

MİGREN BAŞAĞRISI TANISI ALMIŞ ÇOCUKLARDA SERUM ANTİKARDİYOLİPİN ANTİKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

THE INVESTIGATION OF SERUM ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES IN CHILDREN WITH THE DIAGNOSIS OF MIGRAINE HEADACHE

Semra HIZ KURUL, Uluç YİŞ, Eray DİRİK

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı
İZMİR

Yazışma Adresi
Dr. Semra HIZ KURUL
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı
35340 İnciraltı İZMİR
e-posta :
semra.kurul@deu.edu.tr

ÖZET

Giriş Ve Amaç: Antikardiyolipin antikorları erişkin hastalarda migren dahil olmak üzere birçok nörolojik hastalık ile ilişkilendirilmektedir. Ancak migren başağrısı olan çocuk hastalarda bu antikorların varlığı ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı migren başağrısı tanısı almış çocuklarda antikardiyolipin antikorlarının varlığının araştırılmasıdır.

Olgular Ve Metod: Çalışmaya migren tanısı ile izlenen yirmi olgu dahil edilmişti (14'ü kız; yaş ortalaması 13.55 ± 2.60). Yirmi sağlıklı olgu kontrol grubunu oluşturdu (12'si kız; yaş ortalaması 13.65 ± 2.23). Antikardiyolipin antikorları enzim bağlı immunosorbent (ELISA) yöntemi ile araştırıldı. Çalışma ve kontrol gruplarının sonuçları birbiri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma grubundaki yirmi olgudan bir tanesinde yüksek serum antikardiyolipin antikor seviyesi saptandı. On dört yaşındaki bu kız olgu, iki yıldan bu yana adı migren tanısı ile izlenmekte olup kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde subkortikal infarktlarla uyumlu beyaz cevherde hiperintens lezyonlar saptandı. Kontrol grubundaki olguların serum antikardiyolipin antikor düzeyleri normal bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada elde edilen bulgular migren hastalarında antikardiyolipin antikorlarının artmadığını bildiren önceki çalışmalarla uyumlu bulundu. Ancak infarkt ile uyumlu kraniyal görüntüleme bulguları olan seçilmiş migrenli olgularda serum antikardiyolipin antikorlarının incelenmesi değerli olabilir. Çocukluk çağı migren olgularında antikardiyolipin antikorlarının özgün bir rolünün olup olmadığını belirlemek için daha geniş sayıda hastayı içeren çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Antikardiyolipin antikorları, migren, çocukluk çağı

ABSTRACT:

Intraduction: The occurrence of anticardiolipin antibodies has been related to a variety of neurologic disorders including migraine in adult patients. But, their presence in pediatric population with migraine headache is uncertain. The aim of this study was to investigate the presence of anticardiolipin antibodies in children with the diagnosis of migraine headache.

Patents And Method: Twenty consecutive patients with the diagnosis of migraine were enrolled to the study (14 female; mean age 13.55 ± 2.60). Twenty healthy subjects served as the control group (12 female; mean age 13.65 ± 2.23). Anticardiolipin antibodies were assayed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The results were compared between the study and control groups.

Results: One of the twenty study patients showed elevated serum anticardiolipin antibody titer. This 14 years old girl had common migraine since two years and her cranial magnetic resonance imaging showed white matter hyperintensities suggesting subcortical infarcts. Serum levels of anticardiolipin antibodies in the control subjects were normal. The difference between the two groups was not statistically significant.

Conclusion: Our data overlap with the results of previous reports which did not find increased serum levels of anticardiolipin antibodies in migraine patients. On the other hand, in selected migraine patients with cranial imaging abnormalities suggesting infarcts, the evaluation of serum anticardiolipin antibodies could be of value. Studies with larger numbers of patients are warranted to determine if anticardiolipin antibodies have a specific role in pediatric migraine patients.

Key words: Anticardiolipin antibodies, migraine, childhood

GİRİŞ

Migren, çocukluk çağıının en sık rastlanan primer başağrısı nedeni olup patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Atakların, genetik olarak yatkınlığı bulunan bireylerde çevresel faktörlerin de etkisi ile tetiklendiği kabul edilmektedir (1). Son yıllarda migren patogenezinde immun mekanizmalardan söz edilmektedir. Bazı çalışmalarda migrenli erişkin olgularda antikardiyolipin antikorlarının artmış olduğuna dikkat çekilmiştir (2,3). Antikardiyolipin antikorları hücre membranında bulunan nötral ve anyonik fosfolipidlere ve koagülasyon komponentlerine karşı oluşan kazanılmış antikorlar olup beyin damarları dahil olmak üzere venöz ve arteriyel dolaşımda trombozlar ile karakterlidir. Bu antikorlar trombositopeni, venöz ve/veya arteriyel trombozlar ve tekrarlayan fetal kayıplarla karakterli otoimmun bir hastalık olan antifosfolipid antikor sendromunun serolojik göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir (4,5). Antifosfolipid antikorların ka-

zanılmış antikor bağımlı tromboz eğiliminden sorumlu olabileceği düşünülmekte ve bu antikorların otoimmun trombozun en sık nedeni olduğu bildirilmektedir (3). Antikardiyolipin antikorları enfeksiyonlarda, bazı ilaçların kullanımı sırasında, malign hastalıklarda ve bazı nörolojik hastalıklarda ortaya çıkabilmektedir (6). Erişkinlerde multipl skleroz, miyastenia gravis, Guillain-Barre, kore ve migren gibi nörolojik hastalıklarda antifosfolipid antikorlarının varlığı gösterilmiştir (7). Bazı erişkin migrenli olgularda özellikle subkortikal milimetrik subkortikal sinyal değişikliklerinin olabileceği bildirilmektedir. Bu lezyonların tekrarlayan vazokonstriksiyonlar ya da antikardiyolipin antikorları gibi etkenlerle oluşan endotel hasarı ve mikroinfarktılara bağlı olabilecekleri öne sürülmüştür (8). Ancak bu konu ile ilgili çocukluk yaş grubuna ait yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı migren tanısı almış çocuk ve adolesan olgularda serumda antikardiyolipin antikorlarının varlığını araştırmaktır.

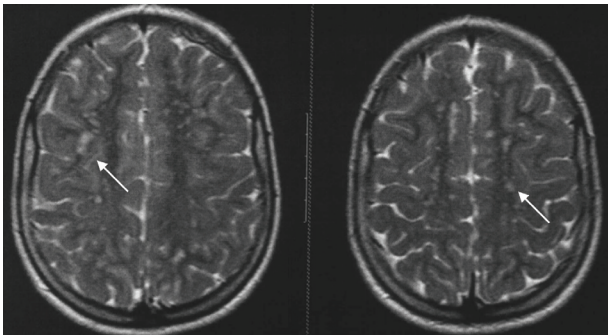
HASTALAR VE YÖNTEM:

Çalışmaya ICHD-II tanı kriterlerine göre migren tanısı ile izlenmekte olan 20 olgu alınmıştır (9). Daha önceden belirlenmiş herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı 20 olgu kontrol grubunu oluşturmuştur. Önceden bilinen bir bağ dokusu, karaciğer, böbrek ve nörolojik hastalık öyküsü olan veya herhangi bir ilaç kullanan olgular çalışmaya alınmamıştır. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların ailelerinden onam alınmıştır. Serum antikardiyolipin antikor incelemesi ELISA yöntemi ile gerçekleştirilmiştir (10). IgM-ACA < 10 MPL U/ml ve IgG-ACA < 10 GPL U/mL olduğunda test negatif olarak değerlendirilmiş, bu değerlerin üstü antikardiyolipin antikor pozitifliği açısından anlamlı kabul edilmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarındaki olgular serumda antikardiyolipin antikorlarının varlığı yönünden karşılaştırılmıştır.

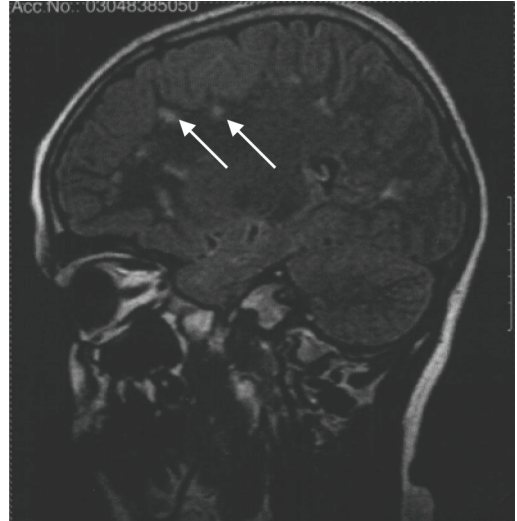
BULGULAR:

Çalışma grubundaki olguların 14'ü kız, 6'sı erkektir. Olguların yaş ortalamaları 13.55 ± 2.60 (9-17 yaş)'tır. Kontrol grubundaki olguların ise 12'si kız, 8'i erkek olup yaş ortalamaları 13.65 ± 2.23 (10-17 yaş)'tır. Çalışma ve kontrol gruplarındaki olgular arasında cinsiyet ve yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.602$; $p=0.989$).

Çalışma grubundaki 20 olgudan 1'inde (%5) serumda IgG tipi antikardiyolipin antikor pozitifliği saptanırken hiçbir olguda IgM tipi antikardiyolipin antikor pozitifliği saptanmamıştır. Kontrol grubundaki olgulardan hiçbirinde IgM ya da IgG tipi antikardiyolipin antikor pozitifliği tesbit edilmemiştir. İki grup arasında serum IgG tipi antikardiyolipin antikor pozitifliği yö-



Resim 1: Kranial manyetik rezonans görüntüleme, aksiyel kesit; beyaz cevherde subkortikal frontopariyetal multipl hiperintens lezyonlar



Resim 2: Kranial manyetik rezonans görüntüleme, sagittal kesit; beyaz cevher içinde frontopariyetal subkortikal yerleşimli multipl hiperintens lezyonlar

nünden istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmemiştir ($p=0.311$).

Çalışma grubundaki IgG tipi antikardiyolipin antikor pozitifliği saptanan 14 yaşındaki kız olgunun öyküsünden iki yıldır baş ağrılarının olduğu ve aurasız migren tanısı ile izlenmekte olduğu öğrenilmiştir. Olgunun kranial bilgisayarlı tomografi incelemesinde bilateral subkortikal alanlarda multipl hipodens lezyonlar görülmüş, çekilen kranial manyetik rezonans görüntülemesinde ise beyaz cevher içinde subkortikal yerleşimli multipl hiperintens lezyonlar izlenmiştir (Resim 1,2). Olguda bu lezyonlara neden olabilecek sistemik lupus eritematosus gibi bağ dokusu ile ilgili ya da santral sinir sistemi vaskülit gibi vaskülitik, akut dissemine ensefalomyelit veya multipl skleroz gibi demiyelinizan, nörodegeneratif, inflamatuvar veya enfeksiyöz süreçler öykü ve yapılan klinik ve laboratuvar incelemeler ile dışlanmıştır. Olgunun on sekiz aylık izleminde birkaç ayda bir olan migren baş ağrısı atakları dışında başka bir yakınması saptanmamış olup serumda antikardiyolipin antikor pozitifliği sebat etmiştir.

TARTIŞMA:

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda artmış IgG tipi antikardiyolipin antikorları insidansı normal popülasyonda %4.5, herhangi bir nörolojik hastalığı olanlarda %12, migrenlilerde ise %22.8 olarak bildirilmektedir

(2). Çocuk ve ergenlerde ise bu konudaki bilgiler yetersizdir. Çocuklarda migren ve antikardiyolipin antikorları ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada pseudotümör serebrili 4 çocuk olgudan 3'ünde ve migrenli 17 olgudan 6'sında antikardiyolipin antikor pozitifliği saptandığı bildirilmiştir (11). Çalışmamızda migrenli yirmi olgudan sadece birinde antikardiyolipin antikor varlığı gösterilmiş olup çalışma ve kontrol grubundaki olgular arasında antikardiyolipin antikorları varlığı yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışma grubundaki olgu sayımızın az olması bu sonuç ile ilgili yorum yapmayı zorlaştırmaktadır. Çalışmamızın bundan sonra yapılacak çalışmalara temel teşkil edebileceğini ve bu çalışmanın daha geniş olgu serileri üzerinde yapılması ile daha ayrıntılı bilgi elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Antikardiyolipin antikorlarının hangi mekanizma ile tromboza eğilim yarattığı tam olarak bilinmemekte, ancak iki patogenetik mekanizma ile etkili oldukları düşünülmektedir. Bunlardan ilki özellikle küçük damarların tutulduğu damar tıkanıklığı yapıcı etki, diğeri ise nöronal membran komponentlerine karşı oluşan doğrudan reaksiyondur (12). Migren atağı sırasında trombosit agregasyonunda değişiklikler olduğu bilinmektedir. Bu değişikliklerin trombosit membranındaki fosfolipidlere antikardiyolipin antikorlarının bağlanmasına veya antikardiyolipin antikorlarının doğrudan endotel fosfolipidleri ile etkileşmesine bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Aynı hastada birincil inme ve migren başağrısının bildirildiği erişkin olgu sunumları bu düşüncüyü desteklemektedir (13). Yine de nörolojik semptomlar ile antifosfolipid ya da antikardiyolipin antikorları birlikteliğinin her zaman bir neden-sonuç ilişkisini yansıtmayabileceği vurgulanmaktadır. Çocuklarda bu konu ile ilgili yorum yapmak üzere yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda antikardiyolipin antikor pozitifliği saptanan olgumuzun sistem ve nörolojik bakısında patolojik bulgu saptanmamıştır. Olgu, serumda antikardiyolipin antikoru saptanması üzerine klinik olarak tekrar değerlendirilmiş, aurasız migren dışında bir hastalık tesbit edilmemiştir. Kranial manyetik rezonans görüntüleme subkortikal hiperintens lezyonlar saptanmıştır. Bu lezyonlar sistemik lupus eritematozus gibi bağ dokusu hastalıklarına ya da primer olarak santral sinir sistemi vaskülitine bağlı olarak ortaya çıkabileceği gibi demiyelinizan, nörodejeneratif, inflamatuvar veya enfeksiyöz hastalıklarda da görülebilir. Olgumuzda bu hastalıklar izlem sürecinde klinik ve laboratuvar olarak dışlanmıştır. Ancak ileriki dönemde

belirti ve bulguların çıkabileceği düşünülerek olgunun takibine devam edilmektedir. Antikardiyolipin antikorlarının migren patogenezindeki rolünün tekrarlayan vazokonstriksiyonlar, endotel hasarı ve mikroinfarktılara bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Özellikle IgG tipi antikardiyolipin antikorları trombotik hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Bizim olgumuzda da antikardiyolipin antikorlarının serebral endotel hasarı ve mikroinfarktılara yol açarak migren patogenezinde rol oynadığı düşünülebilir.

Sonuç olarak, migren tanısı alan çocuklarda serum antikardiyolipin antikorlarında anlamlı artış saptanmamıştır. Ancak migren tanısı alıp kranial görüntüleme diğer hastalık süreçleri ile açıklanamayan sinyal değişikliklerinin saptandığı seçilmiş olgularda özellikle adolesan kızlarda serum antikardiyolipin antikorlarının incelenmesinin uygun olacağı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Swaiman KF, Ashwal S. Eds. Headaches in infants and children. Pediatric Neurology, 4th ed. St Louis, Missouri. Mosby Pres 2006;1183-1202.
2. Straube A, Padovan CS, Förderreuther S, Wick M. Antinuclear and anticardiolipin antibodies in primary headache syndromes. Schmerz 1998;12:342-346.
3. Pilarska E, Lemka M, Bakowska A. Prothrombotic risk factors in ischemic stroke and migraine in children. Acta Neurol Scand 2006;114:13-16.
4. Harris EN, Baguley E. Clinical and serological features of the antiphospholipid syndrome. Br J Rheumatol 1987;26:19-25.
5. Verro P, Levine SR, Tietjen E. Cerebrovascular ischemic events with high positive anticardiolipin antibodies. Stroke 1998;29:2245-2253.
6. Asherson RA, Haris EN. Anticardiolipin antibodies: clinical associations. Postgrad Med J 1986;62:1081-1087.
7. Levine SR, Deegan MJ, Futrell N, Welch KMA. Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. Neurology 1990;40:1181-1189.
8. Tanne D, Hassin-Baer S. Neurologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep 2001;3:286-292.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd ed. Cephalalgia 2004;24:1-160.
10. Loizou S, McCreagh JD, Rudge AC, Reynolds R, Boyle CC, Haris EN. Measurement of anti-cardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): standardization and quantitation of results. Clin Exp Immunol 1985; 62: 738-745.
11. Angelini L, Zibordi F, Zorzi G, Nardocci N, Caporali R, Ravelli A, Martini A. Neurological disorders, other than stroke, associated with antiphospholipid antibodies in childhood. Neuropediatrics 1996;27:149-153.
12. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid syndrome. J Invest Dermatol 1993;100:21-27.
13. Hering R, Couturier EG, Asherson RA, Steiner TJ. Anticardiolipin antibodies in cluster headache. Cephalalgia. 1991;11:101-102.