

Transvenöz Endomiyokardiyal Biyopsi Sonuçlarımız

Doç. Dr. Yılmaz NIŞANCI, Doç. Dr. Ubeydullah DELİGÖNÜL, Doç. Dr. Canan ALATLI, Prof. Dr. Türkan ERBENGİ, Uz. Dr. Sabahattin UMMAN, Doç. Dr. Kamil ADALET, Uz. Dr. Nevres KOYLAN, Uz. Dr. Taner GÖREN, Uz. Dr. Dursun ATILGAN, Prof. Dr. Mehmet MERİÇ, Prof. Dr. Gülçin ERSEVEN, Prof. Dr. Güngör ERTEM
İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji, Onkolojik Patoloji ve Histoloji Bilim Dalları, Çapa, İstanbul

ÖZET

Kliniğimizde transvenöz endomiyokardiyal biyopsi uygulanan 16 hastanın sonuçları, yöntemin tanınsal değeri ve günümüzdeki yeri literatür ışığında değerlendirildi. Hastalarımızın 13'ü erkek ve yaş ortalaması 35.1 yıl olup 11 hastada kardiyomiyopati, 3 hastada kökeni açıklanamayan ventriküler aritmi ve 2 hastada miyokardit klinik tanıları ile biyopsi uygulandı. Işık mikroskopisinde, 2 hastada parça yetersiz bulundu, 3'ünde tanıya yardımcı bulgu saptanamadı. Elektron mikroskopisinde ise 4'ünde parça yeterli bulunmadı, 4'ünde tanıya yardımcı bulgu yoktu. Yeterli parça alınan hastalarımızda yöntemin tanı değerinin ışık ve elektron mikroskopisi ile % 79 (11/14) ve % 67 (8/12) olduğu ve başarı oranının artması için tecrübe birikimi ve uzman ekibe gereksinim olduğu sonucuna varıldı.

Endomiyokardiyal biyopsi (EMB) çeşitli kalp hastalıklarının tanısında yardımcı bilgi veren invaziv bir tanı yöntemidir. Kalp transplantasyonu rejeksiyonu tanısında, ilaçların kardiyak toksisitelerinin tespitinde, miyokarditlerde, kardiyomiyopatilerde, sistemik hastalıkların kardiyak lezyonlarının saptanmasında ve daha birçok açıklanamayan kalp hastalıklarının kesin veya ayırıcı tanılarında önemli bir laboratuvar yöntemidir. Ayrıca tedavinin izlenmesinde ve bazı hastalıkların prognozunu tayinde de kullanılabilir. Biyopsi ile alınan materyelin ışık ve elektron mikroskopisi ile incelenmesi, immünoperoksidaz veya immünoflöresan yöntemlerle tetkiki, histoşimik ve enzimatik araştırmalar ve kültürlerinin yapılabilmesi mümkündür. Bununla birlikte, yöntemin verimli sonuç vermesi bu konuda uzmanlaşmış bir ekibi gerektirmekte, sadece parçanın alınması yeterli olmayıp materyelin mikroskop için

hazırlanmasından, histopatolojik değerlendirmesine kadar uzman kişilere ihtiyaç olmaktadır.

Bu çalışmamızda, kliniğimizde uyguladığımız EMB vakaları, yöntemin sağladığı katkılar ve karşılaşılan problemler ile, EMB'nin kardiyolojide günümüzdeki yeri, literatür bilgisi ışığı altında değerlendirilmektedir.

MATERYAL VE METOD

Kliniğimizde 1982-89 yılları arasında 16 hastaya EMB uygulanmış olup 13'ü erkek olan hastaların, yaş ortalaması 35.1±13.4 yıl (15-67)'dir. Altı hastaya hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP), 4 hastaya dilate kardiyomiyopati (DKMP), 3 hastaya tedaviye dirençli non-iskemik ritim bozukluğu, 2 hastaya miyokardit ve bir hastaya da Löffler endokarditi klinik tanıları ile biyopsi yapıldı (Tablo 1).

Hastalarımızın tümünde femoral venden girilerek, sağ ventrikül apeksi veya septumundan materyel alındı ve bu amaçla 7F Cordis "Bioptom" biyopsi kateteri kullanıldı. Önceleri biptom venöz "sheath" yolu ile doğrudan ventriküle yerleştirilirken, son 6 hastada "Mullins Sheath"i ile sağ ventriküle daha kolayca ve güvenli olarak yerleştirildi. Yine önceleri biyopsi iğnesine bağlanan elektrod ile endokardial elektrogram alınırken, daha sonraları elektrogram kılavuzluğu olmaksızın biyopsiler uygulandı. Biptomun ucu sağ ventrikül içinde septuma temas ettirilerek buradan örnekler alındı. Alınan örnekler ışık mikroskopisi incelemesi için % 10 formalin solusyonuna, elektron mikroskopisi için de ilk fiksasyon amacı ile, fosfat tamponlu % 2.5 glüteraldehid solusyonu içine alınarak, kesitlerin yapılması ve incelenmesi için gerekli laboratuvarlara en kısa zamanda gönderildi. Yeterli materyelin alınmış olduğuna, parçanın şişede dibe çökmesi ve büyüklüğü (1-2 mm) ile karar verildi. Işık mikroskopisi incelemesi: Parafin kesitlerden hazırlanan preparatlar, hematoxylen-eosin (HE) ve phospho-tungstic acid-hematoxylene

Tablo 1. Endomiyokardiyal biyopsi yapılan hastalar

	Yaş, Cins	Klinik tanı	Işık mikroskop	EM	Komplikasyon
1	29, E	Hipert. KMP	Hipert. KMP	+	-
2	20, E	Hipert. KMP	Hipert. KMP	+	-
3	67, E	Hipert. KMP	Hipert. KMP	+	-
4	33, E	Miyokardit	YP	YP	-
5	33, E	Dilate KMP	?	YP	-
6	19, E	Restr. KMP	Restr. KMP	+	-
7	32, E	Dilate KMP	KMP	?	-
8	34, K	V. Taşikardi	ARVD	+	-
9	15, E	V. Taşikardi	ARVD	+	-
10	48, K	Dilate KMP	?	+	Hipotansiyon
11	23, E	Dilate KMP	KMP	?	Hipotansiyon
12	42, E	Miyokardit	Miyokardit	YP	-
13	34, E	Hipert. KMP	?	?	-
14	40, E	Hipert. KMP	Amiloidoz	?	-
15	53, E	Hipert. KMP	YP	YP	Hemoperikard
16	40, K	V. Aritmi	KMP	+	-

Kısaltmalar: EM: elektron mikroskopisi, KMP: Kardiyomiyopati, V: ventriküler, ARVD: aritmojenik ventriküler displazi, YP: yetersiz parça, ?: diagnostik değil.

(PTHAH) ile boyanarak, 40, 100 ve 400 büyütme ile incelendi. Elektron mikroskopisi incelenmesi: Fosfat tamponlu % 1 osmik asit (pH:7.3) ile 2. fiksasyondan sonra gerekli büyütmelemlerde incelemeler yapıldı. Mikroskopik incelemelerde, özellikle şu bulguların saptanması üzerinde yoğunlaşıldı:

- Miyokardiyal sellüler hipertrofi
- Miyokardiyal sellüler dejenerasyon
- İnterstitiyel fibrozis
- İnflamatuar ve non-inflamatuar hücre infiltrasyonu
- Endokardiyal fibrozis
- Lenfosit artışı (lenfositik miyokardit)
- Yabancı madde infiltrasyonu
- Elektron mikroskopisi ile ultrastrüktür incelenmesi.

BULGULAR

Işık mikroskopisi incelemesinde hastaların 4'ünde hipertrofik KMP, 2'sinde DKMP, 2'sinde aritmojenik sağ ventriküler displazi, birinde miyokardit, birinde hipereozinofiliye bağlı KMP tanıları edildi (Tablo 1). İki hastada materyel yeterli olmadığı için inceleme yapılamadı, 3 hastada ise tanıya yardımcı bulgu saptanamadı. Klinik olarak hipertrofik KMP tanısı konmuş olan 6 hastanın 4'ünde tanıyı destekleyici mikroskop bulguları saptandı. Bu hastalardan 3'ünde FKMP bulguları, birinde amiloid infiltrasyonu görüldü. Tedaviye dirençli non-iskemik ventriküler taşikardileri olan anne ve oğulda yapılan biyopsi ile aritmojenik displazi tanısı kondu. Ritm bozukluğu

nedeniyle biyopsi yapılan diğer hastada ise nonspesifik KMP tesbit edildi. Hiperozinofilik KMP (Löffler endokarditi) klinik tanısı ile biyopsi yapılan hastada ise miyokarda da eozinofilik hücre infiltrasyonu görülerek tanı doğrulandı. Miyokardit klinik tanısı konmuş olan 2 hastadan birinde tanı doğrulandı, diğerinde ise materyel yetersiz bulundu (Tablo 1). Toplam olarak yeterli materyel alınan 14 hastanın 11'inde (% 79) tanı değeri olan bulgu saptandı. Işık mikroskopisinde inflammatuar hücre infiltrasyonu, miyokardiyal sellüler dejenerasyon ve iyileşme fazında fibrozis bulguları miyokardit bulguları olarak alındı. Hipersellülarite, miyokardiyal hücre hipertrofisi, fibroz doku artışı, endokard kalınlaşması ve hücrelerde diziliş bozukluğu gibi bulgular da KMP tanısı lehine alındılar.

Elektron mikroskopisi incelemesinde, spesifik tanıdan çok yapısal değişikliklerin varlığı araştırıldı, 16 hastanın 12'sinde yeterli parça alındı ve bunların 8'inde yapısal değişiklikler bulundu (8/12, % 67), 4 hastada ise anormal bulgu görülmedi. Vakuol artışı, mikrozomal dejenerasyon ve miyokard hücrelerinde diziliş ve çizgelenme bozukluğu KMP'leri destekleyen yapı değişiklikleri olarak değerlendirildiler. İşlemin yan etkisi olarak, 4 hastada kısa süreli hipotansiyon, bir hastada ise cerrahi drenaj gerektirmeyen hemo-perikardiyum görüldü.

TARTIŞMA

Transvenöz EMB, ilk uygulamaya başlandığı 1962 yılından itibaren, diğer tanı yöntemlerine kıyasla daha az yaygın olarak başvurulan bir yöntem olarak dikkati çekmektedir. Bunun nedeni olarak, bazı hastalıklar dışında, EMB'nin sağladığı bilgilerin tanı ve tedavide spesifik olmamasından kaynaklandığı belirtilmektedir (1, 2, 3, 4, 5). Buna rağmen, EMB uygulaması pratikte gittikçe artış göstermektedir (1, 2, 6). EEMB, teknik olarak son derece kolay olan, rutin kateterizasyon sırasında bile yapılabilecek bir işlemdir. Çoğunlukla sağ internal juguler venden biyopsi uygulanmakla birlikte, son yıllarda femoral ven yolu ile de yapılmasını mümkün kılan biyopsi kateterleri mevcuttur (7). Elimizde mevcut kateter nedeni ile vakalarımızın tümünde femoral ven yolunu kullandık. Biyopsi, floroskopi altında yapılır fakat, son yıllarda iki boyutlu ekokardiyografi ile de biyopsi alınacak yer tayin edilebilmektedir (8).

Transvenöz EMB her iki ventrikülden de uygulanabilir ve arada bir komplikasyon farkı görülmemiştir (9). Klinik olarak ön planda hangi ventrikülün hastalığı söz konusu ise oradan biyopsi almak daha çok tanıya götürücü bilgiler vermektedir.

Biyopsi ile alınan materyelin küçük olması, hastalığın tüm miyokarda yaygın olamayabileceği gibi düşüncelerle, EMB'nin tanı değerinin çok düşük olduğu konusunda görüşler vardır. Miyokardit gibi, en azından hastalığın başlangıç döneminde miyokardın diffüz olarak tutulmadığı dönemde, değişik bölgelerden, 5-8 adet yeterli büyüklükte örnek alınmalıdır (1).

Bazı çalışmalarda, EMB ve nekropsisi bulgularının iyi bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır (10, 11). Yüz EMB uygulanan bir seride % 54 oranında yararlı bulgu elde edilmiş ve daha sonra vefat eden 6 hastanın nekropsisi incelemesi EMB ile sağlanan bulguları doğrulamıştır (12). Bizim hastalarımızda da pozitif destekleyici bulgu oranı, ışık ve elektron mikroskopisi ile, sırası ile % 79 ve % 67'dir. Başka bir çalışmada, 20 çocuk hastada uygulanan EMB'nin % 75 oranında yararlı bilgi verdiği belirtilmektedir (13). Fakat bu hastalardaki histopatolojik bulguların spesifik olmaması nedeni ile, tanı yine büyük ölçüde klinik bulgulara dayandırılmaktadır. Yukarıda belirtilen serilerde ve başka bir çalışmada tanı ve tedavi bakımından spesifik bulgu elde etme oranı % 5 ve % 4 olarak bildirilmektedir (13, 14). EMB'nin spesifik bulgu gösterdiği toplam 26 hastalık bulunmakla birlikte (Tablo 2), bu hastalıkların çoğunluğu son derece ender görülmektedir (2, 3).

Tanı ve tedavide değerinin tartışılmalı bulunması nedeni ile EMB endikasyonları 3 grup altında toplanmıştır (2) (Tablo 3). EMB'nin tartışmasız yararlı olduğu e tanı ve tedavi değerinin yüksek olması nedeni ile yapılması gerekli görülen 2 durum, transplant rejeksiyonu ve antristiklin toksisitesidir (1, 2, 3, 6). İkinci grupta, EMB uygulanmanın yararlı fakat spesifik olmayan bulgular göstereceği hastalıklar bulunmaktadır. Miyokardit tanı ve tedavisinin takibinde, sekonder KMP tanısında restriktif ve obstrüktif KMP ayırıcı tanısında kullanımı bu grubu oluşturmaktadır. Noninvaziv yöntemler olarak bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri perikard kalınlaşmasını çok iyi gösterdikleri için, bu gruptaki restriktif/obstrüktif patolojiyi

Tablo 2. Endomiyokardiyal biyopsi ile spesifik tanı konulabilen hastalıklar

Kardiyak transplant rejeksiyonu	Kalp tümörleri
Miyokarditis	Kearns-Sayre sendromu
Dev hücreli miyokardit	Cytomegalovirüs enfeksiyonu
Doxorubicin toksisitesi	Toxoplazmosis
Kardiyak amiloidoz	Henoch-Schoenlein purpurası
Kardiyak sarkoidoz	Romatizmal kardit
Kardiyak hemokromatoz	"Chagas" kardiyomiopatisi
Endokardiyal fibrozis	Kloroquin kardiyomiopatisi
Fabry hastalığı	Karnitin eksikliği kardiyomiopatisi
Karsinoid sendrom	"Lyme" hastalığı
Radyasyon karditi	Sağ ventriküler lipomatozis
Glikojen depo hastalığı	Hipereozinofilik sendrom

Tablo 3. Endomyokardiyal biyopsi endikasyonları

1- Kesin endikasyon olan hastalıklar:
Kalp transplant rejeksiyonun izlenmesi
Antrasiklin toksisitesi
2- Biyopsinin yararlı olduğu hastalıklar:
Miyokardit tanı ve tedavisinin takibi
Sekonder kardiyomilerin tanısı
Restriktif ve konstriktif kalp hastalığının ayrılması
3- Endikasyonun şüpheli olduğu hastalıklar:
Ventriküler aritmiler
AIDS
İdiyopatik dilate KMP de prognoz tayini için

açıklamada EMB'nin değerini düşünmektedirler (15). Üçüncü grupta ise EMB'nin tanı değerinin olmadığı kabul edilen hastalıklar ve uygulamalar vardır. Sebebi bilinmeyen ventriküler aritmilerde, AIDS'de ve idiyopatik dilate KMP prognozunu saptamadaki EMB uygulamaları, bu gruba sokulmaktadır.

Kaynaklarda, ventriküler aritmileri olan toplam 75 hastalık grupta uygulanan EMB bulgularının % 89 oranında histopatolojik bozukluk gösterdiği, hastaların % 20'sinde miyokardit olduğu belirtilmiştir (2, 16-21). Yine son yapılan çalışmalar AIDS'li hastaların % 50'sinde miyokardit tutulduğunu göstermekle birlikte (22, 23, 24), EMB'nin tanı ve tedavideki yeri bakımından daha çok uygulamaya ihtiyaç vardır.

EMB ile alınan dokunun incelenmesinde de yenilikler olmakta, tanı yöntemleri geliştirilmektedir. Alınan dokuda lenfosit hücre kültürlerinin yapılması, lenfositlerin kantitatif tayini ve subgruplarının araştırılması, viral incelemelerin yapılması, RNA tayini, beta-reseptör tayini, adenilat sikllaz aktivitesi ve non-epinefrin tayini, sarkoplazmik retikulum fonksiyonlarının, aktin, miyosin ve diğer polipeptidlerin tayini, metabolik yolun incelenmesi ve tek bir miyokard hücresinin izolasyonu gibi komplike yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ile EMB uygulamasından gelecekte daha olumlu sonuçlar beklenmektedir (2).

Sonuç

Transvenöz EMB, güvenle uygulanabilen invaziv bir tanı yöntemidir. Kliniğimizde uyguladığımız 16 hastada, tanı değeri % 79 olarak bulunmuştur. İki hasta-

da işlem sırasında hipotansiyon, bir hastada da cerrahi girişim gerektirmeyen perikard boşluğuna hemoraji olmuştur.

EMB'nin, çeşitli hastalıkların tanı ve ayırıcı tanılarında, klinik değerlendirme ile birlikte yararlı sonuçlar verdiği görülmüştür. Biyopsi materyelinin incelenmesi sadece ışık ve elektron mikroskopisi ile sınırlı kalmamakta, yeni metodlar geliştirilmektedir. Bu tanı yönteminin maksimum düzeyde yararlı olması için materyelin alınmasından, mikroskopik incelemenin sonuçlanmasına kadar uzman kişilere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Gravanis MB: Endomyocardial biopsy: a pathologist's view. *J Invasive Cardiol* 1: 275, 1989
2. Mason JW, O'Connel JB: Clinical merit of endomyocardial biopsy. *Circulation* 79: 971, 1989
3. Mason JW: Endomyocardial biopsy: the balance of success and failure. *Circulation* 71: 185, 1987
4. McKay EH, Littler WA, Sleight P: Critical assessment of diagnostic value of endomyocardial biopsy. *Br Heart J* 40: 69, 1978
5. Fowles RE, Mason JW: Endomyocardial biopsy. *Ann Inter Med* 97: 885, 1982
6. Edwards WD, Holmes DR J: Transvenous endomyocardial biopsy. Brandenburg RO (ed.), *Cardiology: Fundamentals and Practice, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1987, s: 506-516,*
7. Anderson JL, Marchall HW: The femoral venous approach to endomyocardial biopsy: Comparison with internal jugular and trans arterial approaches. *Am J Cardiol* 53: 833, 1984
8. Miller LW, Labovitz AJ, McBride LA, et al: Echocardiography-guided endomyocardial biopsy: A 5-year experience. *Circulation* 78 (suppl III): III-99, 1988
9. Mason JW: Techniques for right and left ventricular endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 41: 887, 1978
10. Baandrup V, Florio RA, Olsen EGJ: Do endomyocardial biopsies represent the morphology of the rest of the myocardium? *Eur Heart J* 3: 171, 1982
11. Nippoldt TB, Edwards WD, Holmes DR Jr, et al: Right ventricular endomyocardial biopsy: clinicopathologic correlates in 100 consecutive patients. *Mayo Clin Proc* 57: 407, 1982
12. Parillo JE, Aretz HT, Palacios I, et al: The results of transvenous endomyocardial biopsy can frequently be used to diagnose myocardial biopsies in patients with idiopathic heart failure. Endomyocardial biopsies in 100 consecutive patients revealed a substantial incidence of myocarditis. *Circulation* 69: 93, 1984
13. Leatherbury L, Chandra RS, Shapiro SR, et al: Value of endomyocardial biopsy in infants, children and adolescents with dilated or hyper-

trophic cardiomyopathy and myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 12: 1547, 1988

14. Fast JH, Kubat K, Van Heest UJGM, et al: The usefulness of an endomyocardial biopsy in heart disease of unknown etiology. *Int J Cardiol* 11: 317, 1986

15. Schoenfeld MH, Supple EW, Dee GW, et al: Restrictive cardiomyopathy versus constrictive pericarditis: Role of endomyocardial biopsy in avoiding unnecessary thoracotomy. *Circulation* 75: 1101-12, 1987

16. Strain JE, Grose RM, Factor SM, et al: Results of endomyocardial biopsy in patients with spontaneous ventricular tachycardia but without apparent structural heart disease. *Circulation* 68: 1171, 1983

17. Vignola PA, Aonuma K, Swaye PS, et al: Lymphocytic myocarditis presented as unexplained ventricular arrhythmias: Diagnosis with endomyocardial biopsy and response to immunosuppression. *J Am Coll Cardiol* 4:812, 1984

18. Sugrue DD, Holmes DR, Gersh BJ, et al: Cardiac histologic findings in patients with life-threatening ventricular arrhythmias of unknown origin. *J Am Coll Cardiol* 4: 952, 1984

19. Morgera T, Salvi A, Alberti E, et al: Morphologic findings in apparently idiopathic ventricular tachycardia: An echocardiographic haemodynamic and histologic study. *Eur Heart J* 6: 323, 1985

20. Hosenpud JD, McAnulty JH, Niles NR: Unexpected myocardial disease in patients with life-threatening arrhythmias. *Br Heart J* 56: 55, 1986

21. Dunningan A, Staley NA, Smith SA, et al: Cardiac and skeletal muscle abnormalities in cardiomyopathy: Comparison of patients with ventricular tachycardia or congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 10: 608, 1986

22. Chon IS, Anderson DW, Virmani R, et al: Congestive cardiomyopathy in association with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 315: 628, 1986

23. Bardoldi G, Corollo S, Moroni M, et al: Focal lymphocytic myocarditis in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): A correlative morphologic and clinical study in 26 consecutive fatal cases. *J Am Coll Cardiol* 12: 463, 1988

24. Reilly JM, Cunnion RE, Anderson DW, et al: Frequency of myocarditis, left ventricular dysfunction and ventricular tachycardia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Cardiol* 62: 789, 1988