

# Obstrüktif tipte konjenital hipertrofik kardiyomiyopati ve primer endokardiyal fibroelastozis: Postmortem incelenmiş bir olgu sunumu\*

Süha GÖKSEL, Figen AKSOY, Ahsev BALIÇ, Büge ÖZ, Sergülen DERVİŞOĞLU  
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

## Summary

### *Obstructive hypertrophic cardiomyopathy and primary endocardial fibroelastosis: A case report*

*Hypertrophic cardiomyopathy and primary endocardial fibroelastosis are rare pathologic lesions of the heart. We report a case of a male infant who died due to cyanotic heart failure after living 3 days. The autopsy findings showed that the patient had both obstructive hypertrophic cardiomyopathy and primary endocardial fibroelastosis. To our knowledge this case is unique in the literature of the last 15 years. The case was the first child of the family, whose history had no significance except the hypertensive treatment the mother had during pregnancy. In the autopsy it was observed that the left ventricle wall was diffusely involved and the ventricle cavity was extensively narrowed due to hypertrophic cardiomyopathy. In addition to significant stenosis in the aortic and mitral valves, and fibroelastosis in the endocard of the left ventricle, there were also lung edema, congestion in the liver, microvesicular fatty change in the hepatocytes, findings of anoxia and circulatory disturbances. In the cytometric investigations, no considerable difference was observed between each of the ventricle myocards and the normal control myocard in terms of average Ag-NOR count, DNA ploidy and S-phase fractions.*

**Key words:** Hypertrophic cardiomyopathy, endocardial fibroelastosis

## Giriş

Hipertrofik kardiyomiyopati (HKM) her yaşta ve her iki sekste eşit oranda görülebilen, ani ölüme neden olan, sol ventrikülü tutan, sol ventrikülün diyastolik dolumunda azalma, miyokardda rijidite ile karakterize, sol ventrikül septumunda veya olguların % 55'inde tüm ventrikül duvarında miyokardın ileri dere-

cede kalınlaşması ile karakterize bir kardiyomiyopatidir. Olguların bir kısmında otozomal dominant genetik geçiş saptanmış olmakla birlikte, sporadik olgular vardır (% 45). Hastalık yeni doğan döneminde sessiz kalıp erişkin yaşlarda da ortaya çıkabilir. Sol ventrikül atımında obstrüksiyon olup olmamasına göre obstrüktif ve nonobstrüktif olarak ayrılmaktadır (3,4,6,7).

Primer endokardiyal fibroelastozis ise restriktif veya obliteratif kardiyomiyopati grubu içinde incelenen, genellikle sol ventrikülü tutan bir müral endokard kalınlaşmasıdır. 6000 doğumda bir görüldüğü bildirilmektedir. Etiyolojisinde genetik geçiş, viral infeksiyonlar, hipoksi gibi birçok neden sorumlu tutulmaktadır. Özellikle erken çocukluk döneminde hızla ilerleyen bir kalp yetmezliği ile ölüme neden olabilmektedir. İlk yaşta ölümün % 75 olduğu bildirilmektedir (1,2,8,9,10).

Son 15 yıllık literatürde bu iki kalp patolojisinin bir arada oluşu hakkında bildiri bulunamadı. Her iki durumun bir arada oluşunun son derece nadir oluşu, belki de hiç tanımlanmamış olması nedeniyle, obstrüktif tipte hipertrofik kardiyomiyopati ve endokardiyal fibroelastozis saptanan, 3 günlük bir erkek bebeğe ait otopsi bulgularını sunduk. Ayrıca ilk kez bu olguda hipertrofik kardiyomiyopatide miyokard hücrelerinin DNA içeriği ve proliferasyon aktivitelelerinde değişiklik olup olmadığı Ag-NOR ve DNA flow cytometry yöntemleri ile araştırıldı.

## Olgu Sunumu

6.3.1992'de, 38. gebelik haftasında, fetal distress nedeniyle sezeryanla doğurtulan bebeğin APGAR skoru 9, kilosu 3550 gram imiş. Doğum sonrasında fizik

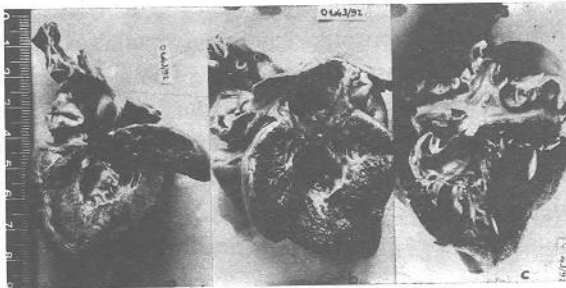
\* X. Ulusal Patoloji Kongresinde sunulmuştur (3-7 Kasım 1992, Girne-Kıbrıs)

Adres: Dr. Süha Göksel, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Kocamustafapaşa-İstanbul

muayenesi normal bulunmuş ve anne sütü ile beslenmeye başlamış. 8.3.1992'de bebeğin dilinin kuru oluşu ve rektal ateşin 38.3° C saptanması nedeniyle dehidratasyon ateşi düşünülmüş ve mama ile ek beslenme başlanmıştır. Aynı gün rektal ateş 37° C'ye düşmüştür. 9.3.1992'de bebekte periferik siyanoz, takipne saptanmıştır. Apeksde 2/6 şiddetinde sistolik üfürüm mevcutmuş ve karaciğer kosta kavsini 5 cm geçiyormuş. Hipoaktif, elleri yumruk şeklinde sıkılı ve spontan Babinski'si olan bebeğin kan şekeri % 33 mg, kan pH'sı 7.25, PCO<sub>2</sub> 23 mmHg bulunmuş. Telekardiyografide kardiyomegali saptanmıştır. İntravenöz beslenmeye ve tedaviye alınan bebekte takipne ve siyanoz devam ederek hasta "term AGA, siyanotik kalp hastalığı (transpozisyon? kardiomyopati?)" ön tanıları ile aynı gün kaybedilmiştir.

Olgu ailenin ilk çocuğu olup, annenin ilk gebeliği imiş. Anne hipertansiyon nedeniyle (180/90 mmHg) gebelik boyunca antihipertansif (Aldomet) kullanmıştır. Anne ile baba arasında akrabalık yokmuş.

Otopsi bulguları: Makroskopik incelemede; 52 cm boyunda, 3100 gr ağırlığında, 38-40 haftalık matürasyona uyan erkek bebek cenazede dış organ anomalisi yoktu. Ekstremiteler uçlarında ve dudak çevresinde belirgin siyanoz vardı. Kardiyovasküler sistem incelendiğinde kalbin genel olarak normalden büyük olduğu görüldü (50 gr). Sol ventrikül miyokardı diffüz olarak ileri derecede sert ve kalındı (1 cm), endokarda da 1 mm - 1.5 mm arasında değişen sert kıvamlı ve beyaz renkli diffüz bir kalınlaşma vardı. Sol ventrikül boşluğu ileri derecede küçüktü. Aort ve mitral kapak valvülleri tam olmakla birlikte her iki kapakta belirgin daralma vardı (açılmış halde aort

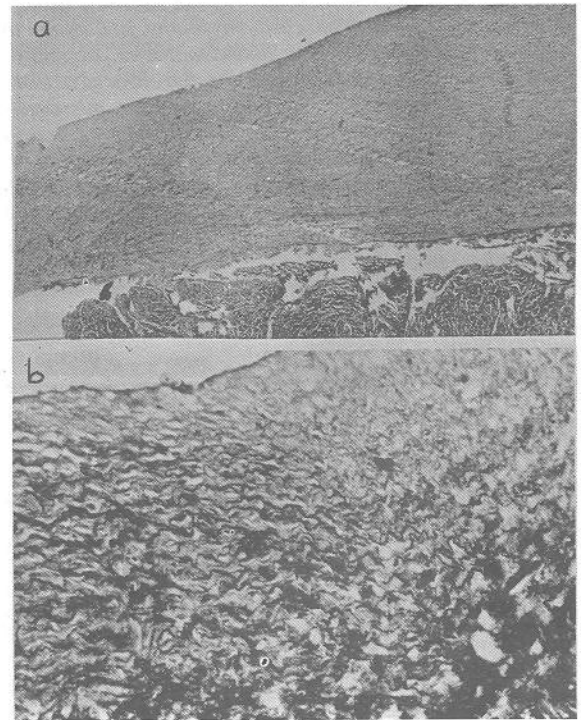


Resim 1. a) Sol ventrikül miyokardında ve endokardında diffüz kalınlaşma, ventrikül boşluğunda belirgin küçülme, aort kapağında daralma; b) mitral kapakta daralma, arka mitral valvül hizasındaki miyokarda kalınlaşmanın devam ettiği; c) sağ ventrikül duvarının normal kalınlıkta olduğu görülmektedir.

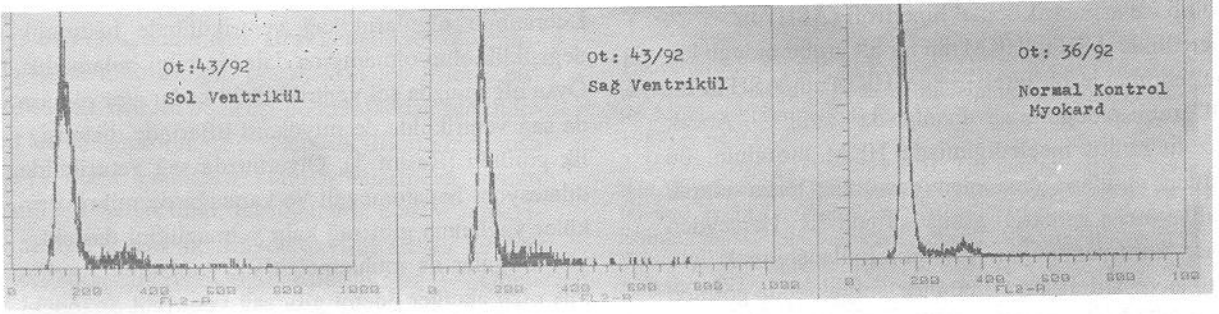
kapağı: 1.1 cm, pulmoner kapak: 2.6 cm, mitral kapak: 2.2 cm, triküspid kapak: 4.5 cm genişliğinde idi) (Resim 1a,b). Foramen ovale ve duktus Botalli açık olup, duktusta kapanma belirtileri yoktu. Sağ atrium ve sağ ventrikülde belirgin dilatasyon vardı. Sağ ventrikül miyokardı normal kalınlıkta idi (4 mm) (Resim 1c).

Akciğerler sert kıvamlı olup geniş alanlar halinde havalanmamış görünüm, kesit yüzeyinde hiperemik, hemorajik ve soluk renkli alacalı görünüm vardı. Parankim içi kanama ve pnömoni düşünüldü. Karaciğer hafif büyük görünümde olup, 135 gr ağırlığında idi. Diğer iç organlarda anomali yoktu ve dolaşım bozukluğuna bağlı hiperemi, kanama odakları gibi bulgular izlendi.

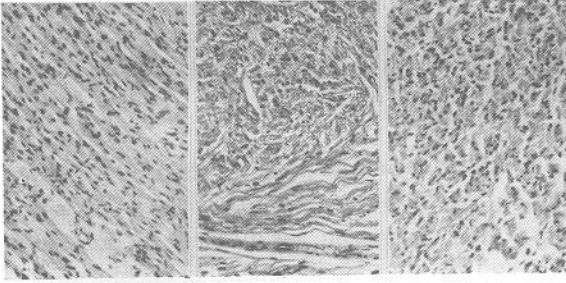
Mikroskopik incelemede sol ventrikül endokardının kollajen ve elastik lif artışı ile aşırı kalınlaştığı görüldü (Resim 2). Sol ventrikül miyokardında aynı matürasyonda bir başka bebek otopsisinin miyokard dokusu ile karşılaştırıldığında, miyokard liflerinin boyutlarında ve birbirleriyle olan ilişkilerinde belir-



Resim 2. Endokarda elastik lif artışının da eşlik ettiği belirgin kalınlaşma görülmektedir, endokarda komşu alandaki miyokard lifleri arasına fibröz bantlar ilerlemektedir (a:HEX20, b: E van Giessonx x200).



Şekil 1. Olgumuzun sol ve sağ ventrikülüne ait miyokard örneklerinde ve normal kontrolde diploid DNA piki görülmektedir.

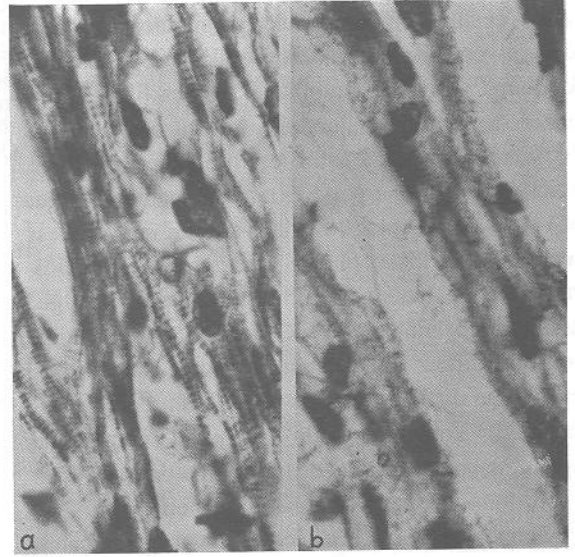


Resim 3. Normal miyokard (a) ile karşılaştırıldığında, olgumuzun sol ventrikülde belirgin (b) sağ ventrikülde ise hafif derecede (c) miyokard liflerinde düzensizlik görülmektedir. Sol ventrikül miyokard liflerinde vakuoler dejenerasyon da vardır (HEx200).

gin düzensizlik görüldü. Kas liflerinde vakuoler dejenerasyon vardı. Sol ventrikülün hem septal hem de serbest duvarından alınan doku örneklerinde aynı görünüm mevcuttu (Resim 3). Makroskopik olarak normal kalınlıkta görülen sağ ventrikül miyokardında hafif derecede miyokard lif düzensizliği görüldü (Resim 3). Miyokard damarlarında patolojik değişiklik saptanmadı. Miyokard'ın endokarda komşu olduğu alanlarda kas demetleri arasında kalın fibröz bantlar giriyordu. Daha derin miyokard dokusunda fibrozis yoktu (Resim 2).

PTAH boyası ile miyokard liflerindeki enine çizgilenmenin normal örnekte ve olgumuzun sağ ventrikül miyokardında belirgin sol ventrikül miyokardında ise daha silik olduğu izlendi (Resim 4).

Ag-NOR yöntemi ile, normal örnek ile olgumuzun sol ve sağ ventrikül miyokardları arasında ortalama Ag-NOR değeri açısından belirgin ve anlamlı bir fark saptanmadı (ortalama Ag-NOR değerleri sırasıyla 1.5; 1.4; 1.4 idi). Ancak olgumuzun her iki ventrikülüne ait preparatlarda Ag-NOR benekleri normal kontrol miyokardındakilere göre daha



Resim 4. Normal kontrolde miyokard liflerinde enine çizgilenmeler belirgin iken (a), sol ventrikülde daha silik (b) olarak izlendi (PTAHx250).

büyüktü. DNA flow cytometry ile normal örnekte ve olgunun her iki ventrikülünde aneuploidi görülmedi (Şekil 1). S-faz fraksiyonundaki hücre oranı normal örnekte % 16.9, olgunun sol ventrikülünde % 14.2, sağ ventrikülünde % 15.7 olup belirgin bir fark görülmedi. Diğer iç organların mikroskopik incelemelerinde; akciğerlerde hiperemi, ödem, parankim içi yaygın kanama ve karaciğerde diffüz mikrovaziküler yağlanma dışında kayda değer bir değişiklik yoktu. Patolojik tanı, obstrüktif tipte hipertrofik kardiyomiyopati, endokardiyal fibroelastozis, kalp yetmezliği bulguları idi.

## Tartışma

Hipertrofik kardiyomiyopati literatürde bir çok isimle anılmaktadır. En yaygın olarak kullanılan termi-

noloji ise asimetrik septal hipertrofi (ASH)'dır (3,4,5). Genellikle ASH'nin HKM'nin bir alt grubu olduğu kabul edilmekle birlikte (1,2,6,7), HKM'nin ASH'nin bir alt grubu olduğunu savunanlar da vardır (3). Ancak biz literatürü incelediğimizde HKM teriminin, bu türden olguları içine alan genel bir terim olarak kullanılması gerektiği görüşünü edindik. Herşeyden önce kardiyomiyopati terimini kullanabilmek için kalpte veya dolaşım sisteminde, miyokarda görülen değişikliklere patofizyolojik olarak yol açan herhangi bir patoloji olmamalıydı (1,2,7).

Çünkü çeşitli konjenital kalp anomalilerinde hem ekokardiyografik hem makroskopik hem de histolojik olarak ASH'da tanımlanan değişikliklere çok benzer özelliklerin bulunduğu bildirilmektedir (6,7, 13,14). ASH terminolojisini tercih edenleri özellikle ekokardiyografik olarak ASH tanısı koyabilmek için, sol ventrikülün septal duvarının kalınlığının, serbest duvarın 3 katı kadar olması gerektiği ve bu 1/3'lük oranın ASH tanısında oldukça spesifik olduğu, endokardiyal biopsilerle de tanının desteklendiği görüşündedirler (3). Bu oranın olgumuzdaki gibi sol ventrikülün diffüz tutulduğu olgularda hiç kullanılmayacağı; konjenital kalp anomalili çocuklarda yapılan araştırmalarda hem tek başına ASH'nin, hem de 1/3 oranının spesifik olmadığı gösterilmiştir (6,13, 14). Sonuç olarak ASH'nin çeşitli alt grupları içeren bir ana grup değil, HKM'nin bir alt grubu olacağı görüşü ön plana çıkmıştır.

HKM'de mikroskopik bulgular patognomonik olmakla birlikte olguların hepsinde, diffuz olan olgularda da septal duvarda daha belirgin olmak üzere, ışık ve elektron mikroskobu düzeyinde miyofibrillerin düzensizliği en önemli bulgudur. Miyokard liflerinde vakuoler dejenerasyon, miyokarda fibrozis, infarktüs, miyokard damarlarında intimal proliferasyon ve medial kalınlaşma şeklinde lümeni daraltan lezyonlar her zaman görülme de miyofibril düzensizliğine eşlik edebilen bulgulardır (3,6,7). Olgumuzda sol ventrikül duvarından alınan örneklerde normal örneğe oranla çok belirgin olan düzensizlik ve vakuoler dejenerasyon görülmüştür (Resim 3). Endokarda yakın olarak görülen endokard ile ilişkili fibröz bantlar endokardiyal fibroelastozise bağlanmıştır, çünkü daha derin miyokard dokusunda fibrozis görülmemiştir.

Literatürde olguların sağ ventrikülünde histolojik değişiklik olup olmadığına dair hiç bilgi bulamadık. Oysa olgumuzda sol ventriküldeki kadar ağır olmasa da sağ ventrikülde de miyokard liflerinde düzensizlik görüldü (Resim 3). Olgumuzda sağ ventrikülde dilatasyon, hepatomegali ve karaciğerde mikroveziküler yağlanma gibi sağ kalp yetmezliğini destekleyen bulgular ile muhtemelen son zamanlarda gelişmiş olan akciğer ödemi gibi sağ ventrikül önündeki yükü düşünecek olursak; HKM'deki mikroskopik değişikliklerin patognomonik olmadığını ve miyokarda hipertrofiye yol açan çeşitli durumlarda görülebileceğini de vurgulayarak sağ ventriküldeki mikroskopik değişikliğin sol ventrikül patolojisine sekonder olduğunu düşünebiliriz.

PTAH boyası ile normal kontrol ile karşılaştırıldığında, sol ventrikül miyokard liflerinde enine çizgilerdeki zayıf boyanmanın, kas liflerinde bir bozukluğu yansıtmıyorsa yansıtmadığını bulamadık. Hiçbiri spesifik olmasa da, HKM'de histokimyasal yöntemlerle pek çok madde ve enzim araştırılmıştır. Miyokard hücrelerinde nikotinamid adenin dinükleotid dehidrogenaz ve nikotinamid dinükleotid fosfataz dehidrogenaz enzimlerinin azaldığı bildirilmektedir (6). Biz de bu olguda hipertrofik miyokard'ın proliferatif aktivitesinde ve kabaca DNA içeriğinde normale göre bir değişiklik olup olmadığını inceledik. Bilindiği gibi proliferatif aktivitesi yüksek nontümöral dokularda da DNA aneuploidi'si görülebilmektedir (12). Bu açıdan baktığımızda normal örnekte ve olgumuzda aneuploidi saptanmadı. Ayrıca Ag-NOR değerleri ve flow cytometry ile saptanan S-faz fraksiyonundaki hücre oranı açısından normal kontrolde ve olgunun her iki ventrikül miyokardında belirgin bir fark görülmedi. Bu bulgular HKM'de miyokard liflerinin proliferatif aktivitelerinde normalden sapsa olmadığını gösterdi. Ancak olgumuzun miyokard doku örneklerinde Ag-NOR benekciklerinin kontrol miyokard dokusundakinden daha büyük olması literatürde de bildirildiği gibi metabolik aktivitenin normale göre daha fazla olduğunu düşündürdü (11). HKM'li olguların bir kısmında otozomal dominant genetik geçiş olduğu gösterilmiştir. Ancak sporadik olgularda etyoloji belli değildir. Genetik geçiş saptanan olgularda ise; hastalığın bazı olgularda niye ileri yaşlarda ortaya çıktığı veya genetik bozukluğun miyokard lifleri üzerinde nasıl bir etki yaptığı kesinlik kazanmamış sorulardır (1,2,3).

Olgumuzda ayrıca primer endokardiyal fibroelastozis (EFE) de saptanmıştır. EFE genellikle sol ventrikülü tutan mikroskopik olarak kollajen liflerle birlikte elastik liflerin de artışı ile karakterize bir endokard kalınlaşmasıdır (1,2,15). Elastik liflerin bulunuşu EFE'yi diğer endokard kalınlaşmalarından ayıran önemli bir bulgu olup, bu olgularda elastin sentezinin arttığı ve elastik liflerde sayısal artışla birlikte yapısal bozukluk da olduğu gösterilmiştir (13). Olgumuzda da kollajen liflerle birlikte elastik liflerle artış vardı (Resim 2). EFE'nin etyolojisinde X'e bağlı resesif, otozomal resesif ve otozomal dominant geçiş gösterilmiştir. Sporadik olgularda özellikle kabakulak ve Coxakie virusları ön planda olmak üzere viral etyoloji, hipoksi, miyokardiyal metabolik ve enzimatik defektler gibi birçok neden sorumlu tutulmuştur (1,2,8,9).

Olgumuzda ailede genetik geçişli bir kalp patolojisini destekleyecek hikaye yoktu. HKM ve EFE'nin etyopatogenetik olarak ilişkili olup olmadığını da bilemiyoruz. Olguda akla gelebilecek önemli bir soru sol ventrikül miyokardında ki patolojinin EFE ve özellikle aort kapağında ki daralmaya bağlı sekonder bir miyopati olup olmadığıdır. Henry ve arkadaşlarının araştırmasında obstrüktif tipte HKM'de arka mitral valvül hizasındaki miyokardın da kalınlaştığı, nonobstrüktif olgularda ve sekonder miyokard hipertrofilerinde ise bu bölgenin normal kalınlıkta olduğu gösterilmiştir (5). Olgumuzda da arka mitral valvül hizasında serbest sol ventrikül duvar kalınlığı artmış olup, ventrikülün diğer tarafıyla hemen hemen aynı kalınlıkta idi (Resim 1b). Bu nedenle sol ventrikül miyokard hipertrofinin sekonder olmadığı düşünüldü. Bu tür olguların etyopatogenezi ve diğer yönlerinin daha iyi araştırılması ve anlaşılması için herşeyden önce terminolojideki karışıklığın giderilmesi, standart bir sınıflama yaparak alt grupların daha iyi tanımlanması gerektiği kanısındayız.

## Kaynaklar

1. Cotran RS, Kumar Y, Robbins SL: Robbin's Pathologic Basis of Disease. 4th ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, W.B. Saunders Company, 1989, p. 643
2. HS Dosenberg, Donnelly WH: The cardiovascular system. Wigglesworth JS, Singer DB (Eds) "Textbook of Fetal and Perinatal Pathology", Boston, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, Paris, Berlin, Vienna, Blackwell Scientific Publications, 1991, p: 981
3. Henry WL, Clark CE, Epstein SE: Asymmetric septal hypertrophy (ASH): The unifying link in the IHSS disease spectrum. Observations regarding its pathogenesis, pathophysiology and course. Circulation 157:827, 1973
4. Shah PM: IHSS-HOCM-MSS-ASH? (Editorial) Circulation 51:577, 1975
5. Henry WL, Clark CE, Roberts WC, Morrow AG, Epstein SE: Differences in distribution of myocardial abnormalities in patients with obstructive and nonobstructive asymmetric septal hypertrophy (ASH). Ecocardiographic and gross anatomic findings. Circulation 50:447, 1974
6. Olsen EGJ: The pathology of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis (hypertrophic cardiomyopathy). A critical review. Am Heart J 100:553, 1980
7. Marron BJ, Bonow RO, Cannon RO, Leon MB, Epstein SE: Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy. N Engl J Med 316:780, 1987
8. Factor SM: Endocardial fibroelastosis: Myocardial and vascular alterations associated with viral like nuclear particles. Am Heart J 96:791, 1978
9. Carstens PHB: Postnatal mumps virus infection. Associated with endocardial fibroelastosis. Arch Pathol 88:399, 1969
10. Westwood M, Harris R, Burn JL, Barson AJ: Heredity in primary endocardial fibroelastosis. Br Heart J 37:1077, 1975
11. Doğan Ö: Ag-NOR sayı ve dağılım farklılıklarının nedenleri. Türk Patoloji Dergisi 8:2, 1992
12. Koss LG, Czerniak B, Herz F, Wersto RP: Flow-Cytometric measurements of DNA and other cell components in human tumors: A critical appraisal. Hum Pathol 20:528, 1989
13. Maron BJ, Edwards JE, Moller JH, Epstein SE: Prevalence and characteristics of disproportionate ventricular septal thickening in infants with congenital heart disease. Circulation 59:126, 1979
14. Burkley BH, Weisfeldt ML, Hutchins GM: Isometric cardiac contraction. A possible cause of the disorganized myocardial pattern of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. N Engl J Med 295:135, 1977
15. Hernandez AM, Starcher BC: Elastic fibers in endocardial fibroelastosis. Arch Pathol 94:431, 1972