

Portal ven trombozlu çocuklarda antikardiyolipin antikorları *Anticardiolipin antibodies in children with portal vein thrombosis*

E. Mahir Gülcan, Tufan Kutlu*, Tülay Erkan*, Fügen Çullu Çokuğraş*

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, İstanbul

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Portal ven trombozlu çocuklarda antikardiyolipin antikorlarının sıklığının ve portal vendeki tromboz üzerine etkisinin olup olmadığının araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Bu ileriye dönük çalışmaya portal ven trombozlu 20 ve kontrol grubu olarak sağlıklı 20 çocuk alındı. Antikardiyolipin IgM ve IgG ölçümleri ELISA yöntemi kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Portal ven trombozlu hastalarda antikardiyolipin IgG düzeyleri $13,9 \pm 4,8$ GPL ünitesi, kontrol grubunda $4,4 \pm 1,9$ GPL ünitesi ($p < 0,05$); antikardiyolipin IgM düzeyleri portal ven trombozlu hastalarda $10,4 \pm 5,9$ MPL ünitesi, kontrol grubunda $10,4 \pm 0,8$ MPL ünitesi ($p > 0,05$) bulundu. Portal ven trombozlu hastaların yedisinde (%35), kontrol grubunun birinde (%5) antikardiyolipin IgG ($p < 0,05$) ve portal ven trombozlu hastaların ikisinde (%10), kontrol grubunun ikisinde (%10) antikardiyolipin IgM ($p > 0,05$) yüksekti (> 10 GPL ve MPL ünitesi).

Çıkarımlar: Çocuklarda antikardiyolipin IgG, portal ven trombozu ile anlamlı ilişkilidir. (*Türk Ped Arş 2009; 44: 124-6*)

Anahtar kelimeler: Antikardiyolipin antikorları, çocuk, portal ven trombozu

Summary

Aim: The aim of this study was to evaluate the frequency of anticardiolipin antibodies in children with portal vein thrombosis and whether anticardiolipin antibodies have effect on thrombosis in the portal vein.

Material and Method: IgG and IgM anticardiolipin levels were measured in 20 patients with portal vein thrombosis and in 20 healthy controls using an ELISA method.

Results: IgG anticardiolipin levels (GPL unit) were found as $13,9 \pm 4,8$ in the portal vein thrombosis patients and $4,4 \pm 1,9$ in the control group ($p < 0,05$) and IgM anticardiolipin levels (MPL unit) were found as $10,4 \pm 5,9$ in the portal vein thrombosis patients and in $10,4 \pm 0,8$ in the control group ($p > 0,05$). In seven (35%) portal vein thrombosis patients and in one (5%) in the control group anticardiolipin IgG ($p < 0,05$) and in two portal vein thrombosis patients (10%) and in two in the control group (10%) anticardiolipin IgM ($p > 0,05$) levels were high (> 10 GPL and MPL unit).

Conclusions: IgG anticardiolipin antibodies are significantly associated with portal vein thrombosis in children. (*Turk Arch Ped 2009; 44: 124-6*)

Key words: Anticardiolipin antibodies, child, portal vein thrombosis

Giriş

Antifosfolipit antikorları, protrombin ve $\beta 2$ -glikoprotein1 ($\beta 2$ -GP1) gibi fosfolipit bağlayan plazma proteinlerine karşı oluşan heterojen bir otoantikör grubudur (1). Antifosfolipit antikorlarını oluşturan antikardiyolipin antikorları (AKA) ve lupus antikoagülanlarının özellikle arteriyel veya venöz tromboz, trombositopeni ve tekrarlayan fetal kayıp durumlarında sıklıkla saptanabileceği bildirilmiş ve bu birliktelik için "antifosfolipit sendromu" (AFS) tanımı yapılmıştır (2,3). Antifosfolipit sendromu, sistemik lupus eritematozus veya lupus-benzeri sendromlarda gözlenmekle birlikte altta yatan herhangi bir hastalığa ait bulguların olmadığı kişilerde de saptanabilmektedir (4,5).

Erişkinlerde antikardiyolipin antikorlarına bağlı arteriyel ve venöz trombozlar bir çok sistemde görülebildiği gibi, hepatic ven trombozuna (Budd-Chiari sendromu) (6,7) ve portal ven trombozuna da neden olduğu bildirilmiştir, ancak bu konu ile ilgili bilgilerimiz çocuklarda çok yetersizdir (3). Çocuklardaki portal hipertansiyonun (PTH) en sık nedeni portal ven trombozu (PVT) olup çoğu defa nedeni bilinmemektedir (8).

Bu ileriye yönelik çalışma, çocukluk çağı PVT'li hastalarda antikardiyolipin antikör düzeylerini saptamak ve bunun etiolojideki olası rolünü araştırmak, çocuklarda bu konuyla ilgili ülkemizde yapılmış bir çalışma olmadığından yeni yapılacak çalışmalara öncülük etmek amacı ile yapılmıştır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. E. Mahir Gülcan, Devlet Yolu Ankara Cad. No: 102/104, 34752 Kozyatağı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 216 578 41 01 Faks: +90 216 578 49 60 E-posta: mgulcan@yeditepe.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 23.06.2009 **Kabul Tarihi/Accepted:** 29.09.2009

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

Gereç ve Yöntem

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda PVT tanısı ile izlenen 20 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak, herhangi bir hastalığı olmayan ve çeşitli nedenlerle kan alınan, hasta grubuyla istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark olmayan benzer yaş ve benzer cinsiyet özelliklerine sahip sağlıklı 20 çocuk, ailelerinin izni ile çalışmaya alındı.

Portal ven trombozu tanısı, üst sindirim sistemi kanama öyküsü, dalak büyüklüğü, özofagus varislerinin endoskopik olarak gösterilmesi, portal ve/veya splenik vendeki trombozun veya bloğun veya blok etrafında portal kavernöz oluşumun Doppler ultrasonografi ile gösterilmesi, karaciğer işlev testlerinin ve histopatolojisinin normal olması ile konuldu.

Tüm hastalardan ve kontrol grubunu oluşturan çocuklardan büyük bir periferik venden, steril koşullarda venöz kan alındı. Alınan venöz kan örnekleri pıhtılaştıktan sonra 1500xg'de 10 dakika santrifüj edilip hücrelerden ayrıştırılarak serum elde edildi.

Serumda AKA'nın IgM ve IgG izotipleri, indirekt "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA) yöntemiyle "COALIZA® Anti-Cardiolipin (Chromogenix, Sweden)" kiti kullanılarak araştırıldı. Seyreltik serum örnekleri, kalibratör serum ve kontroller kardiyolipin kaplı kaplarda enkübe edildi. Böylece o serumdaki AKA'nın, immobilize Ag ile tepkimeye girmesi sağlandı. Yıkama ile bağlı olmayan serum proteinlerinin uzaklaştırılmasından sonra "horseradish peroksidaz (HRP)" ile işaretlenmiş insan AKA IgG ve AKA IgM için test ayrı ayrı uygulandı. İkinci bir yıkama aşamasını izleyerek, kromojenik substrat olarak tetrametilbenzidin (TMP) ve H₂O₂ eklenerek enzim antikor konjügesi işleme tabi tutuldu. Serumda AKA düzeyi ile orantılı olarak kaplarda renk oluşumu meydana geldi. Otuz dakika içinde 450 nm'deki "absorbans" okundu.

İstatistiksel değerlendirmeler ki-kare test ve t-test ile yapıldı. İstatistiksel olarak p<0,05 değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma grubunu oluşturan PVT'li 20 olgunun yaşları 11,3±3,7 yıl, sekizi kız, 12'si erkek idi. Kontrol grubu ise yaşları 10,7±2,9 yıl olan yedisi kız, 13'ü erkek 20 çocuktan oluşmaktaydı. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu (p>0,05).

Portal ven trombozlu çocuklarda AKA IgM düzeyi 10,4±5,9 MPL ünitesi, AKA IgG düzeyi 13,9±4,8 GPL ünitesi idi. Sağlıklı kontrol grubundaki 20 çocukta AKA IgM düzeyleri 10,4±0,8 MPL ünitesi, AKA IgG düzeyleri ortalama 4,6±1,9 GPL ünitesi bulundu. Portal ven trombozlu olguların AKA IgG değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken (p<0,05), kontrol grubu ile hasta grup arasında AKA IgM değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

Antikardiyolipin IgG ve IgM'in sırası ile >10 GPL ve MPL ünitesi değerlerinin üzerinde olması, özellikle AKA IgG'de,

tromboz için bir risk etmeni olarak kabul edilmiştir (9). Buna göre idiyopatik PVT'li olguların yedisinde (%35), kontrol grubunu oluşturan çocukların birinde (%5) AKA IgG değerleri >10 GPL ünitesi olarak saptandı (p<0,05), AKA IgM değerleri ise PVT ve kontrol grubunda ikişer olguda (%10) >10 MPL ünitesi bulundu (p>0,05).

Olguların genel özellikleri ve AKA düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tartışma

Portal hipertansiyon, portal akıma karşı karaciğer içi ve dışındaki damar direnci nedeni ile portal venöz basıncın artmasıdır. Etiolojik olarak karaciğer dışı nedenler prehepatik (portal venle ilgili olanlar) ve posthepatik (karaciğer ile sağ atriya kadar olan damarsal nedenler) PHT olarak ikiye ayrılır. Çocuklarda karaciğer dışı nedenler içerisinde prehepatik PHT sık görülen grup olup genellikle PVT zemininde gelişir (10) ve büyük bir bölümü idiyopatikdir (8,11). Doğrudan damar hasarı, portal venin nadir görülen doğuştan anomalileri, yenidoğan sepsisi, dehidratasyon, çoklu kan değişimleri gibi bir grup sistemik nedenler ve hiperkoagülopati durumları PVT açısından kolaylaştırıcı etmenler olarak tanımlanmıştır. Etiolojide hiperkoagülopati durumları olarak antikoagülan eksiklikleri, faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonları genetik protrombotik nedenler iken antifosfolipit sendromu, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri ve miyeloproliferatif hastalıklar ise kazanılmış protrombotik bozukluklar olarak tanımlanmıştır (11).

Antikardiyolipin antikorları ve lupus antikoagülanından oluşan antifosfolipit antikorlarının tromboz ile kuvvetli ilişkileri vardır ve erişkin hastalarda trombozun en sık kazanılmış nedeni olarak görülmektedir. Antikardiyolipin tromboz sendromu, lupus antikoagülan tromboz sendromundan çok daha fazla yaygındır ve lupus antikoagülanı in vivo ortamda antikoagülan bir etkiye sahipken, AKA ters olarak arteriyel ve venöz trombozla ilişkilidir. Antikardiyolipin antikorları, hemostazdaki önemli fosfolipitlere karşı doğrudan etkilidir (9). Özellikle IgG izotipinin trombotik olaylar ve trombositenopeniye IgM izotipinden anlamlı derecede daha fazla neden olduğu gösterilmiş (12-14) ve buna dayanılarak IgM izotipinin tromboz için belirgin bir risk oluşturmadığı sonucu çıkarılmıştır (6).

Venöz trombozlar genellikle derin ven trombozları şeklinde görülmekle birlikte, pulmoner emboli, hepatik ven trombozu (Budd-Chiari sendromu) ve portal ven trombozları da gö-

Tablo 1. Olguların genel özellikleri ve antikardiyolipin antikor düzeyleri

	PVT (n=20)	Kontrol (n=20)	P
Yaş (yıl)	11,3±3,7*	10,7±2,9*	AD
Cinsiyet (K/E)	8/12	7/13	AD
AKA IgG (GPL ünitesi)	13,9±4,8* 7 (%35) [#]	4,6±1,9* 1 (%5) [#]	P<0,05
AKA IgM (MPL ünitesi)	10,4±5,9* 2 (%10) [#]	10,4±0,8* 2 (%10) [#]	AD

AKA, antikardiyolipin antikor; PVT, portal ven trombozu; *, ortalama±SS; #, >10 ünite olan hasta sayısı (%); AD, istatistiksel olarak anlamlı değil

rılmektedir (1-3). Birincil AFS saptanan erişkinlerde mezenterik ve portal ven tıkanıklığı bildirilmiş (15,16), Budd-Chiari sendromunun sık görülen nedenlerinden birisinin de AFS olduğu öne sürülmüştür (17). Egesel ve ark.'ları (9) portal ven trombozlu 27 erişkinde AKA IgG'yi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlar (%22'ye %5) ve AKA IgG'nin portal vende trombüs gelişimine neden olabileceği sonucuna varmışlardır. Hasta ve kontrol grubu arasında AKA IgM açısından ise anlamlı bir fark saptamamışlardır.

Erişkinlerin aksine literatürde AKA ile portal ven trombozu arasındaki ilişkiye ait bilgilerimiz çocuklarda çok azdır (3,18,19) ve ülkemizde de bu konuda yapılmış bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Çocuklarda da antifosfolipit antikorlarına bağlı arteriyel ve venöz trombozlar diğer birçok sistemde saptanmış olup bir olguda AKA'nın hepatik ve portal ven trombozuna neden olduğu saptanmış (3), yine portal ve superior mezenterik ven trombozu ile antifosfolipit antikorlarının birlikteliği apandisitli bir çocukta tanımlanmıştır (18). Ayrıca PVT'li bir çocukta trombozun lupus antikoagülanı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (20). Literatürde çocuklarda olgu sunumu şeklinde olmayan tek bir çalışmada ise Yachha ve ark.'ları (19), idiyopatik PVT'li 19 çocuğun dokuzunda AKA IgG'yi normal değerlerin üzerinde saptamışlardır.

Çalışmamızda AKA IgG değerleri PTV'li çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuş, AKA IgM değerlerinde ise iki grup arasında fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada, kazanılmış trombotik faktörlerden olan AKA IgG'nin çocuklardaki PVT'nin bir nedeni olabileceği saptanmıştır. Ancak çocuklarda halen bu konudaki veriler çok yetersiz olduğundan kesin sonuçlar için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Male C, Lechner K, Eichinger S, et al. Clinical significance of lupus anticoagulants in children. *J Pediatr* 1999; 134: 199-205. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
2. Angelini L, Ravelli A, Caporali R, Rumi V, Nardocci N, Martini A. High prevalence of antibodies in children with idiopathic cerebral ischemia. *Pediatrics* 1994; 94: 500-3. (Abstract)
3. Brady L, Magilavy D, Black D. Portal vein thrombosis associated with antiphospholipid antibodies in a child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 470-3. (Abstract)
4. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990; 112: 682-98. (Abstract) / (PDF)
5. Ravelli A, Caporali R, Di Fuccia G, Zonta L, Montecucco C, Martini A. Anticardiolipin antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 398-402. (Abstract) / (PDF)
6. Saca LF, Szer IS, Henar E, Nanjundiah P, Haddad ZH, Quismorio FP Jr. Budd-Chiari syndrome associated with antiphospholipid antibodies in a child: report of a case and review of the literature. *J Rheumatol* 1994; 21: 545-8. (Abstract)
7. Bernstein ML, Salusinsky-Sternbach M, Bellefleur M, Esseltine DW. Thrombotic and hemorrhage complications in children with lupus anticoagulant. *Am J Dis Child* 1984; 138: 1132-5. (Abstract)
8. Dubuisson C, Boyer-Neumann C, Wolf M, Meyer D, Bernard O. Protein C, protein S and antithrombin III in children with portal vein obstruction. *J Hepatol* 1997; 27: 132-5. (Abstract) / (PDF)
9. Egesel T, Ünsal İ, Bayraktar Y. Antiphospholipid antibodies and lipoprotein (a) as etiologic or contributory factors in patients with idiopathic cavernous transformation of portal vein. *Turk J Gastroenterol* 2002; 13: 89-93. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
10. Baran M, Yüksekaya HA, Çakır M, et al. Çocuklarda poshepatik portal hipertansiyon. *Çocuk Sağlığı Hast Derg* 2008; 51: 75-80. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
11. Abd El-Hamid N, Taylor RM, Marinello D, et al. Aetiology and management of extrahepatik portal vein obstruction in children: King's Collage Hospital Experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 630-4. (Abstract)
12. Font J, Cervera R, Lopez-Soto A, et al. Anticardiolipin antibodies in patients with autoimmune diseases: isotype distribution and clinical associations. *Clin Rheumatol* 1989; 8: 475-83. (Abstract)
13. Kushner M, Simonian N. Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and serebral iskemi. *Stroke* 1989; 20: 225-9.
14. Cronin ME, Biswas RM, Van der Straeton C, Fleisher TA, Klippel JH. IgG and IgM anticardiolipin antibodies in patients with lupus and anticardiolipin antibody associated clinical syndromes. *J Rheumatol* 1988; 15: 795-8. (Abstract)
15. Lee HJ, Park JW, Chang JC. Mesenteric and portal venous obstruction associated with primary antiphospholipid antibody syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 822-6. (Abstract) / (PDF)
16. Fourcade L, De Pina JJ, Debonne JM, et al. Mesenteric venous thrombosis and antiphospholipid syndrome. Apropos of a case. *Ann Med Interne* 1995; 146: 278-80.
17. Pelletier S, Landi B, Piette JC, et al. The antiphospholipid syndrome as a second cause of non-malignant Budd-Chiari syndrome. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 238.
18. van Spronsen FJ, de Langen ZJ, van Elburg RM, Kimpen JL. Appendicitis in an eleven-year-old boy complicated by thrombosis of the portal and superior mesenteric veins. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 910-2.
19. Yachha SK, Aggarwal R, Sharma BC, Misra RN, Aggarwal A, Naik SR. Functional protein C and anti-cardiolipin antibody in children with portal vein thrombosis. *Indian J Gastroenterol* 2001; 20: 47-9. (Abstract)
20. Pati HP, Srivastava A, Sahni P. Extra hepatic portal vein thrombosis in a child associated with lupus anticoagulant. *J Trop Pediatr* 2003; 49: 191-2. (Abstract) / (PDF)