

Patogenese van Murale Trombi in Idiopatiese Kardiomiopatie

J. J. VAN DER WALT

SUMMARY

Thirty-two hearts from patients with idiopathic cardiomyopathy were examined postmortem. A comparative morphological study of the human hearts and of hearts from cardiomyopathic hamsters, rabbits and baboons indicates that severe cardiac dilatation with intracavitary stasis and abnormal turbulent blood flow are the most important factors in the pathogenesis of mural thrombi in idiopathic cardiomyopathy.

S. Afr. Med. J., 49, 528 (1975).

Idiopatiese kardiomiopatie is van besondere belang in Suid-Afrika vanweë die hoë insidensie onder Swartes. Volgens Cosnett¹ en Seftel² is dit die algemeenste oorsaak van kongestiewe hartversaking in die Zulu en verstedelike Swartes op die Witwatersrand. Brink en Lewis³ het dit die vierde mees algemene hartsiekte van die Kaapse Kleurling gevind. Af en toe tas idiopatiese kardiomiopatie ook Blankes aan.

Alhoewel verskillende Suid-Afrikaanse werkers die siekte onder verskeie name beskryf het afhange van hulle siening oor die etiopatogenese, was daar 'n baie groot mate van ooreenstemming oor die makroskopiese en mikroskopiese outopsiebevindings. Die hart is sonder uitsondering opvallend vergroot as gevolg van hipertrofie en dilatasie van al sy kamers en het 'n flesvormige voorkoms (Afb. 1). Murale trombi is dikwels teenwoordig in die gedilateerde hartkamers. Die insidensie van murale trombi in idiopatiese kardiomiopatie soos gedokumenteer in Suid-Afrikaanse reekse word in Tabel I verstrek.

Tot nou toe is geen finaliteit bereik oor die patogenese van die trombi nie. Daar is twee menings oor die ontstaan van die trombi. Enersyds was daar werkers^{5,8,9} wat van mening was dat die trombi die gevolg was van 'n primêre inflammatoriese beskadiging van die pariëtale endokard. Andersyds was daar 'n groep wat oortuig was dat die trombi die gevolg van miokardiale dilatasie was wat tot intrakavitêre stase en abnormale turbulente bloedvloei gelei het, met daaropvolgende trombose.^{4,6,7}

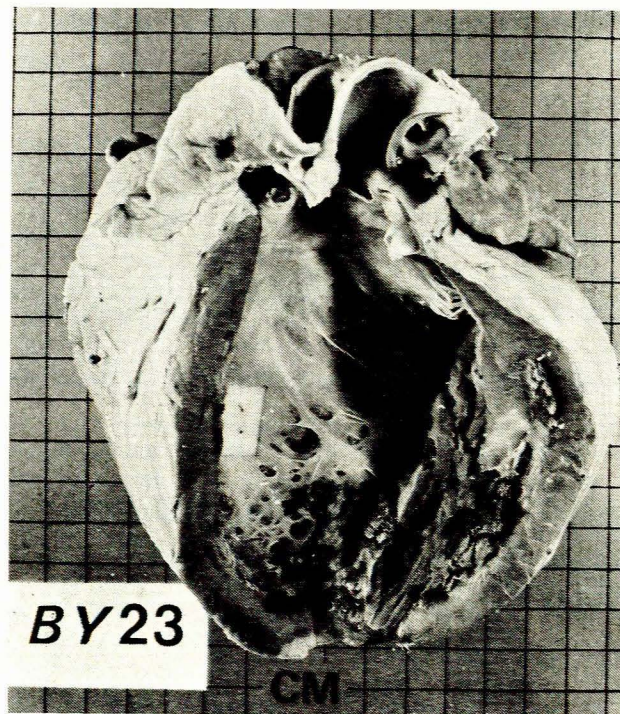
Departement van Anatomiese Patologie, Universiteit van Stellenbosch en Tygerberg-hospitaal, Parowvallei, KP

J. J. VAN DER WALT, M.B. CH.B., M.MED. (PATH.), M.D.

Ontvangsdatum: 25 Oktober 1974.

TABEL I. INSIDENSIE VAN MURALE TROMBI IN IDIOPATIESE KARDIOMIOPATIE IN SUID-AFRIKA

Outeurs	Totale gevalle	Gevalle met trombi
Higginson <i>et al.</i> ⁴	12	6
Becker <i>et al.</i> ⁵	40	40
Altman en Stein ⁶	4	2
Higginson <i>et al.</i> ⁷	80	48
Weber ⁸	7	5
Becker ⁹	129	79



Afb. 1. Flesvormige hart van idiopatiese kardiomiopatie. Let op uitgebreide apikale wandtrombi en geringe diffuse endokard-verdikking.

Murale trombi kom veral by die linker en regter ventrikulêre apeks voor maar word ook dikwels in die atria gevind.

In hierdie artikel word die frekwensie en ligging van murale trombi in 32 gevalle van idiopatiese kardiomiopatie ondersoek en die patogenese word bespreek na aanleiding van bevindings in eksperimentele kardiomiopatie.

MATERIAAL EN METODEDES

Die menslike materiaal is verkry van 32 pasiënte met idiopatiese kardiomiopatie (sien Tabel II). Die hart is morfologies vergelyk met dié van 3 verskillende spesies laboratoriumdiere met kardiomiopatie setsels.

TABEL II. MENSLIKE GEVALLE VAN IDIOPATIESE KARDIOMIOPATIE

Totaal	32
Ras	
Swart	9*
Kleurling	16
Blank	7
Geslag	
Mans	26
Vroue	6†
Ouderdom	
Kinders - 7 gevalle (gem. ouderdom 7,1 j.)	
Volwassenes onder 40 j. - 9 gevalle	} (gem. ouderdom 47 j.)
Volwassenes oor 40 j. - 16 gevalle	
Ouderdomsgrense: 2 - 66 j.	
Duur van simptome (gemiddelde)	
Kinders - 3 weke (2 weke - 4 maande)	
Volwassenes onder 40 j. - 10,5 weke (7 weke - 5½ j.)	
Volwassenes oor 40 j. - 15 maande (8 weke - 5 j.)	
Hartmassa (g) (gemiddeld)	
Kinders - 141	
Volwassenes onder 40 j. - 448	
Volwassenes oor 40 j. - 543	

* Die feit dat daar so min Swart pasiënte in die reeks is, kan daaraan toegeskryf word dat hierdie studie in die Wes-Kaap uitgevoer is.
† Die klein aantal vroue in die reeks is waarskynlik gedeeltelik toe te skryf aan die feit dat peripartum gevalle van idiopatiese kardiomiopatie nie ingesluit is nie.

Vyftig ingeteelde miopatieuse hamsters (*Mesocricetus auratus*) met 'n spontane geneties-bepaalde kardiomiopatie is gebruik. Die harte is nadoods ondersoek op 6 weke, 3 maande en 9 maande na opoffering deur dekapitasie.

Die harte van 140 bobbejane (*Papio ursinus*) is ook gebruik vir die vergelykende studie. Die bobbejane is verkry van die primaatkolonie van die Universiteit van Stellenbosch in Bellville en is gebruik vir 'n groot verskeidenheid van eksperimente, insluitende orgaan-planting, eksperimentele chirurgiese prosedures, orgaan-bewaring, hemorragiese en endotoksiese skok-eksperimente. Sommige bobbejane het gesterf as gevolg van 'n mikrobiologiese ongedefinieerde diarree, of as gevolg van gevegte met ander bobbejane.

'n Kardiomiopatie is in 53 Nieu-Seelandse albino konyne deur intermitterende samedromming opgewek soos beskryf deur Weber en Van der Walt.¹⁰ Al die konyne het spontaan gesterf as gevolg van hartversaking wat gewoonlik akuut van aard was.

Volledige outopsies is op alle gevalle van idiopatiese kardiomiopatie en op die proefdiere gedoen. Na fiksering in 10% gebufferde formalien is die weefsels in paraffienwas ingesluit, gesny en gekleur met hematoksilien en eosien, die Verhoeff-Van Gieson metode vir kollageen en elastika, alsiaanblou-perjood-suur-Schiff metode vir neutrale en suur-

mukopolisakkariede, toluidienblou vir weefselmetachromasie (ook aanduidend van die teenwoordigheid van suurmukopolisakkariede) en fosfo-wolfram-hematoksilien om fibrien aan te toon.

BEVINDINGS

Bevindings by Idiopatiese Kardiomiopatie

Uit die 32 gevalle van idiopatiese kardiomiopatie was murale trombi in 25 gevalle teenwoordig in een of meer kamers. Die ligging van die trombi word in Tabel III aangedui. Makroskopies was die trombi in sommige gevalle vars en in ander oud en soms sisties. Vars en ou trombi was dikwels in dieselfde hart teenwoordig. In grootte het hulle gewissel van 'n paar millimeter tot uitgebreide areas van trombose (Afb. 1) wat soms 'n derde tot twee derdes van die ventrikulêre holte betrek het. Met verloop van tyd en gevorderde organisasie was die trombi dikwels glad en blink en vasgesnoer in die intertrabekulêre spasies (Afb. 2).

Wandtrombi was meer algemeen in volwassenes as in kinders en ook meer uitgebreid in eersgenoemde. In kinders

TABEL III. LIGGING VAN MURALE TROMBI IN DIE HUIDIGE STUDIE

	Idiopatiese kardiomiopatie	Hamster
Linkerventrikel	7	3
Linker- en regterventrikel	6	—
Regteratrium en linkerventrikel	5	—
Regteratrium	3	1
Linkeratrium en linkerventrikel	1	2
Regteratrium, linker- en regterventrikel	1	—
Regterventrikel	1	2
Alle kamers	1	2
Linkeratrium	—	7

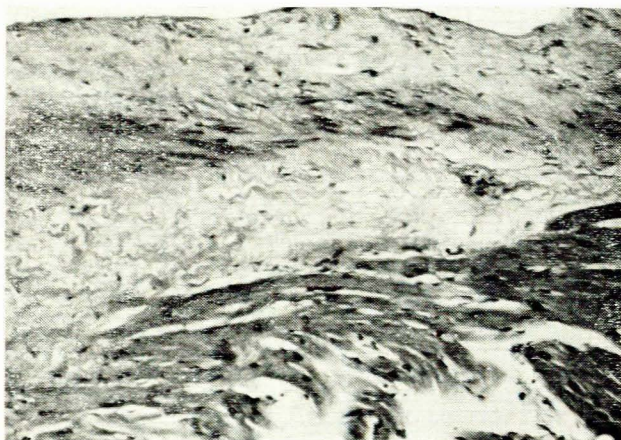


Afb. 2. Idiopatiese endomiokardiopatie. Ou sistiese intertrabekulêre wandtrombi van linkerventrikel.

was die meeste trombi vars, terwyl die volwassenes wisselende grade van organisasie getoon het. Dit het ook uit hierdie studie geblyk hoe trombus-organisasie en inkorporasie tot fibroëlastose van die pariëtale endokard bygedra het (Afb. 3). In baie gevalle het die murale trombose tot in die venae thebesii gestrek of in genoemde vate ontstaan. Die endokard waarop die trombose plaasgevind het was soms normaal maar het meer dikwels wisselende grade van fibroëlastose en mukiöede edeem getoon (Afb. 4), dit wil sê, edeemvog wat ryk is aan suur-mukopolisakkariede.



Afb. 3. Idiopatiese endomiokardiopatie. Organisasie en inkorporasie van wandtrombus dra by tot endokard-fibroëlastose (Verhoeff-Van Gieson $\times 100$).



Afb. 4. Idiopatiese endomiokardiopatie. Mukiöede edeem van pariëtale endokard (toluïdienblou $\times 450$).

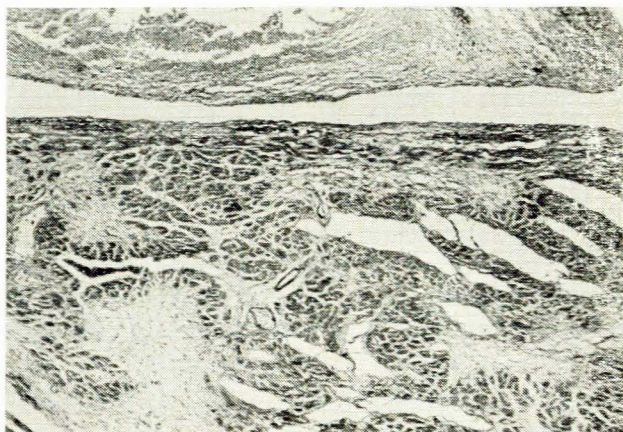
By tye het die endokard 'n edemateuse voorkoms gehad sonder dat enige suur-mukopolisakkariede daarin aantoonbaar was. Vir sulke areas is 'sereuse edeem' as 'n beskrywende term gebruik. Gemengde inflammatoriese selinfiltrate was baie algemeen in die omgewing van die trombus maar seldsaam en onopvallend elders in die pariëtale endokard. Dit dui daarop dat die trombus verantwoordelik is vir die inflammatoriese reaksie, en nie andersom nie. Die subendokardiale miokard onder die murale trombi het altyd tekens van miositoliese getoon

(Afb. 5). Waarskynlik is dit gedeeltelik veroorsaak deur die afsluiting van die arterioluminale vate deur die trombus. Dit is egter ook bekend dat die subendokardiale miokard suurstof direk uit die hartlumen verkry deur middel van diffusie. Derhalwe is dit te verwagte dat uitgebreide murale trombose ekstensiewe miositoliese sal veroorsaak weens 'n blokkering van direkte suurstofdiffusie.

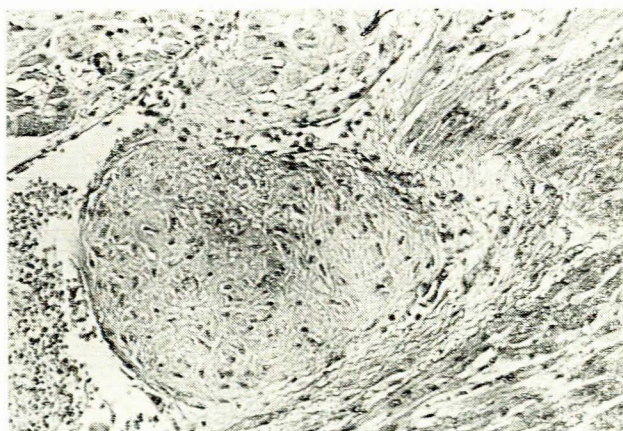
Fibrien-neerslae was mikroskopies teenwoordig in meer as 50% van gevalle. Af en toe was dit waarneembaar as 'n dun film hier en daar op die oppervlakte van die pariëtale endokard, maar gewoonlik het dit as klein omskrewe nodules voorgekom (Afb. 6). Mettertyd is die fibrien georganiseer en omskep tot fokale fibreuse verdikkings van die endokard.

Bevindings by die Kardiomiopatie Hamster

Die geneties-bepaalde kardiomiopatie van die hamster verloop deur 3 goed afgebakende stadia. Op 6 weke was daar uitgebreide fokale areas van miositoliese en klein



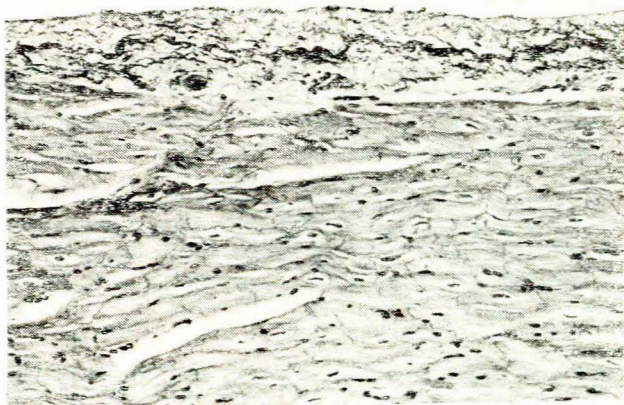
Afb. 5. Idiopatiese endomiokardiopatie. Uitgebreide fokale miositoliese onder 'n murale trombus (H en E $\times 100$).



Afb. 6. Idiopatiese endomiokardiopatie. Omskrewe fibrien-neerslag op die pariëtale endokard (H en E $\times 450$).

haarde van stollingsnekrose van die miokard. Die letsels ondergaan egter spontane genesing as gevolg van stromale kollaps en fibroblastiese proliferasie met die formasie van veelvuldige klein areas van fibrose. Teen 3 maande het die meeste letsels reeds genees of is hulle in verskillende stadia van genesing. Hierdie fase word gevolg deur kompensatoriese hipertrofie van die miokard. In die laaste fase vind miokardiale dekompensasie plaas met die ontwikkeling van al die kliniese manifestasies van chroniese kongestiewe hartversaking. Die harte van die oudste hamsters (9 maande) was aansienlik gehipertrofeer, maar die uitstaande kenmerk was die treffende graad van dilatasie van die hart as 'n geheel. Die harte het dieselfde flesvormige voorkoms gehad soos in idiopatiese kardiomiopatie.

Wandtrombi was teenwoordig in 17 uit 24 van die oudste hamsterharte. Slegs 2 van die 3-maande-oue diere het murale trombi getoon. Die ligging van die trombi word in Tabel III aangedui. Alle hamsters met kardiaal trombose het by outopsie tekens van chroniese passiewe stuwings van die interne organe getoon. Die trombi het gewissel van onlangse vars trombi tot ou, wit trombi met tekens van gevorderde organisasie. Mikroskopies het die endokard gewissel van normaal tot areas van fokale fibrose, fibroëlastose en mukoïede edeem (Afb. 7) met dieselfde histochemiese reaksies soos by idiopatiese kardiomiopatie. Inflammatoriese selinfiltrate van die endokard was beperk tot die areas van murale trombose. Fibrien-neerslae op die pariëtale endokard is in 6 uit 24 van die oudste diere gevind.



Afb. 7. Hamster-kardiomiopatie. Edeem en fibroëlastose van die pariëtale endokard (Verhoeff-Van Gieson $\times 450$).

Bevindings by Konyne-Kardiomiopatie

Intermitterende samedromming van konyne het tot 'n erge kardiomiopatie gelei wat gewoonlik in akute hartversaking getermineer het. By outopsie het die konynharte gewoonlik slegs geringe dilatasie getoon. Hipertrofie was makroskopies nie indrukwekkend nie, en kon slegs in 50% van die diere aangetoon word deur die harte te weeg. Die harte van die oorblywende diere het massas getoon wat binne normale perke was. 'n Mens kan hiervan aflei dat die spanningsdruk van intermitterende samedromming

by die konyne so 'n erge vorm van kardiomiopatie veroorsaak dat die diere gesterf het voordat kompensatoriese hipertrofie kon intree.

Histologies was daar in die hart fokale miokardnekroses van dieselfde tipe as wat by die hamster waargeneem is. Die pariëtale endokard het in alle diere wat langer as 2 weke geleef het 'n treffende graad van mukoïede edeem getoon (Afb. 8). Fokale fibrose en fibroëlastose van die endokard was ook 'n algemene bevinding. Ses konyne het nietige neerslae van fibrien op die pariëtale endokard getoon, maar murale trombi is nooit waargeneem nie.



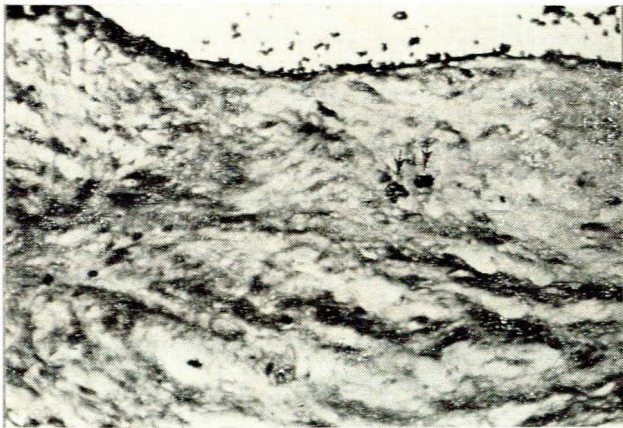
Afb. 8. Konyne-kardiomiopatie. Erge mukoïede edeem van pariëtale endokard en interstitium (toluïdienblou $\times 300$).

Bevindings by Bobbejaan-Kardiomiopatie

Ten spyte van uitgesproke fokale mikroskopiese miokardnekroses wat weer eens feitlik identies was met dié soos waargeneem in die hamster en die konyne, was die bobbejaanharte makroskopies normaal. Soos elders beskryf deur Weber *et al.*,¹¹ was dit uiters moeilik om te bepaal in hoe 'n mate die letsels tot die dood van die diere bygedra het, aangesien die materiaal nie verkry is van 'n primêre kardiomiopatie-georiënteerde studie nie. Die feit dat die nekroses meesal vars was sonder tekens van gevorderde genesing, dui daarop dat die letsels in die meeste gevalle terminaal plaasgevind het. In die meeste harte was die pariëtale endokard binne normale histologiese perke, maar in ongeveer 30% was daar 'n uitgesproke fokale endokarditis met inflammatoriese selinfiltrate en matig tot erge mukoïede edeem (Afb. 9). Fokale fibrose of fibroëlastose was teenwoordig in 15% van die harte. Ten spyte van die endokard-veranderinge is fibrien neerslae of murale trombose nooit waargeneem nie.

BESPREKING

Dit blyk uit die huidige studie sowel as uit die literatuur dat murale trombose dikwels plaasvind in idiopatiese kardiomiopatie. Soos gemeld, sou dit volgens sekere werkers die gevolg wees van primêre inflammatoriese veranderinge in die pariëtale endokard, insluitend mukoïede



Afb. 9. Bobbejaan-kardiomiopatie. Erge endokardiale mukoiëde edeem. Twee masselle word met pyltjies aangedui (toluïdienblou \times 450).

of sereuse edeem, en endoteelbeskadiging. Becker⁸ was van mening dat die aanvangstadium van idiopatiese kardiomiopatie 'n inflammatoriese proses van die pariëtale endokard as grondslag gehad het, terwyl Weber⁹ geglo het dat die vroegste stadium 'n sereuse endomiokarditis was. Die ontstekingsproses was onder andere gekenmerk deur ophoping van edeemvog wat wisselende hoeveelhede suurmukopolisakkariede bevat het en wat metachromaties met toluïdienblou gereageer het. Volgens hierdie teorie sou die ontsteking beskadiging van die endokardiale en vasculêre endoteel veroorsaak, met gevolglike fibrien-neerslae en murale trombose. Waarnemings in die kardiomiopaties hamster, konyn en bobbejaan het getoon dat soortgelyke endokard-veranderinge 'n baie algemene bevinding was.

Hamster-kardiomiopatie is sonder enige twyfel 'n baie goeie voorbeeld van 'n primêre hartspiersiekte waarin die endokard-veranderinge sekondêr intree. In sy kliniese verloop met progressiewe chroniese kongestiewe hartversaking boots hierdie model idiopatiese kardiomiopatie goed na. Ons eie waarnemings, sowel as dié van Bajusz *et al.*,¹² laat geen twyfel nie dat murale trombose in die hamsterharte die gevolg is van intrakavitêre stase en abnormale turbulensie van bloedvloei in die erg gedilateerde hartkamers.

Dit is gewoonlik baie gevaarlik om ekstrapolاسies van 'n diermodel na die menslike toestand te maak. Desnieteenstaande wil ons voorstel dat hierdie dieremodel steun verleen aan die teorie dat die hoë insidensie van murale trombi in idiopatiese kardiomiopatie ook in verband gebring kan word met intrakavitêre stase, abnormale bloedstroming in 'n swak sametrekende en erg gedilateerde hart. Enige persoon wat die 'stil' hart van idiopatiese kardiomiopatie fluoroskopies of by opehartoperasies dopgehou het, sal saamstem dat al die faktore wat die formasie van trombose in die hand werk in hierdie geweldig groot harte teenwoordig is. Die ingewikkelde patroon van muskulêre riwwe en voue in hierdie harte moet noodwendig aanleiding gee tot abnormale turbulente strome. Tesame met baie swak kontraktiliteit wat tot stase lei, bestaan daar ideale omstandighede vir die ontwikkeling van murale trombose.

Dit is bekend dat hipoksie 'n spesifieke fibroblastiese stimulus is en dat fibroblaste gelyktydig kollageen (en elastika) sowel as suur mukopolisakkariede sintetiseer. Die mukoiëde edeem en fibrose of fibroëlastose is dus moontlik die gevolg van die hipoksiese toestande wat in hierdie harte heers. Dit is moeilik om te beoordeel in hoe 'n mate hierdie sekondêre endokard-veranderinge die formasie van fibrien-neerslae en murale trombi beïnvloed. Die feit dat murale trombi egter nooit in konynharte met soortgelyke endokard-veranderinge ontstaan het nie, is egter verdere bewys dat die patogenese van die murale trombi nie primêr aan die endokard-veranderinge *per se* toegeskryf kan word nie. Die endokard-veranderinge in die mens- en konynharte was histologies en histochemies baie soortgelyk, indien nie identies nie. Nogtans het trombose nie by die konyn voorgekom nie.

Dit is egter waarskynlik dat die patogenese van die endokard-veranderinge by die mens en die konyn verskil. Die afwesigheid van murale trombi in die konyn is nie verbasend nie, omdat chroniese kongestiewe hartversaking en erge kardiaale dilatasie met intrakavitêre stase nie by hierdie model voorgekom het nie. Geringe fibrien-neerslae is slegs in 6 uit 53 konyne op die pariëtale endokard waargeneem. Die feit dat dit nooit tot murale trombi gevorder het nie, maak dit onwaarskynlik dat die fibrien-neerslae 'n voorloper van murale trombose is. Die afwesigheid van wandtrombi in bobbejaanharte met soortgelyke endokard-veranderinge steun die interpretasie van die bevindings by die konyn.

GEVOLGTREKING

Positiewe waarnemings by die kardiomiopaties hamster, en negatiewe waarnemings in die kardiomiopaties konyn- en bobbejaanharte verleen steun aan die konsep dat die endokard-veranderinge in idiopatiese kardiomiopatie sekondêr tot 'n primêre hartspierafwyking is as gevolg van hartversaking, intrakavitêre stase en hipoksie. Dit steun ook die begrip dat die belangrikste faktore in die ontstaan van wandtrombi stase en abnormale turbulensie in die uitgesette hartkamers is, en nie die endokard-veranderinge *per se* nie.

Dank word uitgespreek teenoor die Suid-Afrikaanse Mediese Navorsingsraad, wat die projek finansiële ondersteun het, en teenoor die Universiteit van Stellenbosch vir toelating om die werk te publiseer, aangesien dit voortvloei uit 'n M.D.-proefskrif.

VERWYSINGS

1. Cosnett, J. E. (1962): *Brit. Heart J.*, **24**, 76.
2. Seftel, H. C. (1973): *S. Afr. Med. J.*, **47**, 321.
3. Brink, A. J. en Lewis, C. M. (1967): *Amer. Heart J.*, **73**, 339.
4. Higginson, J., Gillanders, A. D. en Murray, J. F. (1952): *Brit. Heart J.*, **14**, 213.
5. Becker, B. J. P., Chatgidakis, C. B. en Van Lingen, B. (1953): *Circulation*, **7**, 345.
6. Altman, H. en Stein, H. (1956): *Brit. Med. J.*, **1**, 1207.
7. Higginson, J., Isaacson, C. en Simson, I. (1960): *Arch. Path.*, **70**, 497.
8. Weber, H. W. (1962): *Z. Kreisl.-Forsch.*, **51**, 239.
9. Becker, B. J. P. (1963): *Med. Proc.*, **9**, 147.
10. Weber, H. W. en Van der Walt, J. J. (1973): *S. Afr. Med. J.*, **47**, 1591.
11. Weber, H. W., Van der Walt, J. J. en Greeff, M. J. (1973): In *Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Function*, vol. 2, *Cardiomyopathies*, bl. 361. Baltimore: University Park Press.
12. Bajusz, E., Homburger, F., Baker, J. R. en Opie, L. H. (1966): *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **138**, 213.