

## A História Natural dos Tumores Cardíacos Primários em Crianças foi Modificada Recentemente?

*Has the Natural History of Primary Heart Tumors in Children Been Modified Recently?*

Vera Demarchi Aiello<sup>1</sup>

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,<sup>1</sup> São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Resultados Perinatais e Seguimento em Longo Prazo de Tumores Cardíacos Fetais: Estudo de Coorte Histórica de 30 Anos

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Camargo et al.,<sup>1</sup> apresentam sua experiência de 30 anos no diagnóstico de tumores cardíacos primários durante a vida fetal.<sup>1</sup>

Os autores focaram no grupo dos rhabdomiomas, tumor cardíaco mais prevalente em fetos relatado na literatura<sup>2</sup> e em sua casuística.

Conforme afirmam Camargo et al.,<sup>1</sup> os rhabdomiomas cardíacos podem sofrer regressão espontânea e somente quando causarem obstrução da via de saída ou arritmias que resistam ao tratamento médico a ressecção cirúrgica pode ser necessária. No entanto, uma abordagem terapêutica não invasiva foi recentemente adotada, com terapia materna com inibidores de mTOR e, se necessário devido ao crescimento persistente do tumor, tratamento pós-natal do paciente.<sup>3</sup> Além disso, a maioria dos pacientes diagnosticados em vida fetal com rhabdomiomas múltiplos também apresentam o complexo de esclerose tuberosa, e as manifestações sistêmicas – inclusive as neurológicas – devem ser convenientemente tratadas.

mTOR é uma quinase que integra vários sinais para controlar o crescimento e a tradução celular. O complexo da esclerose tuberosa deriva da presença de variantes de genes que codificam proteínas que, em condições normais, inibem a ativação da via mTOR. Mutações nestas proteínas podem resultar na ativação permanente do mTOR e na proliferação celular descontrolada.<sup>4</sup>

Sirolimus e everolimus são os medicamentos utilizados para inibir o crescimento de rhabdomiomas, mas foram inicialmente utilizados como imunossupressores em transplantes de órgãos e também no tratamento de linfangioleiomiomatose em adultos (LAM). Foi relatada regressão completa dos rhabdomiomas cardíacos após o uso desses inibidores de mTOR.<sup>5,6</sup>

No Brasil, o Sirolimus está hoje disponível para pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) após indicação clínica. O período de estudo de Camargo et al.,<sup>1</sup> entretanto, foi de 30

anos e, para a maioria de seus pacientes, os medicamentos inibidores de mTOR não estavam disponíveis.

Considerando a ampla utilização dessas drogas em todo o mundo, pode-se considerar que uma história natural modificada dos rhabdomiomas fetais ainda não foi descrita.

Outro procedimento considerado modificador de neoplasias cardíacas inoperáveis é o transplante cardíaco.<sup>7</sup> Às vezes utilizado como opção para neoplasias recorrentes malignas ou não malignas, o transplante pode ser o procedimento de escolha para tumores localizados em topografias críticas. Também tem sido realizada em lactentes e crianças para tumores que ocupem grande parte das paredes ventriculares, como ocorre frequentemente com fibromas. Alguns relatos de crianças pequenas com fibromas cardíacos submetidas a transplante já foram publicados.<sup>8</sup>

Neonatos com hamartomas cardíacos mais raros se beneficiariam da mesma terapia, por exemplo, casos de hamartomas de cardiomiócitos maduros, que, embora não sejam infiltrativos, podem ocupar grandes áreas das paredes ventriculares.

### Morfologia das lesões nodulares do coração fetal e neonatal

As lesões nodulares mais frequentes do coração fetal e neonatal são os rhabdomiomas e os fibromas, considerados hamartomas.

Nas células do rhabdomioma, a falta de marcadores imunohistoquímicos proliferativos indica que essas lesões são mais provavelmente hamartomas do que verdadeiras neoplasias.<sup>9</sup>

Embora os rhabdomiomas sejam frequentemente lesões múltiplas e bem demarcadas, os fibromas são geralmente únicos e têm limites infiltrativos (Figura 1).

Histologicamente, rhabdomiomas e fibromas também são bastante distintos. Os primeiros são compostos por células vacuoladas grandes e poligonais com limites claros e ocasionalmente finos filamentos de citoplasma que unem o núcleo à membrana celular, dando-lhes a aparência de “células em aranha” (Figura 2).

Por outro lado, os fibromas apresentam células fusiformes bem orientadas (fibroblastos) imersas em um estroma colagênico denso, que aprisiona células miocárdicas normais na periferia da lesão (Figura 2).

Em resumo, os avanços nos métodos diagnósticos e terapêuticos já alteraram o prognóstico de crianças nascidas com tumores cardíacos primários. A esperança é que haja mais avanços para que o tratamento da maioria dos tumores possa ser iniciado ainda durante a vida fetal.

### Palavras-chave

Criança; Feto/diagnóstico por imagem; Neoplasias Cardíacas/patologia; Esclerose Tuberosa/complicações; Coração Fetal/anormalidades

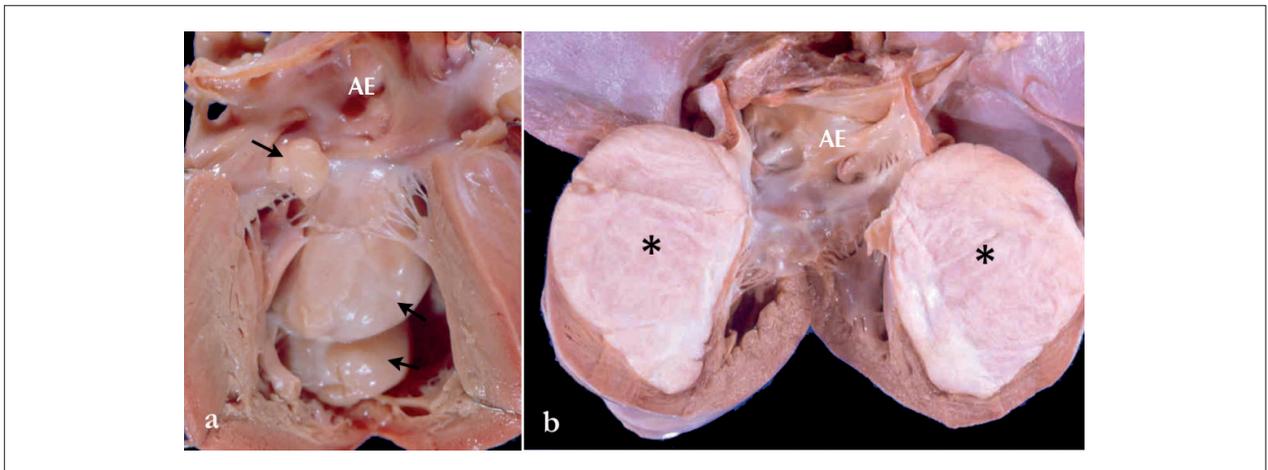
#### Correspondência: Vera Demarchi Aiello •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

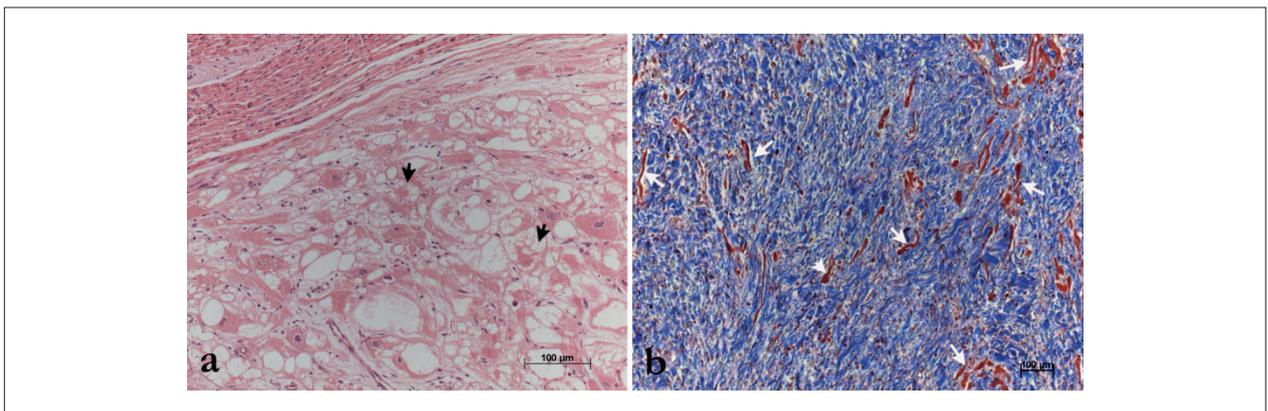
E-mail: vera.aiello@incor.usp.br, vdaellido@gmail.com

Artigo recebido em 07/12/2023, revisado em 18/01/2024, aceito em 18/01/2024

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230849>



**Figura 1** – Aspectos macroscópicos dos tumores cardíacos primários mais frequentes em neonatos. O painel a) mostra um coração neonatal com múltiplos rabdomiomas no interior das câmaras cardíacas esquerdas, de diferentes tamanhos (setas). No painel b) observamos o coração de um neonato com uma enorme massa intramural (septal) esbranquiçada, substituindo parcialmente o miocárdio e também projetando-se para dentro da cavidade ventricular (asteriscos). AE: átrio esquerdo.



**Figura 2** – Características histológicas de rabdomioma e fibroma. Em a) um rabdomioma ventricular típico apresenta grandes células vacuolizadas, algumas com aparência de “células em aranha” (setas pretas). O painel b) mostra a periferia de um fibroma cardíaco, com células miocárdicas aprisionadas (setas brancas) entre o denso estroma de colágeno (azul). Coloração hematoxilina-eosina e tricrômico de Masson, respectivamente.

## Referências

- Camargo FM, Brizot ML, Francisco RPV, Carvalho WB, Ikari NM, Peres SV, et al. Perinatal Results and Long-Term Follow-Up of Fetal Cardiac Tumors: A 30-Year Historical Cohort Study. *Arq Bras Cardiol.* 2024; 121(1):e20220469. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220469>.
- Fesslova V, Villa L, Rizzuti T, Mastrangelo M, Mosca F. Natural history and long-term outcome of cardiac rhabdomyomas detected prenatally. *Prenat Diagn.* 2004 Apr;24(4):241-8. doi: 10.1002/pd.825.
- Barnes BT, Procaccini D, Crino J, Blakemore K, Sekar P, Sagaser KG, et al. Maternal Sirolimus Therapy for Fetal Cardiac Rhabdomyomas. *N Engl J Med.* 2018 May 10;378(19):1844-5. doi: 10.1056/NEJMc1800352.
- Previtali R, Prontera G, Alfei E, Nespoli L, Masnada S, Veggiotti P, Mannarino S. Paradigm shift in the treatment of tuberous sclerosis: Effectiveness of everolimus. *Pharmacol Res.* 2023 Sep;195:106884. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106884.
- Breathnach C, Pears J, Franklin O, Webb D, McMahon CJ. Rapid regression of left ventricular outflow tract rhabdomyoma after sirolimus therapy. *Pediatrics.* 2014 Oct;134(4):e1199-202. doi: 10.1542/peds.2013-3293.
- Choudhry S, Nguyen HH, Anwar S. Rapid resolution of cardiac rhabdomyomas following everolimus therapy. *BMJ Case Rep.* 2015 Dec 9;2015:bcr2015212946. doi: 10.1136/bcr-2015-212946.
- Gowdamarajan A, Michler RE. Therapy for primary cardiac tumors: is there a role for heart transplantation? *Curr Opin Cardiol.* 2000 Mar;15(2):121-5. doi: 10.1097/00001573-200003000-00010.
- Kobayashi D, L'Ecuyer TJ, Aggarwal S. Orthotopic heart transplant: a therapeutic option for unresectable cardiac fibroma in infants. *Congenit Heart Dis.* 2012;7:E31-E36.
- Burke A, Virmani R. Pediatric heart tumors. *Cardiovasc Pathol.* 2008 Jul-Aug;17(4):193-8. doi: 10.1016/j.carpath.2007.08.008.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons