dans notre cas, la présentation histologique était inhabituelle, à savoir, la faible cellularité tumorale ainsi que le stroma myxoïde et angiomateux. Une meilleure connaissance de cette lésion néoplasique permettra de mieux la définir sur le plan histopathologique et moléculaire et d'adapter la surveillance et le traitement, sachant que les inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant PDGFRA ou *MDM2* semblent avoir des résultats prometteurs [5].

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Burke A, Tavora F. The 2015 WHO classification of tumors of the heart and pericardium. *J Thorac Oncol* 2016;11:441–52.
- [2] Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, editors. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2015.
- [3] Neuville A, Collin F, Bruneval P, Parrons M, Thivolet F, Gomez-Brouchet A, et al. Intimal sarcoma is the most frequent primary cardiac sarcoma: clinicopathologic and molecular retrospective analysis of 100 primary cardiac sarcomas. *Am J Surg Pathol* 2014;38:461–9.
- [4] Maleszewski JJ, Tavora F, Burke AP. Do "intimal" sarcomas of the heart exist? *Am J Surg Pathol* 2014;38:1158–9.
- [5] Vinod P, Jabri A, Hegde V, Lahorra J, Cutler D. Functional mitral stenosis: imposture of primary cardiac intimal sarcoma. *Cardiol Res* 2018;9:307–13.
- [6] Ito Y, Maeda D, Yoshida M, Yoshida A, Kudo-Asabe Y, Nanjyo H, et al. Cardiac intimal sarcoma with PDGFR β mutation and co-amplification of PDGFR α and *MDM2*: an autopsy case analyzed by whole-exome sequencing. *Virchows Arch* 2017;471:423–8.
- [7] Valecha G, Pau D, Nalluri N, Liu Y, Mohammad F, Atallah JP. Primary intimal sarcoma of the left atrium: an incidental finding on routine echo-cardiography. *Rare Tumors* 2016;8:6389.
- [8] Simpson L, Kumar SK, Okuno SH, Schaff HV, Porrata LF, Buckner JC, et al. Malignant primary cardiac tumors review of a single institution experience. *Cancer* 2008;112:2440–6.