

Vaskülit Tanısında Süperfisiyal Peroneal Sinir ve Peroneus Brevis Kas Biyopsisi

Uz. Dr. İ. Arda Yılmaz
Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı

Uz. Dr. Günfer Gürer
Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı

A. Görevlisi Gürdal Şahin
Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Sevim Erdem
Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ersin Tan
Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı

İletişim:
İ. Arda Yılmaz
Karyağdı Sok.
No:12/4
Çankaya/ ANKARA

Tel:0.312.4411336
yilmazarda@hotmail.com

Bu çalışma daha önce 35. Ulusal Nöroloji Kongresinde sözel bildiri olarak takdim edilmiştir.

Vaskülit Tanısında Süperfisyal Peroneal Sinir ve Peroneus Brevis Kas Biyopsisi

ÖZET Vaskülitik nöropatinin tanınması, önemli ölçüde disabiliteye yol açması ve tedavi edilebilir olması nedeniyle önemlidir. Kesin tanı ancak sinir biyopsisinde nekrotizan anjiyopatinin gösterilebilmesi ile konur. Bu çalışmada Ocak 1995 ve Haziran 1999 yılları arasında HÜTF Nöroloji Anabilim Dalı Nöromusküler Hastalıklar Araştırma Laboratuvar'ında yapılan süperfisyal peroneal sinir ve peroneus brevis kas (SPS/PBK) biyopsileri gözden geçirilerek vaskülit açısından kesin, şüpheli, tanısal değeri yok olarak sınıflandırıldı. Vaskülit ön tanısı ile yapılan 32 biyopsiden dokuzunun vaskülit açısından kesin tanı

koydurucu olduğu, bu biyopsilerde 7'sinde sinir biyopsisinde 5'inde kas biyopsisinde vaskülitin tespit edildiği görüldü. Biyopsisi vaskülit açısından şüpheli bulgular taşıyan 9 hastanın ise 3'üne diğer klinik ve laboratuvar bulguları ile vaskülit tanısı koyuldu. En sık gözlenen şüpheli bulgu asimetrik lif kaybı oldu. Biyopsileri vaskülit açısından tanısal olmayan hastaların hiçbiri izlemleri sırasında vaskülit tanısı almadı.

Vaskülit şüphesi olan tüm hastalarda SPS/PBK biyopsisi uygulanmalıdır. Tek bir insizyon ile hem kas hem de sinir dokularına ulaşılabilmesi ve vaskülitik reaksiyonun yakalanma şansını artırması bu yönüde önem kazandırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İnflamasyon, Kas biyopsisi, Sensitivite, Sinir Biyopsisi, Spesifisite, Vaskülit

Superficial peroneal nerve/peroneus brevis muscle biopsy in vasculitic neuropathy

ABSTRACT The diagnosis of vasculitic neuropathy, which causes severe disability, is critical, since the timely diagnosis provides basis for treatment and clear benefit to the patient. Nerve biopsy is the standard method of diagnosing vasculitic neuropathy. In this study, all patients undergoing superficial peroneal nerve/peroneus brevis muscle biopsy (SPN/PBM) for possible vasculitis in Laboratory of Neuromuscular Diseases of Hacettepe University Neurology Department from 1995 through June 1999 were analysed. Biopsies were classified as positive, negative or suspicious for vasculitis. Of 32 SPN/PBM biopsies, 9 showed definite vasculitis;

nerve was diagnostic in 7 and muscle in 5. Three of the 9 patients who were classified as suspicious for vasculitis, diagnosed as definite with clinical and laboratory features. The most detected suspicious finding was asymmetrical fiber loss. None of the patients with biopsies classified as negative, developed definite vasculitis on their follow-up. These findings established the sensitivity of SPN/PBM in diagnosing vasculitic neuropathy. SPN/PBM biopsy seemed to be prior to sural nerve biopsy, since biopsy materials from both muscle and nerve tissues could be held with one incision and the sensitivity of biopsies increase with increasing the number of analysed nerve and muscle blocks.

Key Words: Inflammation, Muscle biopsy, Nerve biopsy, Sensitivity, Specificity, Vasculitis

GİRİŞ

Vaskülitler, damar bütünlüğünde bozulma sonucunda dokularda iskemik ya da hemorajik hasara neden olan heterojen hastalıklar grubudur. Periferik sinir sisteminin vaskülitik tutulumu sistemik bir vaskülitin parçası olabileceği gibi, izole periferik sinir sistemi vaskülitinde olduğu gibi sınırlı da olabilir^(4,9). Sistemik vaskülitik sendromlarda %60-70'e varan oranlarda periferik nöropati gözlenmektedir.⁽⁶⁾ Nörologlara başvuran

hastalarda genelde nöropati ilk ve tek bulgudur. Vaskülitik nöropatinin tanınması, önemli ölçüde disabiliteye yol açması ve tedavi edilebilir olması nedeniyle önemlidir. Ayrıca vaskülitler uzun süreli immünsüpresif tedavi gerektiren ciddi hastalıklardır. Uzun dönemde bu tip tedavilerin ciddi yan etkileri olması nedeniyle kesin tanı şarttır. Kesin tanı ise ancak sinir biyopsisinde nekrotizan anjiyopatinin gösterilmesi ile konulur.

Ancak vaskülitin segmenter tutulum yapması, biyopside tanı şansını azaltmaktadır. SPS/PBK tek bir insizyonla hem kas hem de sinire ulaşma avantajını sağlaması ve PBK'nın zengin vasküler beslenmesi nedeni ile örnekleme hatasını azalttığı için daha avantajlıdır .

Bu çalışmanın amacı :

1) vaskülit ön tanısı ile biyopsi istenen hastaların yüzde kaçının gerçekten vaskülit olduğunu göstermek,

2) vaskülit tanısı alan vakalarda SPS/PBK biyopsisinin sensitivite ve spesifitesini belirlemek,

3) biyopsileri ile vaskülit tanısı konulamayan vakalarda diğer destekleyici biyopsi bulgularının önemini göstermektir. Bu amaçlarla Ocak 1995 ve Haziran 1999 arasında hastanemiz Nöromusküler Hastalıklar Laboratuvarı'na vaskülit ön tanısı ile gönderilen hastaların biyopsileri gözden geçirildi.

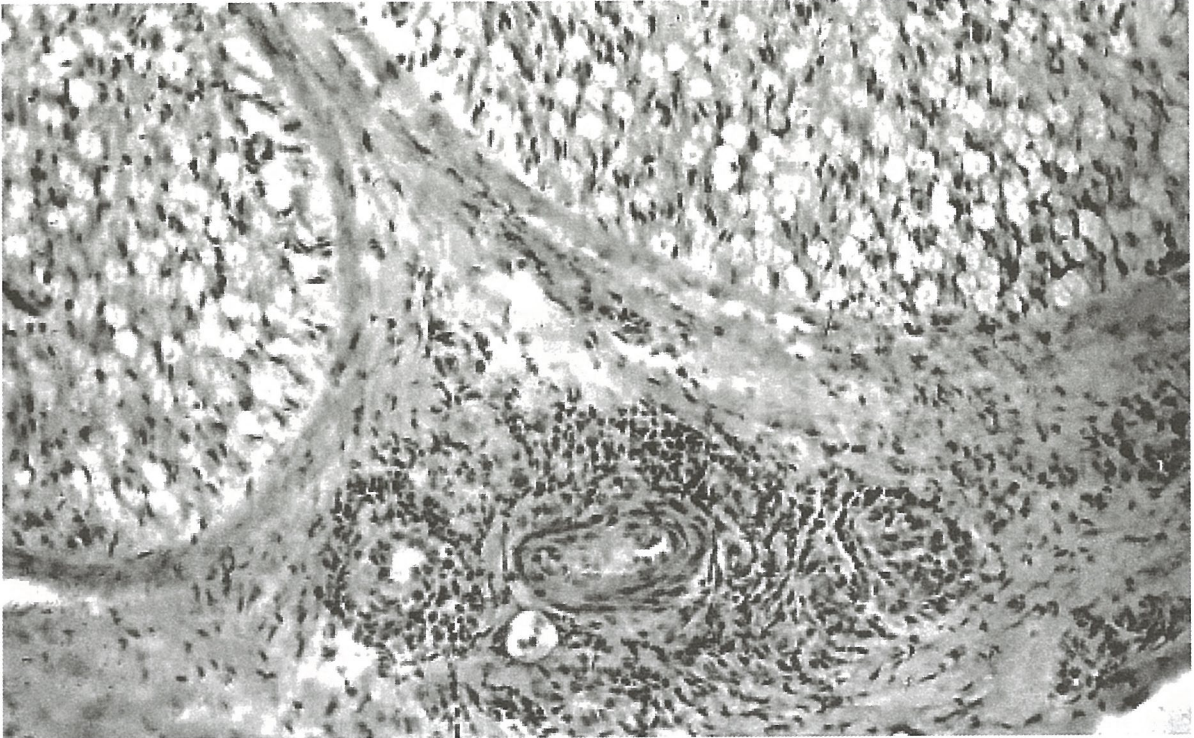
METOD

Biyopsi işlemi: SPS/PBK biyopsileri Said ve ark. tarafından belirtildiği şekilde yapıldı⁸. Frozen kesitler hem kas hem de sinirden hazırlanarak hematoksilen eozin (**Resim-1**) ve modifiye Gro-

mori trikrom boya ile boyandı. Ayrıca hücre tipi tespiti için CD4, CD8 ve CD68'e karşı antikorlar ve immun kompleks birikimini göstermek için IgG, IgM ve kompleman C3'e karşı floresan konjuge antikorlar kullanılarak boyandı. Perivasküler inflamasyon saptanan biyopsilere, hemosiderin birikiminin belirlenmesi için Pearls ferrosiyanid boyası uygulandı.

Sinir dokusundan hazırlanan yarı ince (1 m) plastik kesitler lif kaybı, aksonal dejenerasyon, demyelinizasyon ve inflamasyon açısından değerlendirildi.

Her biyopsi vaskülit açısından 'kesin', 'şüpheli', 'tanı değeri yok' şeklinde sınıflandırıldı. Kas veya sinirde en az bir damarda transmural inflamasyon ile damar duvarı nekrozu saptandığında biyopsi vaskülit açısından kesin tanı koydurucu olarak değerlendirildi. Perivasküler inflamasyona ek olarak asimetrik sinir lifi kaybı, damar duvarında kalınlaşma ve lümeninde daralma, rekanalizasyon, tromboz, periadventisial hemosiderin birikimi, epinöral ve perimisyal vasküler immüno kompleks birikimi gibi bulgulardan birisi saptandığında vaskülit tanısı açısından şüpheli olarak değerlendirildi. Bu bulgulardan hiçbirini taşımayan ya da sadece perivasküler inflamasyon saptanan



Resim-1: İzole periferik sinir sistemi vaskülitli olan hastaya ait biyopsi materyalinde epinöral alanda inflamasyon ve epinöral damarlarda inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülüyor. (HE)

biyopsilerin ise tanı değeri olmadığı düşünülürdü.

SONUÇLAR

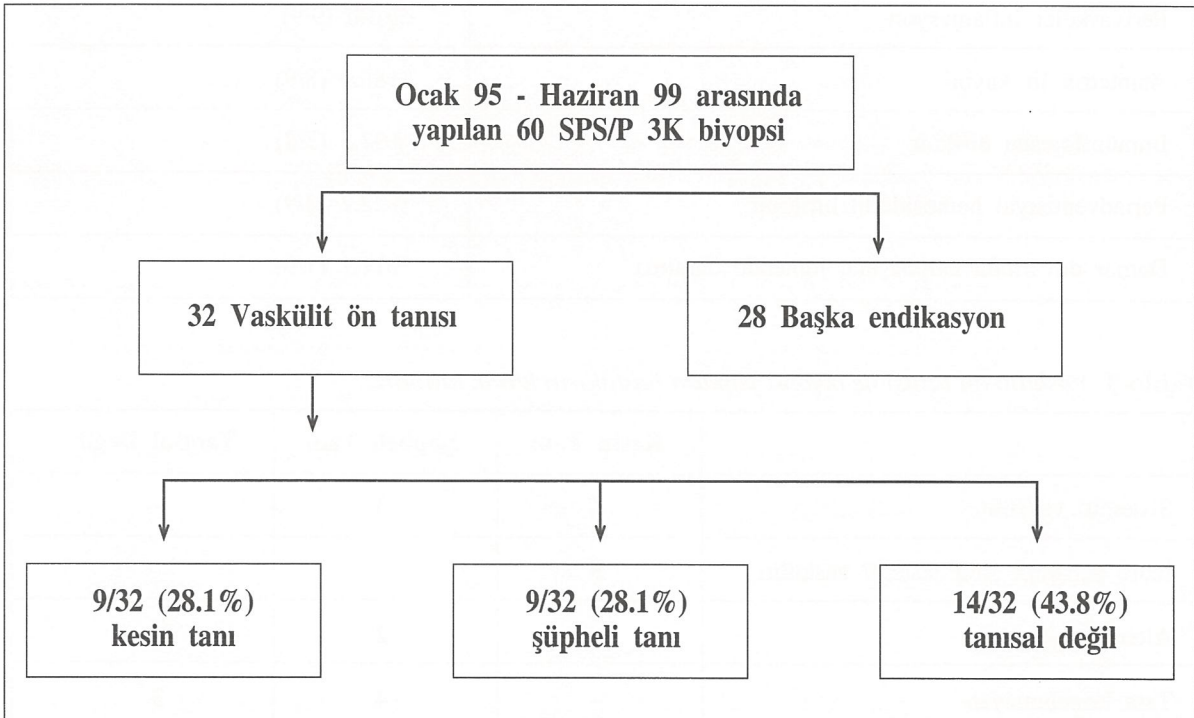
Ocak 1995 ve Haziran 1999 tarihleri arasında 60 SPS/PBK biyopsisinden 32'si vaskülit şüphesi nedeniyle yapıldı. Bu biyopsilerden 9'u vaskülit açısından kesin tanı koydururken (28.1%), 9'u tanı açısından şüpheli olarak değerlendirildi (28.1%), 14 biyopsi ise tanısal değildi (43.8%) (**Tablo 1**).

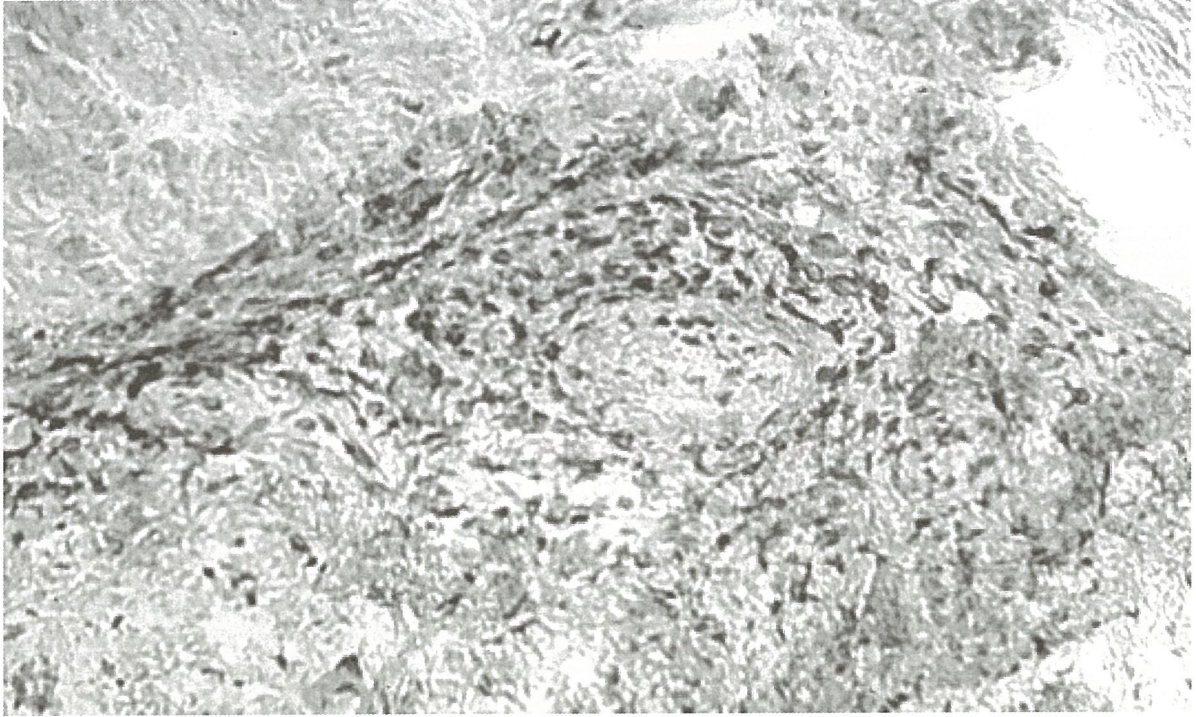
Kesin tanı konulan grupta SPS biyopsilerinde 7 vakada (7/9;77.8%), PBK biyopsilerinde ise 5 vakada (55.6%) vaskülit saptandı. Dört vakada sadece sinir biyopsisi, 2 vakada sadece kas biyopsisi ve 3 vakada da hem kas hem sinir biyopsisi kesin tanı koydurucuydu. Hastaların klinik gidişleri ve diğer laboratuvar testleri değerlendirildiğinde ise dört vakanın sistemik vaskülit, beş vakanın ise sistemik olmayan vaskülitik nöropati olduğu görüldü. İmmün kompleks birikimini göstermek için boyanan 8 biyopsiden 6'sında immün boyanma gözlemlendi (75%). Bu biyopsilerden ikisi sadece IgG antikorları ile, ikisi sadece IgM antikorları ile, biri IgG ve kompleman C3 antikorları ile ve biri de her üç antikor ile boyanma

gösterdi. Perimisiyal damarlarda IgM birikiminin saptandığı bir biyopsi dışında tüm biyopsilerde birikim epinöral damarlarda idi. CD4, CD8 ve CD68 antikorları ile yapılan boyanmalar değerlendirildiğinde, bütün dokularda epinöral, endonöral ve perinöral alanlarda perivasküler infiltrat içinde CD68+ hücre boyanması olduğu görüldü. CD8+ boyanma, CD68+'e göre daha az yaygınlık gösteriyordu (**Resim-2**) ve sadece epinöral damar çeperindeki infiltrat içinde lokaliziydi. CD4+ hücre boyanmasının ise daha seyrek genelde tek tük hücreler halinde epinöral perivasküler inflamatuvar infiltrat içinde olduğu dikkati çekti. Sistemik ve izole periferik sinir tutulumu olan gruplar hücre boyanması açısından karşılaştırıldığında hücre boyanması açısından farklılık olmadığı görüldü.

Vaskülit tanısı açısından şüpheli olarak değerlendirilen bulgulardan asimetrik lif kaybı, immün birikimler (2 vakada IgM ve 1 vakada kompleman C3 ile epinöral damarlarda birikim), periadventisial hemosiderin birikimi ve damar duvarında kalınlaşma ve lümeninde daralma 9 hastada görüldü (**Tablo 2**). Bu hastalardan 3'üne klinik gidiş ve diğer laboratuvar testleri ile sistemik vaskülit tanısı, ikisine alterne tanı (1 kollajen

Tablo-1. Vaskülit ön tanısı ile biyopsileri yapılan hastaların biyopsi sonuçları





Resim-2: CD8 ile boyanmış biyopsi materyalinde inflamatuvar infiltrat periferinde boyanma gösteren hücreler görülüyor.

Tablo-2. Vaskülit açısından şüpheli olarak değerlendirilen biyopsilerde saptanan bulgular.

Pozitif bulgular	%
Perivasküler inflamasyon	%100 (9/9)
Asimetrik lif kaybı	%88.9 (8/9)
Immünfloresan birikim	%37.5 (3/8)
Periadventisiyal hemosiderin birikimi	%22.2 (2/9)
Damar duvarında kalınlaşma, lümende daralma	%11.1 (1/9)

Tablo-3. Vaskülit ön tanısı ile biyopsi yapılan hastaların klinik tanıları

	Kesin Tanı	Şüpheli Tanı	Tanısal Değil
Sistemik vaskülit	4	3	-
İzole periferik sinir sistemi vaskülit	5	-	-
Alterne teşhis	-	2	11
Tanı konulamayan	-	4	3

doku hastalığı, 1 diyabetik nöropati) konulurken, kalan 4 hastada kesin bir tanıya ulaşamadı .

(Tablo 3).

İmmün birikim gözlenen 3 hastadan ikisine sistemik vaskülit tanısı konulurken biri diyabetik nöropati tanısı aldı .

Biyopsileri ile vaskülit tanısı konulamayan 14 hasta incelendiğinde; 11 hastada alterne teşhise ulaşılrken (Tablo 4), 3 hastaya tanı konulamadı. Bu grupta 2 biyopside immün boyanma gözlendi (1 IgM, 1 kompleman C3).

Sonuç olarak klinik ve laboratuvar yöntemleriyle 12 hastaya vaskülit tanısı kondu. Bu hastaların 9'unda biyopsi tanı koydurucuydu

Tablo 4. *Biyopsi ile tanı konulamayan grupta klinik tanılar.*

KLİNİK TANI
Kronik böbrek yetmezliği
Multipl Skleroz
Non-kompresif kord sendromu
Transvers myelit
Paraneoplastik sendrom
Kollajen doku hastalığı
Serebrovasküler olay

(75%), kalan 3 hastada ise vaskülit açısından şüpheli bulgular gözlendi. Biyopsileri ile tanı konulamayan hiç bir hastaya izlemleri sırasında vaskülit tanısı konulmadı.

Bu çalışmada sinir biyopsisinin tanısal değeri kas biyopsisine göre daha yüksek bulundu (sırasıyla 77.8%, 55.6%). Ancak sinir biyopsisi ile tanı konulamayan iki hastada kas biyopsisi ile tanı konulabildi (22%). Vaskülit açısından şüpheli olarak değerlendirilen 9 hastanın 3'üne izlemleri sırasında vaskülit tanısı konulması bu bulguların önemini göstermektedir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada vaskülit şüphesi ile yapılan SPS/PBK biyopsilerinin vakaların %28'inde vaskülit açısından tanı koydurucu olduğu saptandı. Literatürde vaskülit şüphesi ile yapılan sural sinir biyopsilerinin 20% tanısal olduğu bildirilmiştir.(3)

SPS/PBK biyopsilerinde bu oran 30%'a yükselmektedir. Bunun nedeni sinir biyopsisine ek olarak yapılan kas biyopsisidir.(2) Bizim çalışmamızda da sinir biyopsisi ile tanı konulamayan iki hastaya (22%) kas biyopsisi ile tanı konulabildi. SPS'nin periferik sinir sistemi vaskülitlerinde en sık tutulan sinir olması (vakaların %90'ında) ise SPS biyopsisinin sural sinir biyopsisinden daha avantajlı olduğunu düşündürmektedir.(7) Ancak her iki biyopsiyi karşılaştıran prospektif bir çalışma yapılmamıştır. Sural sinir ile birlikte soleus kasından da biyopsi yapılmaktadır, ancak bu işlemin sonuçları da bilinmemektedir.

Bu çalışmada SPS/PBK biyopsisinin sensitivitesi %75 (9/12) olarak saptandı. Vaskülit açısından şüpheli bulgular saptanan biyopsiler de dahil edildiğinde spesifitesisi %70'e (14/20) düşerken, sensitivitesi %100'e yükseldi. Ayrıca biyopsileri vaskülit açısından tanısal olmayan hiç bir hastaya izlemleri sırasında vaskülit tanısı konulmadı. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada şüpheli bulgular saptanan biyopsiler de dahil edildiğinde SPS/PBK biyopsisinin sensitivitesi 86%, spesifitesisi ise 85% olarak bildirilmiştir.(2)

Literatürde kas ve sinir biyopsilerinin tanısal değerleri ile ilgili farklı görüşler vardır. Bazı yazarlar kas biyopsisinin, sinir biyopsisine göre daha yüksek oranlarda vaskülit açısından tanısal olduğunu belirtirken, diğerleri sinir biyopsisinin tanısal değerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.(7,8) Bu çalışmada ise sinir biyopsisinin, kas biyopsisine oranla daha tanısal olduğu saptandı (sırasıyla %78, %56).

Bu çalışmanın bir başka amacı da kesin vaskülit tanısı konulamadığında vaskülit düşündürecek bulguların önemini araştırmaktı. En sık gözlenen bulgu asimetrik lif kaybı olarak saptandı. Diğer bulgular ve görülme oranları ise tablo 2'de özetlendi. Asimetrik lif kaybı saptanan 8 hastadan, 3'üne izlemleri sırasında vaskülit tanısı konuldu.

Klinik ve diğer laboratuvar bulguları ile vaskülit tanısı konulan 12 hastanın 11'i immün birikim yönünden değerlendirildi. Bu hastaların 8'inde (biyopsileri kesin tanı koydurucu olan 6, şüpheli değerlendirilen 2 hasta) immün birikim saptandı. Hücre boyanmalarının sonucunda bu immün birikimde CD8+ ve CD68+ hücrelerin ağırlıklı olduğu görüldü. Literatürde epinöral ya da perinöral immün kompleks birikimi vaskülit tanısı alan vakalarda %70-80 oranında bildirilmiştir.(5)

Bizim serimizde ise bu oran %73 olarak saptandı. Vaskülit tanısı almayan ancak immün birikim gözlenen 1 hastaya ise diyabetik nöropati tanısı konuldu. Diyabetik lumbosakral pleksus nöropatisinin vaskülitte ikincil geliştiği belirtilmiştir.⁽¹⁾ İmmün birikimlerin nadir de olsa gözlenebileceği diğer durumlar arasında kronik inflamatuvar demyelinizan nöropati, paraneoplazik nöropatiler, monoklonal gamopatinin eşlik ettiği nöropati sayılabilir.

Hemosiderin demir içeren moleküllerin intrasellüler yıkımı sonucu ortaya çıkar. Vaskülitik nöropatilerde damarlar etrafında inflamatuvar yanıtta ikincil hemosiderin birikebileceği gösterilmiştir⁽¹⁾. Bizim çalışmamızda ise şüpheli bulgular saptanan 9 biyopsinin 2'sinde hemosiderin birikimi saptandı, bu 2 hastaya izlemleri sırasında vaskülit tanısı konuldu.

Üç hastaya immün birikimler ve hemosiderin birikimi gibi yardımcı boyamalarla tanı konulabilmesi biyopsilerin değerlendirilmesinde bu boyamaların önemini ortaya koymaktadır.

Vaskülit tanısının konulmasında ve tedavinin planlanmasında ciddi sorunlarla karşılaşmaktadır. Tanı konulması ve uygun tedavinin başlanması için biyopsi ile birlikte hastanın kliniğinin, hikayesinin ve diğer laboratuvar bulgularının da değerlendirilmesi gerekmektedir. Ancak kesin tanı için biyopsi şarttır ve sinir biyopsisi ile birlikte yapılacak kas biyopsisi de tanı koyma şansını arttırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Adams CWM, Buk SJA, Hughes RAC, et al. Pearls' ferrocyanide test for iron in the diagnosis of vasculitic neuropathy. *Neuropathol Appl Neurobiol*-1989;15:433-439 .
2. Collins MP, Mendell JR, Periquet MI, et al. Immunostaining in vasculitic neuropathy: sensitivity and specificity of findings. *Ann Neurol*-1997;42:415-420.
3. Collins MP, Mendell JR, Periquet MI, et al. Superficial peroneal nerve/peroneus brevis muscle biopsy in vasculitic neuropathy. *Neurology*-2000;55:636-643.
4. Dyck PJ, Benstead TJ, Conn DL, et al. Nonsystemic vasculitic neuropathy. *Brain*-1987;110:843-854.
5. Dyck PJ, Norell JE. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculopleksus neuropathy. *Neurology*-1999;53:2113-2121.
6. Kissel JT, Slivka AP, Warmolts JR, Mendell JR. The clinical spectrum of necrotizing angiopathy of the peripheral nervous system. *Ann Neurol*-1985;18:251-257.
7. Rappaport WD, Valenti J, Hunter GC, et al. Clinical utilization and complications of sural nerve biopsy. *Am J Surg*-1993;166:252-256.
8. Said G, LaCroix-Ciaudo C, Fujimura H, et al. The peripheral neuropathy of necrotizing arteritis: a clinicopathological study. *Ann Neurol*-1988;23:461-465.
9. Said G. Necrotizing peripheral nerve vasculitis. *Neurol Clin*-1997;15:835-848.