

# Primární lymfom srdce: od diagnostiky přes léčbu až k fatálním komplikacím

Aleš Madron<sup>a</sup>, Jiří Dvořáček<sup>b</sup>, Tomáš Paleček<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Kardiologické oddělení, Nemocnice Jihlava, Jihlava

<sup>b</sup> Nemocnice Nové Město na Moravě, Nové Město na Moravě

<sup>c</sup> II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

## SOUHRN

### Klíčová slova:

Endomyokardiální biopsie

Nádor srdce

Primární lymfom srdce

Primární nádory srdce jsou vzácná onemocnění s výskytem kolem 0,02 % v dospělé populaci. V 25 % se jedná o tumory maligní, z nichž naprostou většinu představují sarkomy. Vedle nespecifických příznaků, jako je hubnutí, nechutenství či únava, se srdeční nádory mohou projevovat arytmií, srdečním selháváním nebo embolizační příhodou. Naše kazuistika popisuje primární lymfom srdce (PLS) vycházející z pravé komory a pravé síně, který se manifestoval malou plicní embolií. Při standardní léčbě nízkomolekulárním heparinem došlo ke vzniku perikardiálního výpotku s progresí do tamponády srdeční, která si vyžádala urgentní perikardiocentézu. V diagnostice srdečního nádoru hrála významnou roli magnetická rezonance (MR) srdce, kde bylo vysloveno podezření na lymfom. Konečná diagnóza difuzního velkobuněčného B-lymfomu byla stanovena histologicky z tkáně odebrané endomyokardiální biopsií. Doplnující vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET) a trepanobiopsií neprokázala extrakardiální lokalizaci tumoru. Následovala krátkodobě úspěšná chemoterapie s kompletní regresí nádoru. Po pěti měsících od posledního cyklu chemoterapie nicméně došlo k recidivě lymfomu v oblasti zadní části pravé postranní komory mozkové a splenium corporis callosi. K vyloučení nádorové duplicity bylo přistoupeno k odběru tumorózní tkáně metodou stereotaktické biopsie, při níž došlo ke krvácení s provalením do mozkových komor a následným exitus letalis.

© 2019, ČKS.

## ABSTRACT

### Keywords:

Cardiac tumors

Endomyocardial biopsy

Primary cardiac lymphoma

Primary cardiac tumors are a rare disease, their incidence is around 0.02% in adults. Only 25% of primary cardiac tumors are malignant and, of these, most are sarcomas. Symptoms include loss of weight, loss of appetite, fatigue, thromboembolism, heart failure or arrhythmias. Our case report describes a primary cardiac lymphoma from the right atrium and the right ventricle that presented with a small pulmonary embolism. Administration of the low molecular weight heparin led into a pericardial effusion followed by the cardiac tamponade requiring an urgent pericardiocentesis. Cardiac magnetic resonance imaging (MR) was crucial in the diagnostic process as the imaging modality making an initial diagnosis. Histologic examination from the endomyocardial biopsy demonstrated a diffuse large B-cell lymphoma. Total-body positron emission tomography (PET) and bone marrow biopsy confirmed a localized cardiac tumor. The patient received a targeted chemotherapy which led to the complete regression of the tumor. However, five months after the last cycle of chemotherapy, the lymphoma relapsed in the posterior part of the right lateral brain ventricle and in the area of splenium corporis callosi. To rule out the tumor duplicity, a stereotactic brain biopsy was performed. Unfortunately, it was complicated with an intracerebral bleeding followed by the patient's death.

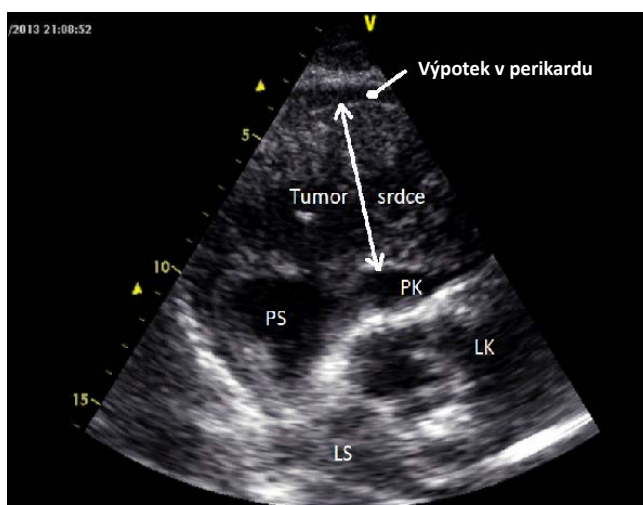
Adresa pro korespondenci: MUDr. Aleš Madron, Kardiologické oddělení, Nemocnice Jihlava, Vrchlického 59, 586 33 Jihlava, e-mail: ales.madron@gmail.com

## Úvod

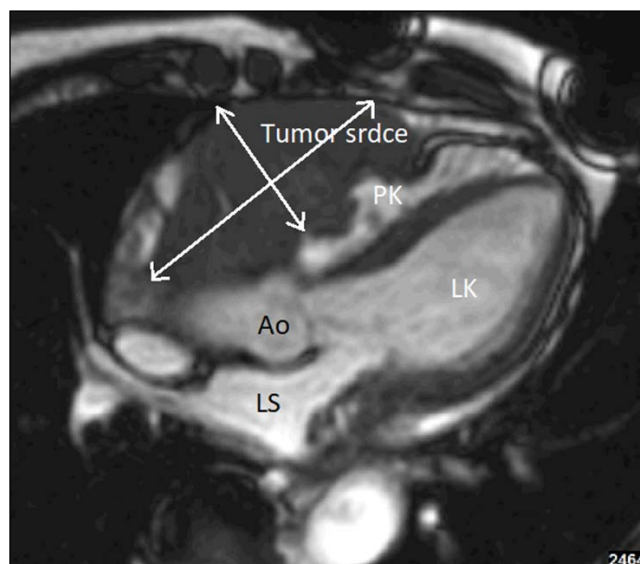
Primární lymfom srdce (PLS) je extrémně vzácné onemocnění srdce a/nebo perikardu a je zastoupen pouze v 1,3 % všech primárních nádorů srdce a v 0,5 % extranodálních lymfomů. PLS nemá typickou patognomickou manifestaci a s tím souvisí oddálení stanovení diagnózy a špatná prognóza.

## Kazuistika

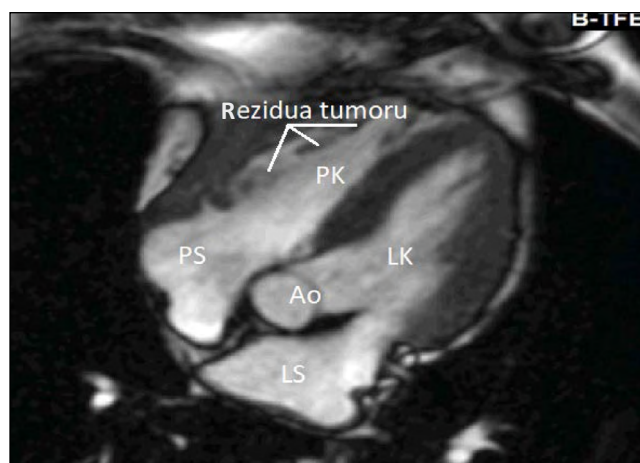
Devětasedmdesátiletý muž byl přijat do spádové nemocnice pro bolesti na hrudi. Fyzikální nález při přijetí byl chudý, pacient byl normotenzní, s normální saturací  $O_2$ , 12svodové EKG bylo bez významné patologie. V laboratorních testech byl stanoven negativní Troponin I a byla zaznamenána vyšší koncentrace d-dimerů, pro kterou byla doplněna perfuzně – ventilační scintigrafie plic, jež verifikovala malou plicní embolii. S ohledem na tuto skutečnost byla zahájena antikoagulace nízkomolekulárním heparinem v terapeutické dávce. Šestý den od přijetí došlo ke zhoršení klinického stavu, pacient byl tachyponický, hypotenzní a echokardiograficky byla diagnostikována srdeční tamponáda s nutností urgentní perikardiocentézy a evakuací přibližně 650 ml hemoragické tekutiny (cytologicky bez záchytu maligních buněk). Současně byl pomocí echokardiografie zobrazen v pravé srdeční síni i pravé srdeční komoře patologický útvar (obr. 1 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=108&pid=1218&file=741>, video 1 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=108&pid=1218&file=732>). Po stabilizaci stavu byla doplněna magnetická rezonance (MR) srdce s nálezem tumorózní infiltrace stěny pravé komory a pravé síně (obr. 2 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=108&pid=1218&file=740>, video 2 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=108&pid=1218&file=737>). K histologické verifikaci tumoru byla provedena endomyokardiální biopsie



Obr. 1. – Echokardiogram srdce, subxifoideální projekce – patrná tumorózní infiltrace stěny pravé síně a pravé komory. LK – levá komora; LS – levá síň; PK – pravá komora; PS – pravá síň.

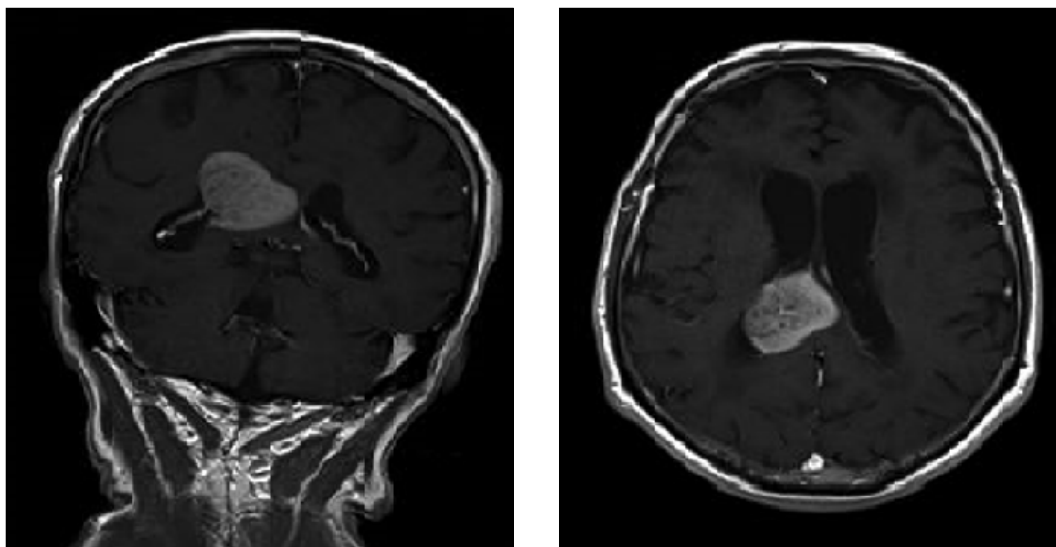


Obr. 2 – Magnetická rezonance srdce, čtyřdutinová projekce – patrná je tumorózní infiltrace stěny pravé komory a pravé síně. Ao – aorta; LK – levá komora; LS – levá síň; PK – pravá komora; PS – pravá síň.



Obr. 3 – Magnetická rezonance srdce, čtyřdutinová projekce – zřetelná regrese tumoru po dokončeném 3. cyklu chemoterapie. Ao – aorta; LK – levá komora; LS – levá síň; PK – pravá komora; PS – pravá síň.

z oblasti infiltrované stěny pravé komory (video 3 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=108&pid=1218&file=733>). Histologicky se jednalo o difúzní velkobuněčný B lymfom non GC fenotyp. V rámci stagingu byl pacient vyšetřen pomocí celotělové pozitronové emisní tomografie/výpočetní tomografie (PET/CT), která prokázala rozsáhlou infiltraci pravostranných oddílů srdečních o velikosti 132 x 105 x 110 mm s postižením nadbraničních lymfatických uzlin (video 4 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=108&pid=1218&file=735>, kompletní popis PET/CT na konci textu). Pacient podstoupil šest sérií chemoterapie v režimu rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vincristin a prednison. Po dokončeném 3. cyklu chemoterapie byla doplněna kontrolní MR srdce, kde byla patrná zřetelná regrese tumorózní infiltrace (obr. 3 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=108&pid=1218&file=738>, video 5



Obr. 4 – Magnetická rezonance mozku prokazuje expanzivní proces v oblasti zadní části pravé postranní komory a splenium corporis callosi.

[line.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=108&pid=1218&file=736](http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=108&pid=1218&file=736)). Pacient absolvoval šest sérií chemoterapie bez větších obtíží a jedinými nežádoucími účinky byl úbytek hmotnosti přibližně 7 kg, mírná forma deprese a vývoj osteoporózy páteře s bolestmi zad.

Po šesti měsících od zahájení léčby byla provedena kontrolní PET/CT hrudníku, břicha a malé pánve, která potvrdila kompletní remisi onemocnění (video 6 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=108&pid=1218&file=734>). Vedlejším nálezem byla osteoporotická komprese obratlových těl Th 7, Th 9, Th 12 a L1–L5.

Po pěti měsících od ukončení chemoterapie se u pacienta objevily amenní stavy, pro které byla provedena kontrolní MR mozku. Zde byl popsán expanzivní proces v oblasti zadní strany pravé postranní komory mozkové a splenium corporis callosi (obr. 4 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=108&pid=1218&file=739>). K vyloučení nádorové duplicity byla doporučena a provedena stereotaktická biopsie tumoru, nicméně ještě ve večerních hodinách po zákroku došlo ke zhoršení stavu vědomí, fatické poruše a těžké levostranné hemiparéze. Pacient byl intubován, napojen na umělou plicní ventilaci a urgentně byla provedena výpočetní tomografie (CT) mozku, kde byl zjištěn prokrvácený tumor s provalením do komor. Po čtyřech dnech od vzniku této komplikace pacient zemřel. Histologicky byl potvrzen stejný typ lymfomu, pro který byl pacient již léčen.

## Diskuse a závěr

Studie v dospělé populaci opírající se o patologicko-anatomické nálezy popisují výskyt primárních nádorů srdce okolo 0,02 %.<sup>1</sup> Sekundární nádory srdce jsou v porovnání s primárními nádory podstatně častější, a to zejména metastázy karcinomů, sarkomů a krevních nádorů. Většina primárních nádorů srdce, zhruba 75 %, je benigní. Zbytek tvoří maligní nádory a patří sem především sarkomy.

PLS jsou extrémně vzácné, objevují se především u mužů a častěji v pravostranných srdečních oddílech.<sup>2-4</sup> PLS je častější u imunokompromitovaných pacientů, často sekundárně vlivem lymfoproliferace asociované s virovou infekcí Ebsteina–Barrové.<sup>5</sup> V naší kazuistice popisujeme výskyt srdečního lymfomu v pravé síni a pravé komoře u staršího pacienta mužského pohlaví bez poruchy imunity.

Primární nádory srdce včetně PLS nemají patognomickou klinickou manifestaci a symptomy se odvíjejí od lokalizace lymfomu v srdci. Nádory postihující pravostranné srdeční oddíly mohou být příčinou pravostranné srdeční insuficience či plicní embolizace. Levostranné postižení tumorem se může manifestovat levostranným srdečním selháváním při obstrukci toku krve či embolizací do systémového oběhu, zejména do centrálního nervového systému (CNS). Tumory infiltrující stěnu levé komory srdeční se mohou prezentovat arytmií či poruchou převodního systému.<sup>6</sup> Klinický obraz pacienta popisovaného v této kazuistice byl chudý, prvním příznakem byla bolest na hrudníku, zřejmě v důsledku embolizace tumoru do plicnice anebo v důsledku dráždění nervových zakončení v srdci.

Podezření na srdeční nádor je většinou vysloveno na základě transthorakální echokardiografie, k přesnějšímu zobrazení a ke stagingu se používá CT, MR srdce a celotělová PET. Konečnou diagnózu stanoví až histologické vyšetření vzorku tkáně odebrané biopsií buď z primárního tumoru, či z extrakardiální masy.<sup>7</sup> K odběru tumorózní tkáně se provádí myokardiální biopsie při explorativní thorakotomii nebo transvenózně. Uvedená kazuistika ukazuje, že je vhodné použít časné echokardiografické vyšetření u všech pacientů s podezřením na plicní embolii tak, aby byly vyloučeny i vzácné diagnózy vč. srdečních nádorů. Diagnózu PLS bylo v našem případě možné potvrdit pouze na základě biopsie provedené endokardiálně.

Zlatý standard v léčbě PLS neexistuje. Z různých kazuistických sdělení vychází jako výhoda chemoterapie v režimu rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vincristin a prednison,<sup>8</sup> zatímco chirurgická léčba nezlepšuje pro-

gnózu a měla by být zvážena u pacientů hemodynamicky kompromitovaných vlivem obstrukce toku krve tumorem.<sup>9</sup> Vzhledem k nízkému počtu případů je stále nejasné, zda radioterapie kombinovaná s chemoterapií je superiorní k samotné chemoterapii, nicméně pro vysoké riziko kardiopulmonálního poškození je radioterapie méně preferovanou léčebnou modalitou.<sup>10</sup> V našem případě byla k léčbě na doporučení komplexního onkologického centra zvolena chemoterapie bez konkomitantní radioterapie nebo chirurgie.

Relaps primárního lymfomu srdce v oblasti CNS je extrémně vzácný a v literatuře existuje jen několik podobných kazuistických sdělení, vždy s infaustní prognózou.<sup>11</sup> Na postižení CNS je třeba myslet při vzniku neurologických symptomů i přes zdánlivě vyléčené onemocnění. V případě našeho pacienta došlo s odstupem pěti měsíců od ukončení léčby k relapsu lymfomu do zadní části pravé laterální mozkové komory a oblasti splenium corporis callosi. V této lokalizaci se tumor manifestoval změnami chování, alterací cirkadiálního rytmu a apatií.

Prognóza pacientů s PLS je špatná, 60 % pacientů umírá do dvou měsíců od stanovení diagnózy. Přežití pacientů je 1,5–26,5 měsíce, s odhadovaným mediánem okolo 12 měsíců.<sup>12</sup> Pacient v naší kazuistice zemřel v důsledku komplikací stereotaktické biopsie tumoru pět měsíců od ukončení léčby.

#### Poděkování

Rád bych poděkoval svému kolegovi MUDr. Jiřímu Dvořáčkovi a prof. MUDr. Tomáši Palečkovi, Ph.D., za spolupráci při řešení tak raritního případu. Speciální dík patří MUDr. Ing. Martinu Eisenbergerovi, Ph.D., za pomoc při psaní a korektuře odborného článku. A v neposlední řadě děkuji MUDr. Ptáčnickovi z oddělení nukleární medicíny VFN v Praze za poskytnutí obrazované dokumentace PET/CT.

#### Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

#### Odkaz na článek online

<http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=108&pid=1218>

#### Literatura

1. K. Reynen, Frequency of primary tumors of the heart, *American Journal of Cardiology* 77 (1996) 107.
2. S. Neragi-Miandoab, J. Kim, G.J. Vlahakes, Malignant tumours of the heart: A Review of tumour type, diagnosis and therapy, *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 19 (2007) 748–756.
3. A. Petrich, S.I. Cho, H. Billett, Primary cardiac lymphoma, *Cancer* 117 (2011) 581–589.
4. C.E. Miguel, R.B. Bestetti, Primary cardiac lymphoma, *International Journal of Cardiology* 149 (2011) 358–363.
5. J. Jeudy, J. Kirsch, F. Tavora, et al., Cardiac lymphoma, *Radiographics* 32 (2012) 1369–1380.
6. L. Simpson, S.K. Kumar, S.H. Okuno, et al., Malignant primary cardiac tumors, *Cancer* 112 (2008) 2440–2446.
7. L. Mendelson, E. Hsu, H. Chung, A. Hsu, Primary cardiac lymphoma: Importance of tissue diagnosis, *Case Reports in Hematology* 2018 (2018) 6192452.

8. M.A. Dawson, J. Mariani, A. Taylor, et al., The successful treatment of primary cardiac lymphoma with a dose-dense schedule of rituximab plus CHOP, *Annals of Oncology* 17 (2006) 176–177.
9. J. Grantomo, J. Pratita, J. Rachmat, M. Saraswati, A rare case of primary cardiac lymphoma and the role of early surgical debulking: a case report, *European Heart Journal. Case Reports* 2 (2018) yty116.
10. D.Y. Shin, Y.G. Lee, H.J. Lee, et al., Long-term disease-free survival of patients with primary cardiac lymphoma treated with systemic chemotherapy and radiotherapy, *Korean Journal of Hematology* 45 (2010) 282–285.
11. N. Ospina-García, G.C. Román, B. Pascual, et al., Hypothalamic relapse of a cardiac large B-cell lymphoma presenting with memory loss, confabulation, alexia–agraphia, apathy, hypersomnia, appetite disturbances and diabetes insipidus. *BMJ Case Reports* 2018 (2018). pii: bcr-2016-217700. doi: 10.1136/bcr-2016-217700.
12. J.F. Cheng, S.H. Lee, R.B. Hsu, et al., Fulminant primary cardiac lymphoma with sudden cardiac death: A case report and brief review, *Journal of the Formosan Medical Association* 117 (2018) 939–943.

## Kompletní popis PET/CT – vstupní vyšetření před zahájením léčby:

### Nález

Patologická hypodenzní formace v oblasti mediastina infiltrující pravostranné srdeční oddíly, kde jsou i výpadky v kontrastní náplni, jak síně, tak i komory, masa zasahuje i do oblasti ústí horní duté žíly, celkově velikosti 132 × 105 × 110 mm, s výrazně zvýšenou akumulací FDG.

V mediastinu paratracheálně pod aortálním obloukem uzlina velikosti 15 mm s výrazně zvýšenou akumulací FDG. Další drobné uzlinky retrosternálně bilaterálně do 7 mm s výrazně zvýšenou akumulací FDG. V pravém hilu uzlina do 10 mm s výrazněji zvýšenou akumulací FDG, další stejná v prekordiálním tuku ventrálně vlevo velikosti 11 mm, částečně splývající s uvedenou masou, taktéž výrazně zvýšeně akumuluje FDG.

Vpravo v oblasti náplně horní duté žíly a stejně tak pravostranného truncus brachiocephalicus a následně i v. jugularis interna vpravo s výraznějším výpadkem kontrastní náplně v terénu trombotizace.

Vlevo v oblasti v. jugularis interna nevyloučím taktéž nástěnný trombus.

CŽK zaveden do v. cava superior cestou v. subclavia vpravo infraklavikulárním přístupem.

Plicní parenchym v S5 středního laloku vpravo na interlobiu s nodozitou velikosti 12 mm s drobnou kalcifikací, bez zvýšené akumulace FDG, ostatní parenchym bez dalších ložiskových změn, zesílení pleury oboustranně dorzálně, jinak bez tekutiny v pleurálních dutinách.

Hypodenznější struktura jaterního parenchymu v.s. v terénu difuzní hepatopatie charakteru steatózy, nadledviny nezvětšené s lehce zvýšenou akumulací FDG (nejspíše aktivace), cysty obou ledvin, zvětšená prostata s kalcifikacemi v centru s drobným fokusem zvýšené akumulace FDG – nejspíše aktivní moč v uretře, ostatní parenchymové orgány dutiny břišní, retroperitonea a páneve

bez odchylek. V oblasti duodena dva fokusy zvýšené akumulace FDG, bez zjevného CT korelátu.

V oblasti mezi spinózními výběžky L3/4 zvýšená akumulace FDG, nejspíše na podkladě degenerativních změn, ostatní zobrazený skelet bez známek nádorového postižení.

### **Závěr**

Lymfomová infiltrace pravostranných srdečních oddílů s regionální lymfadenopatií nadbráničně – onkologická škála pravděpodobnosti: 5 – pozitivní nález.

Trombotizace horní duté žíly, truncus brachiocephalicus a v. jugularis interna vpravo, vlevo ve v. jugularis interna taktéž nevyločíme nástěnný trombus – bez zvýšené akumulace FDG.

V oblasti duodena dva fokusy zvýšené akumulace FDG – onkologická škála pravděpodobnosti: 2 – pravděpodobně negativní nález.

Nodozita v S5 pravé plíce – nejspíše benigní etiologie – onkologická škála pravděpodobnosti: 1 – negativní nález.



## **CURRICULUM VITAE**

**MUDr. Mgr. Aleš Madron** absolvoval v roce 2002 Farmaceutickou fakultu VFU v Brně a v roce 2007 Lékařskou fakultu MU v Brně. Specializaci v oboru interní lékařství složil v roce 2014 a nyní se připravuje na atestaci z kardiologie. V současné době pracuje jako lékař na Kardiologickém oddělení v Nemocnici Jihlava. Jeho hlavní náplní je práce na koronární jednotce a na elektrofyziologickém pracovišti.