

ENDOMYOKARDİYAL BİOPSİ, KLİNİKTEKİ YERİ VE SONUÇLARIMIZ

Uzm.Dr. Murat ERSANLI (*) • Prof. Dr. Feriha ÖZ (**) • Doç. Dr. Servet ÖZTÜRK (*) • Doç. Dr. Rasim ENAR (*)
• Y.Doç. Dr. Büge ÖZ (**) • Prof. Dr. Nuran YAZICIOĞLU (*) • Prof. Dr. Cem'i DEMİROĞLU (*)

ÖZET:İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsünde Nisan 1990 -Ağustos 1992 tarihleri arasında 29 endomyokardiyal biopsi uygulanmıştır. Kateter laboratuvarında komplikasyonsuz uyguladığımız biopsi materyalinin sol ventrikülden alındığı bu tanı yönteminin hastalıkların gerek tanı gerek takip ve gerekse tedavilerinin değerlendirilmesinde anlamlı olarak katkısı olmuştur.

ANAHTAR KELİMELEER : Endomyokardiyal biopsi (EMB), Dilate kardiyomyopati (DK).

SUMMARY: 29 endomyocardial biopsies were performed at the Istanbul University Institute of Cardiolgy between April 1990 and August 1992. Biopsies were taken from the left ventricle at the catheter laboratory without any complication. The mainly microscopic findings were hypertrophy and vacuolar degeneration of the myosites. There were no inflammatory infiltration in the interstitium. This diagnostic procedure has contributed to a great extent to the evaluation of the diagnosis, follow-up and treatment of the diseases.

KEY WORDS : Endomyocardial biopsy (EMB), dilated cardiomyopathy (DK).

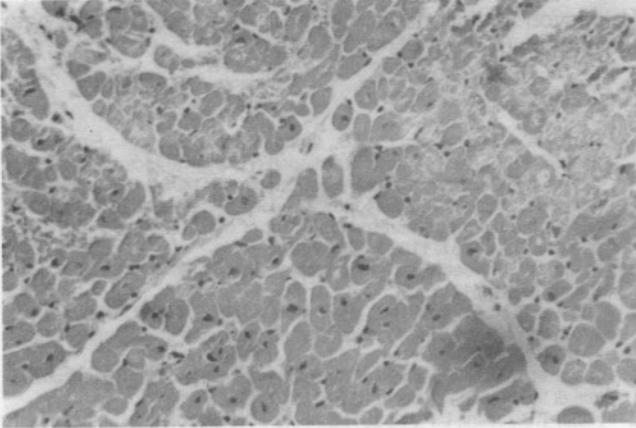
GİRİŞ

Son yıllarda kardiyolojide çeşitli hastalıkların tanı, prognoz tayini ve tedavi takibinde gelişen invaziv tanı yöntemlerinden biri de endomyokardiyal biopsidir (EMB). Bazı hastalıkların tanısı EMB ile konulmakta ve bu şekilde hastalığa

özgü tedavi yapılabilmektedir (1-7). Kesinlikle EMB endikasyonu olan hastalıklar: Kalp transplant rejeksiyonunun incelenmesi, antrasiklin toksisitesi, EMB'nin yararlı olduğu hastalıklar (miyokardit tanı ve tedavisinin takibi, sekonder kardiyomyopatilerin tanısı, restriktif kardiyomyopati ve konsütrktif perikarditin ayrılması). EMB endikasyonunun olası olduğu hastalıklar ise: İdyopatik dilate kardiyomyopatinin prognoz tayini, açıklanamayan ve hayatı tehdit eden ventriküler taşiaritmi ve AIDS şeklinde sıralanabilir (3,8).

* İst. Tıp Fakültesi Kardiyoloji Enstitüsü

** İst. Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı



Şekil 1: Pek az miyozitte iri çekirdek (hipertrofi) (+), seyrek miyozitte sarkoplazma içinde iri vakuol (+) (H-Ex200)

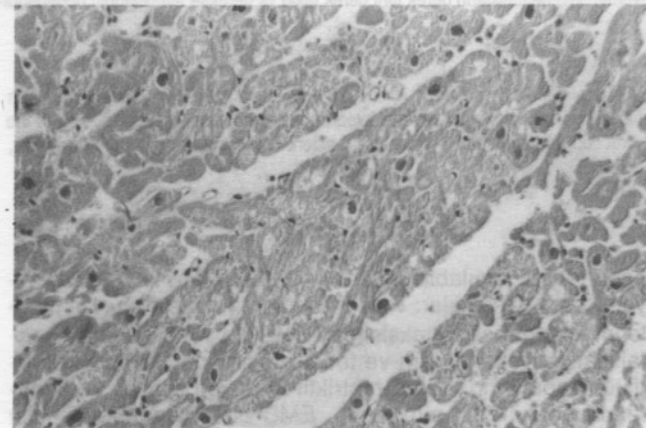
Alınan materyal patolojik olarak daha çok ışık mikroskobu ile incelenmektedir. Özellikle elektron mikroskobu, gelişen biyokimya ve immunolojinin verdiği imkanlarla, hücresel komponentler ve reseptörler seviyesinde de incelenmekte olup bu yöntemler her gün daha da gelişmektedir (1,2,3,8).

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsünde yapılan EMB'ler, yöntemin sağladığı yararlar, komplikasyonları ve morfolojik değerlendirmeleri incelenmiştir.

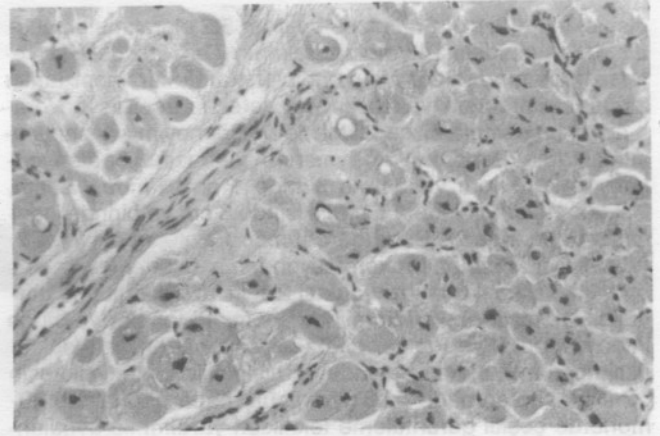
MATERYAL VE METOD

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsünde Nisan 1990-Ağustos 1992 tarihleri arasında 28 hastaya 29 EMB uygulandı. Hastalar 11 kadın, 17 erkek olup, yaş ortalaması kadınlarda $36,55 \pm 15,12$ (15,60) erkeklerde $43,88 \pm 13,88$ (17,64), toplam popülasyonda $41 \pm 14,31$ (15,64) idi. 21 hastaya dilate kardiyomiopati (DK), 2 hastaya hipertrofik kardiyomiopati, 2 hastaya tedaviye dirençli konjestif kalp yetersizliği, 2 hastaya miyokardit ön tanısı, 1 hastaya transplantasyon sonrası allograft kontrolü, için birer kez 1 hastaya immunoterapi sonrası ikinci kez EMB yapıldı.

Hastaların tümünde sağ femoralarter yolu ile sol ventrikül apikal ve septal bölgesinden EMB yapıldı. Bunun için önce 8 F pigtail kateteri içinde kılavuz tel sol ventrikül apeksine kadar ilerletildi. Takiben pigtail kateteri çıkarılarak, Mansfield (62-10) Byceps (Boston Scientific) biopsi forsepi-



Şekil 3: Çoğu miyozitte iri çekirdek (hipertrofi) (+++), bir çok miyozit sarkoplazmasında vakuoller (+++) (H-Ex200)



Şekil 2: Bazı miyozitlerde (hipertrofi) (++) bazılarında sarkoplazmik iri vakuol (++). Miyozit kaybı ve fibrozis (++) (H-Ex200)

si kılavuz tel üzerinden sol ventrikül apeksine kadar ilerletildi ve biopsi alındı. Biopsi materyali gerekli incelemenin yapılmasına yeterli miktarda (en az 1 mm³) alındı ve biptom ağzının ventrikül üzerinde kapanmasından itibaren 20 sn içinde materyal %10'luk formalinde tespit edildi (9). Materyal İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında değerlendirildi. Biopsi materyali %10 luk formalinde tespit edildikten sonra parafin takibi yapılarak bloklandı; 5 mikron kalınlığında kesitler yapıldı ve kesitlere Mayer hematoxilen-eozin boyası, modifiye Masson boyası uygulandı. Bu kesitler ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Her vakada literatürde tarif edilen miyosit boyutu (hipertrofi-iri çekirdek ve geniş sitoplazma), hücre degenerasyonu, nükleus boyutu, nükleus hiperkromazisi, düzensizliği, fibrozis ve inflamasyon olup olmadığına bakıldı (1,4,6,10,11,12,13). Bu bulguların yaygınlık derecesine göre patolojik değişiklikler tarafımızdan (+), (++) (+++) şeklinde belirtildi: (+) lezyonun çok seyrek olduğunu göstermek için kullanıldı (Şekil 1). (++) ile patolojik değişikliklerin daha sık olduğu anlatılmak istendi (Şekil 2). (+++) ile değişikliklerin her alan da, yani yaygın olduğu ifade edildi (Şekil 3). (Tablo: 1).

BULGULAR

Işık mikroskobunda incelenen materyelde gözlenen başlıca bulgular, yer yer ya da yaygın hipertrofi, hiperkro-



Şekil 4: Çoğu miyozitte iri çekirdek (hipertrofi) (+++), bir çok miyozit sarkoplazmasında vakuoller (+++) (H-Ex200)

TABLO 1. EMKB BULGULARI

Kül. Tanı	İsim	Yaş Cins	Nük. Büyük.	Nük. Küçük.	Nük. Hiperkro.	Nük. Düzensiz	Degene-rasyon	Sit.	Fib.	Inf
DK	EE	47,E	++	+	+	+	-	+	+	-
DK	RG	39,E	-	++	+	-	-	++	+++	-
DK	GE	39,K	+++	-	+++	++	-	-	+	-
DK	MN	63,E	+++	-	+++	++	-	-	-	-
DK	AR	50,K	+	-	+	+	-	-	-	-
DK	CA	32,E	+	++	+	-	++	++	++	-
DK	RÜ	55,E	++	-	++	+	-	-	+++	-
DK	YC	44,E	+++	-	++	++	-	-	++	-
DK	ÜN	60,K	++	+	++	+	-	+	++	+
DK	RD	60,E	+++	+	++	+	-	+	++	-
DK	AE	58,E	+++	-	-	++	-	-	-	-
DK	FB	64,E	++	+	+	-	-	+	+	-
DK	HT	17,E	+++	-	+	-	-	-	+	-
DK	FT	41,E	+++	-	++	+	-	-	+	-
DK	ŞÇ	22,K	+	-	-	-	+	-	+	-
DK	MC	22,K	+	-	-	-	+	-	-	-
DK	HE	35,K	+	-	-	-	++	-	++	-
DK	SU	55,E	+++	-	+	+	++	-	+	-
DK	AT	57,K	+++	++	++	+	-	++	+	-
DK	UN	60,K	+	-	-	-	++	-	-	-
DK	ŞÇ	22,K	+++	-	+++	++	+++	-	++	-
DK	SH	42,K	+++	++	++	+++	+++	+	+++	-
HK	ÖÖ	15,K	++	+	++	+	-	++	+	-
HK	ÜĞ	26,E	+++	-	-	+	++	-	+	-
KKY	RT	26,E	++	-	++	+	-	-	+	-
KKY	ŞK	38,E	++	-	-	-	-	-	+	-
MK	ÇÇ	39,E	+	-	+	-	-	-	+	-
MK	FA	38,K	+++	-	++	-	-	-	+	-
AG	İÇ	42,E	+++	-	+	-	-	-	+	-

mazi, bu çekirdeklerde belirgin düzensizlik, (Şekil 4,5) bazı miyositlerde küçük çekirdek, bazılarında sarkoplazma azlığı idi. Ayrıca sarkoplazmada yerel miyofibril kaybı, bazofil görünüm ya da tek iri vakuol saptandı (Şekil 6). Genellikle endokarda yakın alanlarda miyosit kaybı ve fibrozis vardı (Şekil 4).

Işık mikroskopunda DK ön tanısı ile yapılan 22 EMB incelemesinde bulguların skorları ve yüzde oranları nükleus büyüklüğünde $2,09 \pm 0,99$ (%95,5), nükleus küçüklüğünde $0,47 \pm 1,1$ (%77,2), nükleus düzensizliğinde $0,85 \pm 0,79$ (%63,3), hücre degenerasyonunda $0,61 \pm 0,97$ (%36,3), hücre hipertrofisinde $1,52 \pm 0,93$ (%81,8), sitoplazma küçüklüğünde $0,48 \pm 0,75$ (%36,3), fibroziste $1,23 \pm 0,94$ (%77,2) olarak tespit edildi.

1 hastadan alınan materyalde interstisyumda lenfosit toplulukları ve mononükleer hücre gelişmesi gözlemlendi. 2 ay-

lık immunosüpressif tedaviden sonra inflamasyon bulguları kayboldu.

Bu hastanın ilk yapılan EMB'sindeki patoloji skorları nükleus büyüklüğü (++) , nükleus küçüklüğü (++) , nükleus hiperkromazisi (++) , nükleus düzensizliği (+) hipertrofi (++) , sitoplazma daralması (+) , fibrozis (++) olarak tespit edilirken, immunoterapi sonrası nükleus büyüklüğü (+) , degenerasyon (++) olarak tespit edildi. Miyokardit ön tanısı ile yapılan EMB'lerde literatürde tarif edilen miyokardit bulguları görülmedi (11-14). İşlem sırasında yalnızca 1 vakada kısa süreli sık ventriküler erken atımlar saptandı, hiç bir hastada yoğun bakın ünitesi gözetimi veya cerrahi drenaj ihtiyacı olmadı.

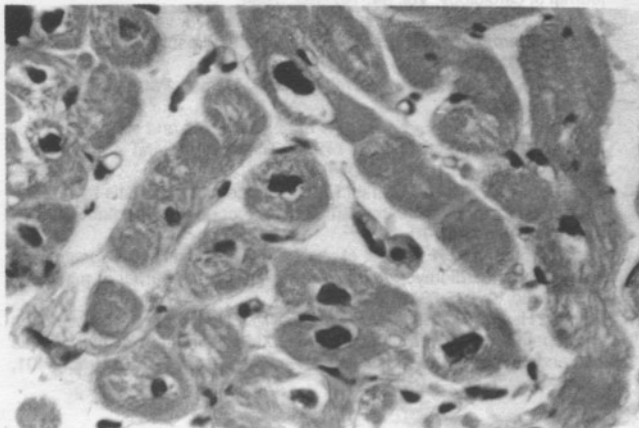
TARTIŞMA

EMB giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanan invaziv bir tanı yöntemidir. EMB ile spesifik tanı konabilen hastalıklar ve bu hastalıklar arasında kesin tedavi yöntemlerinin olduğu hastalıklar tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir (3,8).

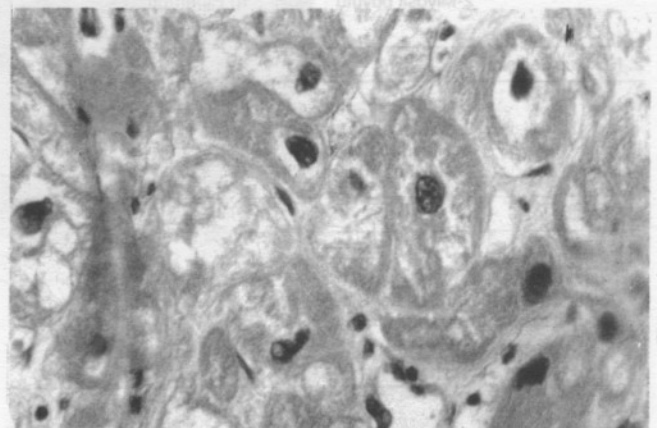
Daha önceleri özellikle miyokardit ve DK'de sıklıkla gözlenen EMB yorum farklılığı 1987 yılında Aretz ve 7 kardiyak patolog tarafından hazırlanan Dallas kriterleri ile belli bir temel üzerine oturtulmuştur (11). Oysa 1986'da Shanes ve arkadaşları 16 DK'de EMB'lerin değişik patolojiler tarafından incelenmesi sırasında fibrozis oranını %25-969, hipertrofi oranını %19-%88, nükleus değişikliği oranını %31-%94 gibi farklı değerlerde tespit etmişlerdir (10).

TABLO 2: EMB İLE SPESİFİK TANI KOYULAN HASTALIKLAR (3,8)

-Kardiyak allograft rejeksiyonu	-Farby hastalığı
-Miyokardit	-Karsinoid sendrom
-Dev hücreli miyokardit	-Radiasyon karditi
-Doxorubicin kardiyotoksitesi	-Glikojen depo hastalığı
-Kardiyak amiloidoz	-Kardiyak orjinli kardiyak tm.
-Kardiyak sarkoidoz	-Non-kardiyak orjinli kardiyak tm
-Kardiyak hemokromatoz	-Keams-Sayre sendromu
-Endokardiyal fibrozis	-Sitomegalovirus infeksiyonu
-Endokardiyal fibroelastoz	-Tokso plazma infeksiyonu
-Henoch-Schönlein purpurası	-Romatizmal kardit
-Chagas kardiyomiyopatisi	-Karnitin eksikliği kardiyomiyopatisi.
-Klorokin kardiyomiyopatisi	-Lyme hastalığı
-Hipereozinofilik sendrom	-Sağ ventrikül lipomatozu



Şekil 5 : Miyozitlerde düzensiz şekilli iri çekirdekler (+++) (H-E x500)



Şekil 6: Miyozitlerin bir çoğunda miyofibril kaybı, sarkoplazmada aşırı geşeme ve vakuol oluşumu (HE x500)

TABLO 3: EMB İLE TANI KONULUP, KESİN TEDAVİ YÖNTEMİNİN OLDUĞU HASTALIKLAR

-Kardiyak rejeksiyon	-Antrasiklin kardiyotoksitesi
-Kalp sarkoidozu	-Kardiyak hemokromatoz
-Dev hücreli miyokardit	-Kalbi tutan bazı enfeksiyonlar
-Hipereozinofilik sendrom	-Kalbi tutan bazı tümörler
-Endokardiyal fibrozis	-Karnitin eksikliği kardiyomiyopati
-Lyme karditi	

Yakın zamana kadar internal ven yolu ile yapılan EMB, bugün fleksibil biptomlar ile femoral yoldan sağ veya sol ventrikülden transvenöz veya tarsarteryel yaklaşımla alınmaktadır. Bu işlem kateterizasyon laboratuvarında radyoskopi altında yapılabilirdiği gibi iki boyutlu ekokardiografi ile yapılabilmektedir. Literatürde belirtilen (1,7,14) EMB'de ışık mikroskobu bulguları tablo 4'te belirtilmektedir.

Çalışmamızda vakalar çoğunlukla DK'ler arasından seçilmiş ve materyal transfemoral arter yolu ile sol ventrikül apikal ve septal bölgesinden alınmıştır. DK'de patolojik bulgular ışık mikroskobu ile lokal ve diffuz olarak en sık sol ventrikülde ve subendokardiyal bölgede saptanmaktadır. Bulguların temel özellikleri hipertrofi, miyosit degenerasyonu ve fibrozisdir. Hipertrofinin yaygın ve sıklıkla görülmesi, miyokard stresinin devam ettiğini göstermektedir. Ancak açıklayıcı bir lezyon örneğin miyokardit, vasküler lezyon mevcut değildir. Hipertrofinin yanı sıra bazı vakalarda da (8 vak'a) çarpıcı (Tablo 1) miyosit degenerasyonu görülmesi de miyokard stresinin devam etmekte olduğunu daha da güçlendiren bulgudur.

Popma ve arkadaşları DK hastalarında semptomların başlamasından 4 hafta önce yapılan EMB'lerde hücre degenerasyonu ve inflamasyon şeklinde özetlenebilecek miyokardit belirtilerine sıklıkla rastlamışlardır, aynı grup hastalarda semptomların başlamasından 6 ay sonra yapmış oldukları EMB'lerde inflamasyon belirtilerinin azaldığını görmüşlerdir (5). Mills ve arkadaşları da kalp transplantasyonu sırasında incelenen 27 DK vakasında 1 diffuz, 26 fokal olmak üzere vakaların hepsinde; EMB yapılan 68 DK vakasında ise yalnızca 8 hastada inflamasyon belirtileri saptamışla-

TABLO 4: EMB'DE IŞIK MİKROSKOBU İLE SAPTANAN PATOLOJİK BULGULAR (1,7,14)

1. Sitoplazmada gözlenen değişim	
1- Degenerasyon	a) Vakuolizasyon b) Nekroz
2-Miyosit boyutu	a) Hipertrofi b) Daralma
2. Nükleus değişimi	
1- Nükleus çapının artması	
2- Nükleus çapının azalması	
3- Hiperkromazi	
4- Nükleus düzensizliği	
3. Fibrozis	
4. İltihap bulguları	
5. Trombüs bulguları	
6. Damarsal ve endokardiyal değişimler	
7. Madde birikimi :	a) Lipofüsin b) Glikojen c) Lipit

rır (15). Bu şekilde DK'de miyokardit belirtilerinin fokal yerleşim gösterdiğini belirtmişlerdir. Biz de çalışma grubumuzda, gerek 21 DK vakası içinde yalnızca 1 inflamasyon bulgusu saptamamızı, gerekse miyokardit vakalarından alınan materyalde spesifik bulgu saptamamızı biopsileri erken olmayan dönemde almamız ile ve inflamasyonun ise erken dönemde fokal yerleşim göstermesi ile açıklayabiliriz.

Çalışmamızda bir vakada ventriküler erken atımlar dışında komplikasyon saptanmamıştır.

SONUÇ

Kliniğimizde özellikle DK'lerin tanı ve tedavi takipleri için uyguladığımız EMB, miyokarddaki morfolojik bulguları değerlendirmeye olanak veren bu nedenle tanı değeri olan bir yöntemdir. Komplikasyonu az olan, kateter laboratuvarında uygulanabilir bu invazif tanı yöntemi, miyokardı incelemek dışında elektron mikroskobu ve gelişen immunolojik ve biyomik incelemelerle de değerlendirmeye imkan vermektedir. Böylece sürekli gelişen yöntemlerle, hastalıkların gerek tanı gerekse takip ve tedavilerinde EMB'nin klinik değerlendirmeye katkısı daha fazla olacaktır. Dilate kardiyomiyopati vakalarımızda açıklayıcı bir neden görülmemiştir. Bulguların hipertrofi ve miyozit vakuolizasyonu şeklinde üstünlük göstermesi miyokard stresinin sürdüğü yönünde yorumlanmıştır.

KAYNAKLAR

- Unverferth, D.V.: Dilated cardiomyopathy. Futura publishing company Inc. 1985.
- Fowles, R.E., Mason, J.W.: Role de la biopsie cardiaque dans le diagnostic et le traitement de la maladie cardiaque. Acquisitions nouvelles en pathologie cardio-vasculaire, vol. 27, no.3: 233-256, 1985.
- Mason, J.W., O'Connell, J.B: Clinical merit of endomyocardial biopsy. Circulation, Vol. 79: 971-977, 1989.
- Aretz, H.T.: Diagnosis of myocarditis by endomyocardial biopsy. Medical Clinics of North America, Vol. 70, no.6: 1215-1226, 1986.
- Popma, J., Cigarroa, R., Buja, L. et al: Diagnostic and prognostic utility of right-sided catheterisation and endomyocardial biopsy in idiopathic dilated cardiomyopathy. The American journal of cardiology, vol. 63: 955-958, 1989.
- Mason, J.W.: Endomyocardial biopsy: The balance of success and failure. Circulation, Vol. 71: 185-188, 1985.
- French, W.J., Siegel, R.J., Cohen, A.H. et al: Yield of endomyocardial biopsy in patients with biventricular failure. Chest/90/2: 181-184, 1986.
- Brauwald, E.: Heart disease, a textbook of cardiovascular medicine. Fourth edition, 1992: 1394-1401.
- Unverferth, D.V., Magorien, R.D., Moeschberger, M.L et al: Factors influencing the one year mortality of dilated cardiomyopathy. The American journal of cardiology, Vol. 54, 147-152, 1984.
- Shanes, J., Ghali, J., Billingham, M. et al: Inobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results. Circulation, vol. 75, no.2: 401-405, 1987.
- Aretz, H.T.: Myocarditis, the Dallas criteri. Human Pathology, Vol. 18, no.6: 619-624, 1987.
- Fenoglio, J., Ursell, P., Kellogg, C et al: Diagnosis and classification of myocarditis by endomyocardial biopsy. The new England journal of medicine, Vol. 308, no.1: 12-18, 1983.
- Zee-Cheng, C., Palmer, D. et al: High incidence of myocarditis by endomyocardial biopsy in patients with idiopathic congestive cardiomyopathy. JACC vol. 3, no.1: 63-70, 1984.
- Deg, G., Palacios, I., Fallon, J. et al: Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. The new England journal of medicine, vol. 312, no.14: 885-890, 1985.
- Mills, A., Hastillo, A., Hess, M.: Lymphocytic infiltration of the myocardium in idiopathic dilated cardiomyopathy: Underestimation of myocarditis with endomyocardial biopsy. Circulation, vol. 70, supp. 2 (abstract): 401, 1984.