

## Σχέση θρομβοφιλίας και φλεβικής θρόμβωσης σε ασυνήθεις θέσεις

Στυλιανή Ι. Κοκόρη,<sup>1</sup> Ηλίας Κυριάκου,<sup>1</sup> Σερένα Βαλσάμη<sup>2</sup>

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Η θρόμβωση σε ασυνήθεις μη αναμενόμενες θέσεις αποτελεί διαγνωστικό πρόβλημα με το οποίο έρχονται αντιμέτωποι οι ιατροί διαφόρων ειδικοτήτων και μπορεί να αποτελεί ακόμη και τυχαίο απεικονιστικό εύρημα στο πλαίσιο διερεύνησης άλλων υποκειμενικών ενοχλημάτων των ασθενών. Η θρόμβωση των σπλαχνικών φλεβών αποτελεί την πιο συχνή θέση ασυνήθους θρόμβωσης και μπορεί να αφορά τις ηπατικές φλέβες, τον εξωηπατικό κλάδο της πυλαίας φλέβας και τις μεσεντέριες φλέβες, ως διαφορετικές νοσολογικές οντότητες, που μπορεί όμως ενίοτε και να συνυπάρχουν. Άλλες ασυνήθεις θέσεις θρόμβωσης είναι: η θρόμβωση της σπληνικής φλέβας, της αζύγου φλέβας, της άνω και κάτω κοίλης φλέβας, της νεφρικής, της λαγόνιας, της ομφαλικής, των σπερματικών φλεβών, της ραχιαίας φλέβας πέους, της ωοθηκικής φλέβας, της αμφιβληστροειδικής φλέβας, των εγκεφαλικών φλεβών-κολποειδών, της έσω σφαγίτιδας φλέβας, της βραχιονοκεφαλικής (αωνύμου) φλέβας και των εν τω βάθει φλεβών των άνω άκρων. Δεδομένης της πολυπλοκότητας του φλεβικού δικτύου και των ανατομικών παραλλαγών του, δυνατικά οποιαδήποτε θέση μπορεί να αποτελεί και θέση ανάπτυξης θρόμβωσης. Η αιτιολογία της θρόμβωσης είναι πολυπαραγοντική και η προσέγγιση των αιτιολογικών θρομβοφιλικών παραγόντων κινδύνου αποτελεί κοινό τόπο και για τις θρομβώσεις στις ασυνήθεις θέσεις με τις διαφορές να σχετίζονται με την ιδιαιτερότητα του φλεβικού δικτύου κάθε διαφορετικού οργάνου. Οι υποκείμενοι αιτιολογικοί παράγοντες μπορεί να είναι τοπικοί ή συστηματικοί και να συνδέονται κατά περίπτωση με κληρονομική ή επίκτητη θρομβοφιλία που αποτελεί αντικείμενο συνεχούς επιστημονικής έρευνας και νέων μελετών. Οι προδιαθεσικοί θρομβοφιλικό παράγοντες πρέπει να αναζητούνται κατά περίπτωση στους ασθενείς με ανεξήγητη θρόμβωση σε ασυνήθεις θέσεις.

Haema 2014; 5(1): 54-67 Copyright EAE

---

### Εισαγωγή

Ποιές θέσεις φλεβικής θρόμβωσης θεωρούνται ασυνήθεις; Και από αυτές ποιές είναι οι πιο συχνές; Ποια η συσχέτιση της θρόμβωσης σε ασυνήθεις θέσεις με τη θρομβοφιλία; Διαφορετικοί συγγενείς και επίκτητοι θρομβοφιλικό παράγοντες μπορεί να προδιαθέτουν σε υπερπηκτική κατάσταση και σε συνδυασμό με μια σειρά σύνθετων αλληλεπιδράσεων με το ενδοθήλιο των αγγείων, καθώς και με την επίδραση άλλοτε άλλων εξωγενών

συνθηκών μπορεί να επηρεάσουν την αιμοστατική ισορροπία σε αυτές τις ασυνήθεις φλεβικές θέσεις με επακόλουθο τη δημιουργία θρόμβου. Δεδομένης της συνεχούς επιστημονικής αναζήτησης σε συνδυασμό με τη μεγάλη ερευνητική δυνατότητα, είναι πιθανή στο μέλλον, η ανεύρεση και άλλων άγνωστων μέχρι σήμερα προδιαθεσικών για θρόμβωση παραγόντων και άγνωστων μέχρι σήμερα μηχανισμών. Η θρόμβωση σε ασυνήθεις θέσεις μπορεί να αποτελεί και ένα τυχαίο απεικονιστικό εύρημα στο πλαίσιο διερεύνησης άλλων υποκειμενικών ενοχλημάτων των ασθενών.

Η θρόμβωση των σπλαχνικών φλεβών αποτελεί την πιο συχνή θέση ασυνήθους θρόμβωσης γι' αυτό και περιγράφεται διεξοδικά στην παρούσα ανασκόπηση. Η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική και η προσέγγιση των αιτιολογικών θρομβοφιλικών παραγόντων κινδύνου αποτελεί κοινό τόπο και για τις θρομβώσεις σε άλλων

<sup>1</sup>Αιματολογικό Εργαστήριο και Ν.Υ. Αιμοδοσίας, ΓΠΝ "Αττικών", Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

<sup>2</sup>Αιματολογικό Εργαστήριο και Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Νοσοκομείο "Αρεταίειο", Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Αθήνα

Συγγραφέας υπεύθυνος για επικοινωνία: Στυλιανή Ι. Κοκόρη, Επίκουρη Καθηγήτρια Αιματολογίας, ΕΚΠΑ, Αιματολογικό Εργαστήριο και Ν.Υ. Αιμοδοσίας, ΓΠΝ "Αττικών", Ρίμνι 1, 124 62 Χαϊδάρι, e-mail: skokori@med.uoa.gr, stekok@ath.forthnet.gr

λες ασυνήθεις θέσεις, με τις διαφορές να σχετίζονται με την ιδιαιτερότητα του φλεβικού δικτύου κάθε διαφορετικού οργάνου. Οι υποκείμενοι αιτιολογικοί παράγοντες μπορεί να είναι τοπικοί ή συστηματικοί.

### Θρόμβωση σπλαχνικών φλεβών (Splanchnic Vein Thrombosis, SVT)

Η θρόμβωση των σπλαχνικών φλεβών μπορεί να αφορά τις ηπατικές φλέβες (Budd Chiari Syndrome, BCS), τον εξωηπατικό κλάδο της πυλαίας φλέβας (Portal Vein Thrombosis, PVT), και τις μεσεντέριες φλέβες (Mesenteric Vein Thrombosis, MVT) ως διαφορετικές νοσολογικές οντότητες, που μπορεί όμως ενίοτε και να συνυπάρχουν.<sup>1-6</sup>

Είναι γνωστό, ότι η πυλαία φλέβα σχηματίζεται από την συμβολή της άνω μεσεντερίου φλέβας (superior mesenteric vein, SMV) και της σπληνικής φλέβας που δέχεται τη συμβολή της κάτω μεσεντερίου φλέβας (inferior mesenteric vein, IMV). Η πυλαία φλέβα συμβάλλει κατά 70% στην αιμάτωση του ήπατος, ενώ η ηπατική αρτηρία κατά 30%. Χωρίζεται στον αριστερό και δεξιό κλάδο και μαζί με την ηπατική αρτηρία διακλαδίζονται διαρκώς και καταλήγουν σε ένα δίκτυο τριχοειδών αγγείων, τα κολποειδή τριχοειδή του ήπατος. Αφού αρδεύονται τα ηπατοκύτταρα, το αίμα συγκεντρώνεται στις ηπατικές φλέβες (που εκβάλλουν στην κάτω κοίλη φλέβα), προκειμένου, στη συνέχεια, να επιστρέψει στο δεξιό κόλπο της καρδιάς. Η φλεβική αποχέτευση του λεπτού εντέρου, του τυφλού, της σκωληκοειδούς απόφυσης, του ανιόντος και του εγκάρσιου γίνεται προς την SMV. Η φλεβική αποχέτευση της αριστεράς κοιλικής καμψής, του κατιόντος, του σιγμοειδούς, και του άνω τμήματος του ορθού, γίνεται προς το πυλαίο φλεβικό σύστημα μέσω της IMV.

**Το σύνδρομο BCS** χαρακτηρίζεται από απόφραξη των ηπατικών φλεβών σε οποιοδήποτε επίπεδο από τις μικρές ηπατικές φλέβες έως την εκβολή της κάτω κοίλης φλέβας στο δεξιό καρδιακό κόλπο, συμπεριλαμβανομένου και του ηπατικού τμήματος της κάτω κοίλης φλέβας και πλέον ορίζεται ως «απόφραξη της ηπατικής φλεβικής ροής». Στον ορισμό αυτό δεν περιλαμβάνονται οι ηπατικές παθήσεις που σχετίζονται με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και η ηπατική φλεβοαποφρακτική νόσος η οποία ορίζεται ως απόφραξη των ηπατικών κολποειδών ή των τελικών ηπατικών φλεβών μη θρομβωτικής αιτιολογίας οφειλόμενη σε τοιχωματική βλάβη του αγγείου. Στο Δυτικό κόσμο η ετήσια επίπτωση είναι 1-2 περιστατικά/εκατομμύριο πληθυσμού. Η διάγνωση μπορεί να διαλάβει δεδομένου ότι τα αρχικά συμπτώματα της νόσου μπορεί να μην είναι ειδικά και να υποεκτιμώνται. Ο ασθενής μπορεί να είναι εντελώς ασυμπτωματικός ή να παρουσιάσει ευρύ φάσμα κλινικών συμπτωμάτων. Σε περίπτωση ασυμπτωματικής νόσου (15% των περιπτώσεων) που οφείλεται πιθανώς στην ανάπτυξη παράπλευρης

κυκλοφορίας ή στην παραμονή βατότητας μιας μεγάλης ηπατικής φλέβας, η ανακάλυψη μπορεί να είναι τυχαία. Η οξεία και η χρόνια μορφή που αφορούν το 60% των ασθενών, συνοδεύονται συνήθως από την κλασική τριάδα εμφάνισης του νοσήματος που είναι το κοιλιακό άλγος, η ηπατομεγαλία και ο ασκίτης. Επιπροσθέτως, μπορεί να σημειωθούν μεταβολές στα ηπατικά ένζυμα, ήπια ικτερική χροιά και σπληνομεγαλία. Η οξεία μορφή (20% των περιπτώσεων) χαρακτηρίζεται από ταχεία ανάπτυξη ασκίτη και ηπατική νέκρωση με μικρή ή καθόλου ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας. Η έγκαιρη διάγνωση της νόσου οδηγεί σε αποφυγή σοβαρών κλινικά επιπλοκών (στο 5% των περιπτώσεων) που μπορεί να καταλήξουν και σε κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια, με μόνη πιθανή αντιμετώπιση τη μεταμόσχευση ήπατος. Η θνητότητα της νόσου στους έξι μήνες είναι περίπου 10%. Το BCS χαρακτηρίζεται ως πρωτοπαθές, όταν το αίτιο είναι ενδοαυλικό λόγω θρόμβωσης ή παρουσίας μεμβράνης (η ανάπτυξη μεμβρανώδους ιστού μπορεί να είναι συγγενής ή να αποτελεί επακόλουθο θρόμβωσης κάτω κοίλης) και επιπλέκεται από την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε ποσοστό 40%. Ως δευτεροπαθές BCS, χαρακτηρίζεται όταν το αίτιο είναι συνέπεια άλλων παθήσεων εκτός του φλεβικού συστήματος, ή είναι αποτέλεσμα πίεσης από χωροκατακτητική εξεργασία (όγκοι, αποστήματα, παράσιτα, κύστες και καλοήθεις και κακοήθεις παρεγχυματικοί όγκοι).

**Η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας (PVT)** αποτελεί την πιο κοινή έκφραση των SVT. Η PVT εμφανίζει συχνότητα 1% στον γενικό πληθυσμό. Αφορά το εξωηπατικό τμήμα της πυλαίας και μπορεί να συνυπάρχει και με θρόμβωση στο ενδοηπατικό τμήμα της, στην άνω μεσεντέριο και στη σπληνική φλέβα. Επί ασυμπτωματικής νόσου η διάγνωσή της είναι συνήθως τυχαίο εύρημα. Η οξεία θρόμβωση μπορεί να εκδηλωθεί με διάρροια, πυρετό και κοιλιακό άλγος. Η χρόνια μορφή χαρακτηρίζεται από πυλαία υπέρταση με συνοδό σπληνομεγαλία, ασκίτη και παρουσία κίρσων οισοφάγου που ενίοτε αιμορραγούν. Αποτελεί σπάνια νόσο και όταν ως υπόβαθρο αποκαλύπτεται συνυπάρχουσα κακοήθεια ήπατος-χοληφόρων και λιγότερο συχνά παγκρέατος ή γαστρεντερικού (σε ποσοστό 34% των ασθενών με PVT) και κίρρωση ήπατος (σε ποσοστό 31% των ασθενών με PVT), η πρόγνωσή της δεν είναι καλή. Όταν η θρόμβωση δεν συσχετίζεται με τα ως άνω νοσήματα, η πενταετής επιβίωσή της φτάνει στο 90% και η δεκαετής στο 80%. Τοπικοί φλεγμονώδεις παράγοντες όπως σκωληκοειδίτιδα, εκκολποματίτιδα, παγκρεατίτιδα, τυφλό τραύμα ή χειρουργείο, αποτελούν σημαντικές αιτίες PTV. Μερικές φορές η θρόμβωση μπορεί να επεκταθεί και στις μεσεντέριες φλέβες.<sup>7</sup>

**Η θρόμβωση των μεσεντερίων φλεβών (MVT)**, έχει ετήσια επίπτωση περίπου 2,7/100000 και αφορά το 6-9% των περιπτώσεων οξείας ισχαιμίας εντέρου. Η θρόμβω-

ση είναι πιο συχνή στην SMV, ενώ στην IMV επέρχεται για άγνωστο λόγο σε ποσοστό 0-11% των περιπτώσεων MVT. Συχνότερη είναι η εμφάνιση σε ασθενείς ηλικίας 40-60 ετών. Μπορεί να αποτελεί τυχαίο απεικονιστικό εύρημα ή να αποτελεί αιτία κοιλιακού άλγους. Ο ασθενής αναφέρει απροσδιόριστο, κωλικοειδούς χαρακτήρα κοιλιακό άλγος, το οποίο εξελίσσεται από δυσφορία σε άλγος σε διάστημα συνήθως 6-14 ημερών. Όπως και στις άλλες μορφές μεσεντερίου ισχαιμίας, χαρακτηριστικό είναι πως ο πόνος είναι δυσανάλογος των κλινικών ευρημάτων. Μπορεί να συνοδεύεται από ανορεξία, εμέτους, διάρροια ή δυσκοιλιότητα και ενίοτε αιμορραγία από το πεπτικό. Εμπύρετο αναφέρεται στο 1/3 των ασθενών. Η χρόνια μορφή που αφορά το 20-40% των MVT χαρακτηρίζεται από την παρουσία εκτεταμένης παράπλευρης κυκλοφορίας. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται κυρίως με την αξονική τομογραφία (CT) που έχει ευαισθησία 90-100% στη MVT. Οι ασθενείς που δεν παρουσιάζουν κάποιον από τους προδιαθεσικούς παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης MVT, έχουν πρωτοπαθή μορφή MVT. Δευτεροπαθή MVT, παρουσιάζεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε άτομα τα οποία έχουν υποβληθεί σε επεμβάσεις κοιλίας, κατά τη διάρκεια ή μετά από ενδοκοιλιακές φλεγμονές (παγκρεατίτιδα, φλεγμονώδη νόσο εντέρου και εκκολπωματίτιδα), από κίρρωση του ήπατος, από νεοπλασμάτα του πεπτικού, καθώς και μετά από αμβλύ κοιλιακό τραύμα.<sup>8</sup>

Η απεικόνιση της κοιλιακής χώρας με τις σύγχρονες τεχνικές, όπως υπερηχογράφημα Doppler, CT και μαγνητική τομογραφία κοιλίας (MRI), καθώς και CT και MRI αγγειογραφία, αναδεικνύει και επαναπροσδιορίζει την επίπτωση της θρόμβωσης των σπλαγχνικών αγγείων. Σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη αξιολογήθηκαν 2591 CT κοιλίας που διενεργήθηκαν σε ένα κέντρο στη διάρκεια ενός εξαμήνου για άλλη υποκείμενη αιτία ανεξάρτητη από υποψία θρόμβωσης και αποκαλύφθηκε τυχαία, θρόμβωση σπλαγχνικών αγγείων, σε ποσοστό 1,74%.<sup>9</sup>

Οι περισσότερες από τις μελέτες αναφορικά με τους αιτιολογικούς παράγοντες στην SVT περιλαμβάνουν επιλεγμένες ομάδες ασθενών και περιορισμένο μέγεθος δείγματος. Σε μια μεγάλη πολυκεντρική Ευρωπαϊκή μελέτη (European Network for Vascular Disorders of the Liver: En-Vie study) ασθενών με πρωτοπαθές BCS και μη κίρρωτική, μη σχετιζόμενη με κακοήθεια PVT σημειώνεται η παρουσία αιτιολογικών προθρομβωτικών παραγόντων σε ποσοστά 84% και 42% αντίστοιχα.<sup>10</sup> Πολλοί από τους αιτιολογικούς παράγοντες κινδύνου είναι κοινοί με αυτούς των κοινών φλεβικών θρομβώσεων, όπως των εν τω βάθει φλεβικών θρομβώσεων (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής. Μερικοί όμως παράγοντες φαίνεται να είναι ειδικοί για τη θρόμβωση των σπλαγχνικών αγγείων. Ο ρόλος της κληρονομικής θρομβοφιλίας (ΚΘ) και της επίκτητης θρομβοφιλίας στην αιτιολογία της θρόμβωσης

των σπλαγχνικών αγγείων έχει προσφάτως αναλυθεί.<sup>2,11</sup>

Η ακριβής επίπτωση των κληρονομούμενων ανεπαρκειών των φυσικών ανασταλτών της πήξης δηλ. της αντιθρομβίνης (AT), της πρωτεΐνης C (PC), και της πρωτεΐνης S (PS), είναι δύσκολο να καθορισθεί σε αυτές τις ομάδες ασθενών, επειδή τα χαμηλά επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών μπορεί να οφείλονται και σε μειωμένη ηπατική τους σύνθεση, λόγω παθολογικής ηπατικής λειτουργίας που συχνά απαντάται σε αυτά τα νοσήματα, ή ακόμη λόγω της χορήγησης μακροχρόνιας θεραπείας με αντιβιταμίνες K που επηρεάζει τα επίπεδα τους.<sup>12</sup> Σε κάποιες μελέτες λαμβάνεται υπ' όψιν ως κληρονομική έλλειψη, μόνο η σαφής μεμονωμένη έλλειψη ενός παράγοντα ανασταλτή ή μόνο αν τα επίπεδα των πρωτεϊνών C και S είναι χαμηλότερα συγκριτικά με άλλες βιταμίνες-K εξαρτώμενες πρωτεΐνες που παράγονται στο ήπαρ. Πρόσφατη μετα-ανάλυση του Μαρτίου 2013 από βάσεις δεδομένων των PubMed, EMBASE και Cochrane Library αναδεικνύει τις κάτωθι μέσες επιπτώσεις για την έλλειψη των φυσικών ανασταλτών: για τους ασθενείς με BCS: AT: 2,3%, PC: 3,8% και PS: 3% και για τους ασθενείς με PVT: AT: 3,9%, PC: 5,6% και PS: 2,6%.<sup>13</sup> Τα ποσοστά αναδεικνύουν ότι οι ελλείψεις των φυσικών ανασταλτών είναι σπάνιες στις SVT, αλλά αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης PVT. Αν και τα δεδομένα δεν είναι σαφή, η μέτρησή τους συμπεριλαμβάνεται στο διαγνωστικό έλεγχο των ασθενών με SVT.

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση το Μάρτιο του 2014 στο περιοδικό *Clinical Gastroenterology and Hepatology* μετά από έλεγχο στους ιστοτόπους και τις βάσεις δεδομένων των PubMed, EMBASE, Cochrane Library, και Science Direct έγινε σύγκριση της επίπτωσης των μεταλλάξεων FV Leiden και G20210A του γονιδίου της προθρομβίνης σε ασθενείς με BCS ή μη κίρρωτική PVT και σε φυσιολογικά άτομα (controls), καθώς και ανάμεσα σε ασθενείς με κίρρωση με ή χωρίς PVT. Από τα 869 άρθρα που ανευρέθηκαν, αναλύθηκαν τελικώς 27 μελέτες παρατήρησης στη μετα-ανάλυση. Από τα δεδομένα προκύπτει ότι η παρουσία μετάλλαξης FVL συνδυάζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης BCS και PVT ανεξάρτητα από την παρουσία υποκείμενης ηπατικής κίρρωσης. Η μετάλλαξη G20210A του γονιδίου της προθρομβίνης συνδυάζεται με μη κίρρωτική PVT, αλλά όχι με το BCS. Παραμένει άγνωστος ακόμη ο λόγος αυτής της διαφοροποίησης ανάμεσα στα δύο νοσήματα. Επιπρόσθετα, η παρουσία των δύο μεταλλάξεων μπορεί να συντελεί στην παθογένεση της PVT στην κίρρωση του ήπατος.<sup>14</sup> Η εκτίμηση της προφύλαξης με αντιπηκτική αγωγή των κίρρωτικών ασθενών που φέρουν αυτές τις δυο μεταλλάξεις είναι αντικείμενο μελετών. Το αποτέλεσμα της επίπτωσης των μεταλλάξεων αυτών στην SVT θα πρέπει να εκτιμηθεί στο μέλλον και σε συνάρτηση με τις εθνικές διαφορές ανά γεωγραφική περιοχή. Ο κίνδυνος δε, των ατόμων φορέων μιας ή και των δύο αυτών μεταλλάξεων για εμφάνιση SVT παρα-

μένει πολύ μικρός και εξαρτάται από την ταυτόχρονη παρουσία και επίδραση άλλων παραγόντων κινδύνου. Ο μοριακός έλεγχος και των δύο αυτών μεταλλάξεων συστήνεται στο έλεγχο ρουτίνας των SVT.<sup>3</sup>

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 20 μελέτες, ασθενείς με BCS και μη κίρρωτική PVT είχαν υψηλότερη επίπτωση της μετάλλαξης MTHFR C677T σε ομοζυγωτία συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική στους ασθενείς με BCS, αλλά όχι στους μη κίρρωτικούς PVT ασθενείς. Η ανάλυση ανέδειξε επίσης ότι η υπερομοκυστεϊναιμία έχει μεγαλύτερη επίπτωση σε ασθενείς με BCS και μη κίρρωτική PVT. Σε κίρρωτικούς ασθενείς, η ομοζυγωτία MTHFR C677T, αλλά όχι η υπερομοκυστεϊναιμία, αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης PVT.<sup>15</sup>

Υπάρχουν κάποιες νεότερες βιβλιογραφικές αναφορές για τη μέτρηση των επιπέδων των διαφόρων παραγόντων πήξεως σε ασθενείς με SVT. Σημειώνεται αύξηση του παράγοντα VIII σε ασθενείς με πρωτοπαθή PVT με ή χωρίς συνοδό κίρρωση. Επίσης, σημειώνεται από άλλο ερευνητή αύξηση των επιπέδων της ενδογενούς θρομβίνης, δυνητικά ανεξάρτητα από άλλη υποκείμενη προθρομβωτική ή θρομβοφιλική πάθηση.<sup>16</sup>

Ο ρόλος του ινωδολυτικού συστήματος δεν έχει πλήρως ερευνηθεί στην παθογένεση της SVT και αποτελεί πρόσφατο αντικείμενο ενδιαφέροντος. Διαταραχές στην ινωδολυτική ισορροπία προκαλούν μείωση ινωδολυτικής δραστηριότητας και αυξημένη προδιάθεση για SVT.<sup>17</sup> Στο πλαίσιο της μελέτης EN-Vie, αξιολογήθηκε η μειωμένη ινωδόλυση ως αιτιολογικός παράγοντας για το BCS. Βρέθηκαν αυξημένα συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες, τα επίπεδα του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 [Plasminogen Activator Inhibitor, (PAI-1)]. Πρόσφατα παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην SVT και σε μια γενετική παραλλαγή του αναστολέα της ινωδόλυσης που ενεργοποιείται από τη θρομβίνη [thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)]. Αυξημένος, αλλά όχι στατιστικά σημαντικός, ο κίνδυνος ανάπτυξης SVT σε ασθενείς φορείς της παραλλαγής 325Ile του γονιδίου του TAFI που παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα TAFI.<sup>18</sup>

Πρόσφατη είναι η αναφορά στην βιβλιογραφία της σημασίας των επιπέδων της απολιποπρωτεΐνης A1 (Apo-A1) που αποτελεί την κύρια πρωτεΐνη των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL). Σε ασθενείς με BCS βρέθηκαν μειωμένα τα επίπεδα Apo-A1 συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες. Τα χαμηλά επίπεδα Apo-A1 συνδυάζονται και με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής της κοινής EBΦΘ.<sup>19</sup>

Στους επίκτητους θρομβοφιλικούς παράγοντες περιλαμβάνεται ικανός αριθμός υποκείμενων νοσημάτων και παραγόντων κινδύνου, όπως τα χρόνια μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα [Myeloproliferative neoplasms (MPNs)], η παροξυστική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία [paroxysmal

nocturnal hemoglobinuria (PNH)], συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, φάρμακα και ορμονικές διαταραχές.<sup>5,20</sup>

Τα MPNs αποτελούν σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα της SVT. Η διάγνωσή τους στο παρελθόν δεν ήταν πάντοτε εύκολη λαμβάνοντας υπ' όψιν και το γεγονός ότι η πυλαία υπέρταση που είναι το αποτέλεσμα προ-ή μετα-ηπατικής φλεβικής απόφραξης οδηγεί σε υπερσπληνισμό και αιμοσφαιρίωση που με τη σειρά τους μπορεί να καλύπτουν τις χαρακτηριστικές αιματολογικές μεταβολές των MPNs (υψηλή τιμή αιμοσφαιρίνης και θρομβοκυττάρωση) και να καθιστούν τη διάγνωσή τους δύσκολη. Η μετάλλαξη JAK2V617F που ανακαλύφθηκε το 2005 αποτελεί κύριο μοριακό δείκτη των Philadelphia-αρνητικών χρόνιων MPNs και άλλαξε τη διαγνωστική στρατηγική για τα MPNs, δεδομένου ότι ανευρίσκεται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με ιδιοπαθή πολυκυτταραιμία και σε πάνω από το 50% αυτών με ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία και με ιδιοπαθή μυελοϊνώση (WHO 2008). Σε μετα-ανάλυση στο περιοδικό Blood του 2012<sup>21</sup> προκύπτουν τα κάτωθι: στα άτομα με BCS η μέση επίπτωση των MPNs είναι περίπου 28,4% και της μετάλλαξης JAK2V617F 41,1%. Στα άτομα με PVT η μέση επίπτωση των MPNs είναι περίπου 19,5% και της μετάλλαξης JAK2V617F 27,7%. Προκύπτει δηλαδή ότι τα MPNs και η JAK2V617F μετάλλαξη ανευρίσκονται πιο συχνά σε ασθενείς με BCS συγκριτικά με PVT. Είναι ενδιαφέρουσα επίσης η μελέτη όπου αναφέρεται η μεγαλύτερη επίπτωση της ανωτέρω μετάλλαξης στις SVT σε ποσοστό 32,5% συγκριτικά με την επίπτωσή της σε άλλες θέσεις VTE όπου το ποσοστό υπολογίζεται στο 0,88%.<sup>22</sup> Η αναζήτηση της ως άνω μετάλλαξης συστήνεται στον πρότυπο διαγνωστικό έλεγχο των SVT και μπορεί να αποκαλύψει ένα εν δυνάμει υποκείμενο MPN ακόμη και εάν δεν πληρούνται τα διαγνωστικά κριτήριά του και ανεξάρτητα από τα ευρήματα της ιστολογικής εικόνας του μυελού των οστών. Η μετάλλαξη JAK2V617F σε ασθενείς με SVT που δεν πληρούσαν τα τυπικά χαρακτηριστικά υποκείμενου MPN ανευρέθη σε ποσοστό 17,15% στον έλεγχο ατόμων με BCS και στο 15,4% των ατόμων με PVT.<sup>21</sup> Ασθενείς με SVT και JAK2 μετάλλαξη χωρίς όμως έκδηλο MPN, ανέπτυξαν κατά τη περίοδο ελέγχου εμφανές MPN σε ποσοστό 52,4%, υποδηλώνοντας έτσι ότι η SVT μπορεί να είναι η πρώτη κλινική εκδήλωση υποκείμενου MPN %.<sup>22,23</sup> Επίσης, σε πρόσφατες μελέτες ανεδείχθη η σημασία της παρουσίας του αλληλίου JAK46/1 και η ισχυρή συσχέτισή του με την JAK2V617F θετικότητα.<sup>24</sup> Αναφέρεται για πρώτη φορά και η αυξημένη συχνότητα του απλοτύπου JAK46/1 στους JAK2V617F αρνητικούς ασθενείς με SVT και αποδεδειγμένο MPN που υποδηλώνει ένα δυναμικό ρόλο του αλληλίου 46/1 ως διαγνωστικού εργαλείου παράλληλα με το JAK2V617F στους ασθενείς με SVT.<sup>25</sup> Στην SVT οι μεταλλάξεις, JAK2 στο εξώνιο 12 (δεν έχουν ανευρεθεί) και MPL515 (<1%), είναι εξαι-

ρετικά σπάνιες και δεν συστήνεται να συμπεριλαμβάνονται στον διαγνωστικό έλεγχο των ασθενών με SVT. Ο ακριβής μηχανισμός της θρόμβωσης στις συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις σε ασθενείς με MPNs δεν έχει πλήρως μελετηθεί και φαίνεται ότι πλην των αριθμητικών μεταβολών της ερυθράς σειράς και των αιμοπεταλίων, συμμετέχουν παθογενετικά και οι λειτουργικές ανωμαλίες των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων που επισυμβαίνουν στα MPNs.<sup>2</sup>

Η PNH, αποτελεί μια σπάνια επίκτητη νοσολογική νόσο που χαρακτηρίζεται από χρόνια αιμολυτική αναιμία και θρομβώσεις.<sup>26</sup> Η θρόμβωση στην PNH μπορεί να επισυμβεί σε οποιαδήποτε θέση με ιδιαίτερη όμως προτίμηση -άγνωστο ακόμη για ποιο λόγο- στις σπλαγγχικές και εγκεφαλικές φλέβες, καθιστώντας έτσι την θρόμβωση κύριο παράγοντα θνησιμότητας και θνητότητας της νόσου. Πολλαπλοί μηχανισμοί μπορεί να ευθύνονται για τη θρόμβωση στην PNH. Η ενδοαγγειακή αιμόλυση με την απελευθέρωση μεγάλης ποσότητας ελεύθερης αιμοσφαιρίνης οδηγεί σε μείωση των επιπέδων και της διαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου που με τη σειρά της είναι υπεύθυνη για αγγειοσύσπαση, ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και ευόδωση της συσώρευσής τους και της προσκόλλησής τους στο αγγειακό ενδοθήλιο. Η μερική ή ολική απουσία των GPI-πρωτεϊνών CD55 και CD59 -λόγω έλλειψης του συνδέτη τους- όχι μόνο από τη μεμβράνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων που συνεπάγεται τη μεγάλη ευαισθησία των ερυθρών στη λυτική δράση του συμπληρώματος, αλλά και από τη μεμβράνη των λευκών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων και των ενδοθηλιακών κυττάρων οδηγεί σε μεταβολές στη μεμβράνη των ως άνω κυττάρων με συνοδό απώλεια της φωσφολιπιδικής μεμβρανικής ασυμμετρίας και της εξωτερίκευσης φωσφατιδυλοσερίνης στην επιφάνειά τους. Ευοδώνεται έτσι ο σχηματισμός και η απόσπαση από αυτά τα κύτταρα μικροσωματιδίων (microparticles, MP) με προπηκτικές ιδιότητες και η κυκλοφορία τους στο αίμα.<sup>27</sup> Η αυξημένη έκφραση του ιστικού παράγοντα (tissue factor, TF) οδηγεί σε αύξηση παραγωγής θρομβίνης, που σε συνδυασμό με τη μειωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα ευθύνονται επίσης για τη θρομβογένεση. Πολλαπλοί δυσνόητοι και όχι πλήρως ξεκάθαροι μηχανισμοί εμπλέκονται στη θρόμβωση στην PNH και αποτελούν αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας. Στον διαγνωστικό έλεγχο όλων των ασθενών με BCS και PVT συστήνεται και ο έλεγχος για PNH. Σε ποσοστό 7,5-25% των ασθενών με PNH αναγνωρίζεται θρόμβωση ηπατικών φλεβών, -που μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική ανεπάρκεια-, ενώ PNH κλώνος ανευρέθη σε ποσοστό 9-19% ασθενών με BCS που ελέγχθηκαν και σε ποσοστό 0-2% ασθενών με PVT. Σε πρόσφατη μελέτη αναφέρεται ότι πολύ μικροί κλώνοι PNH χωρίς κλινική εκδήλωση της νόσου μπορεί να ανι-

χνεύονται σε ασθενείς με SVT και η σημασία τους αποτελεί αντικείμενο μελλοντικών μελετών.<sup>28</sup> Δεν υπάρχει σαφής εξήγηση γιατί στην PNH υπάρχει αυξημένη επίπτωση σπλαγγχικής θρόμβωσης. Σύμφωνα με μια θεωρία τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα «κατασκηλώνουν» πιο εύκολα στη μικροκυκλοφορία του ήπατος και συνεπώς και τα CD59 αρνητικά ουδετερόφιλα της PNH που εντοπίζονται εκεί, αλληλεπιδρούν με τα επίσης ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, τα οποία εκκρίνουν πρωτεάσες της σερίνης και ως εκ τούτου αυξάνεται η προπηκτική δραστηριότητα στην περιοχή.<sup>29</sup>

Η επίπτωση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (ΑΦΑ) στις διάφορες μελέτες έχει εκτιμηθεί περίπου στο 5-15%. Δεν έχουν γίνει μεγάλες μελέτες που να συσχετίζουν τα ΑΦΑ με τα ως άνω νοσήματα και συνήθως η μέτρησή τους γίνεται μια φορά και δεν ακολουθείται από δεύτερη μέτρηση μετά από 12 εβδομάδες, όπως απαιτείται από τα κριτήρια της διάγνωσης του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Τα αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης επίσης ανευρίσκονται σε ασθενείς με χρόνιες ηπατοπάθειες χωρίς θρόμβωση γεγονός που δυσκολεύει την εκτίμηση της βαρύτητάς τους ως παράγοντα κινδύνου στις SVT.<sup>30</sup>

Συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα μπορεί σπάνια να εμπλέκονται στην παθογένεση των SVT. Σε αυτά περιλαμβάνονται η νόσος Behcet, οι αγγειίτιδες, νόσοι του συνδετικού ιστού, φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου και η σαρκοείδωση. Στη μελέτη En-Vie αυτές οι παθήσεις αναφέρονται ως σπάνιες.<sup>31</sup>

Στους επίκτητους θρομβοφιλικούς παράγοντες συμπεριλαμβάνονται επίσης η κύηση και η από του στόματος χρήση αντισυλληπτικών. Στη μελέτη En-Vie ανευρέθη ότι το 50% των ασθενών με BCS και το 25% των ασθενών με PVT ήταν γυναίκες ηλικίας 15-45 ετών. Τα από του στόματος αντισυλληπτικά φαίνεται ότι συσχετίζονται με δυο φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης BCS. Αναφορικά με την ανάπτυξη PVT ο κίνδυνος φαίνεται να είναι ελαφρά αυξημένος, αλλά αυτή η πληροφορία δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί.<sup>10,32</sup>

Όπως ισχύει και σε άλλες φλεβικές θρομβώσεις η αιτιολογία των SVT μπορεί να είναι πολυπαραγοντική. Ο συνδυασμός δύο ή και περισσότερων γενετικών ή επίκτητων προθρομβωτικών παραγόντων παρουσιάζεται στο 46% των ασθενών με BCS και στο 48% αυτών με PVT σύμφωνα με τη μελέτη En-Vie.<sup>7</sup>

### **Θρόμβωση της σπληνικής φλέβας [splenic Splanchnic Vein Thrombosis, (spSVT)]**

Η μεμονωμένη spSVT οφείλεται σε ποσοστό 50% σε οξεία ή χρόνια παγκρεατίτιδα, ενώ άλλοι παράγοντες είναι ο καρκίνος και η σπληνεκτομή. Δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα για την επίπτωσή της αλλά στο γενικό πληθυ-

σμό αφορά περίπου το 10% των SVT.<sup>33</sup>

### **Θρόμβωση αζύγου φλέβας (azygos vein thrombosis), άνω κοίλης φλέβας (superior vena cava, SCV) και κάτω κοίλης φλέβας (inferior vena cava, IVC)**

Το σύστημα αζύγου-ημιαζύγου αποτελείται από φλέβες, οι οποίες πορεύονται εκατέρωθεν της σπονδυλικής στήλης και αναστομώνουν το σύστημα της άνω και κάτω κοίλης φλέβας. Η άζυγος φλέβα τυπικά εκφύεται από το οπίσθιο τοίχωμα της IVC κάτω από το επίπεδο των νεφρικών φλεβών. Στη συνέχεια πορεύεται κεφαλικά στην πρόσθια επιφάνεια και δεξιά των σωμάτων των σπονδύλων και εισέρχεται στο θώρακα μέσω του αορτικού τμήματος ή πίσω από το δεξιό σκέλος του ημιδιαφράγματος. Πορεύεται στο οπίσθιο μεσοθωράκιο συλλέγοντας αίμα από τα οπίσθια τοιχώματα του θώρακα και της κοιλιάς μέχρι το ύψος του Θ4 όπου δημιουργεί τόξο πάνω από τη δεξιά πνευμονική πύλη για να εκβάλλει στην SVC. Το σύστημα των φλεβών αυτών λειτουργεί σαν παράπλευρο δίκτυο φλεβικής παροχέτευσης σε περιπτώσεις απόφραξης της άνω ή κάτω κοίλης φλέβας. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της δημιουργίας της IVC προκύπτουν πολλές ανατομικές παραλλαγές και ανωμαλίες, λόγω αγενεσίας κάποιου τμήματος ή λόγω ανώμαλων αναστομώνσεων μεταξύ των φλεβών. Η SVC αρχίζει με τη συμβολή των δύο ανώνυμων φλεβών (που προέρχονται εκ της συμβολής της έσω σφαγίτιδας και της υποκλειδίου) και εκβάλλει στο άνω τοίχωμα του δεξιού κόλπου της καρδιάς. Η IVC σχηματίζεται από τη συμβολή της δεξιάς και της αριστερής κοινής λαγόνιας φλέβας, που αθροίζουν το αίμα από τα κάτω άκρα και την ελάσσονα πύελο. Επίσης στην IVC εκβάλλουν απευθείας τοιχωματικές και σπλαγγχνικές φλέβες (π.χ. νεφρικές) καθώς και οι ηπατικές φλέβες, που μεταφέρουν το αίμα από την πύλα φλέβα μέσω του ήπατος.

**Η θρόμβωση στην άζυγο φλέβα** είναι πολύ σπάνια, αλλά περιγράφεται στη βιβλιογραφία.<sup>34</sup> Μπορεί να οφείλεται στην τοποθέτηση μόνιμων ή προσωρινών καθετήρων, σε νεοπλάσματα της περιοχής και σε ανατομικές παραλλαγές.<sup>35</sup> Η κλινική εικόνα είναι ασαφής και μπορεί να επιπλακεί με πνευμονική εμβολή. Αναφέρονται άτυπα κοιλιακά άλγη και κωλικοί. Η CT και MRI αγγειογραφία καθώς και το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα αναδεικνύουν τη θρόμβωση.

### **Θρόμβωση στην άνω κοίλη φλέβα [Superior Vena Cava Thrombosis, (SVCT)]**

Το σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας δημιουργείται όταν παρεμποδίζεται η ροή του αίματος λόγω συμπίεσης ή

απόφραξης της άνω κοίλης φλέβας (SVC). Η επίπτωση της νόσου είναι ασαφής. Τα συχνότερα αίτια είναι κακοήθεις όγκοι (σε ποσοστό 60%), κυρίως των πνευμόνων (συχνότερο το μη μικροκυτταρικό πνεύμονα), των μαστών, όγκοι στο πρόσθιο ή μέσο μεσοθωράκιο και τα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα. Στα καλοήθη αίτια περιλαμβάνονται ο καθετηριασμός κεντρικών φλεβικών γραμμών (αναφέρεται ως επιπλοκή στο 1-3% των καθετηριασμών), η τοποθέτηση βηματοδότη (αναφέρεται ως επιπλοκή στο 0,2-3,3% των ασθενών με εμφύτευση βηματοδότη) ή απινιδωτή, οι λοιμώξεις (π.χ. φυματίωση, ακτινομύκωση), το ψευδοανεύρυσμα αορτής, η ίνωση μεσοθωρακίου κ.α.<sup>36,37</sup> Η κολπική μαρμαρυγή και η εμφύτευση αμφικοιλιακού βηματοδότη βρέθηκαν να αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της SVCT. Το σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας έχει περιγραφεί ως σπάνια επιπλοκή της νόσου Αδαμαντιάδη-Behcet. Οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτωματολογία θορυβώδη ή λιγότερο θορυβώδη από το καρδιαγγειακό, αναπνευστικό και πεπτικό σύστημα. Η κλινική εικόνα εκδηλώνεται με οίδημα κεφαλής, τραχήλου και άνω άκρων, καρηβαρία που επιδεινώνεται με το σκύψιμο ή στην ύπτια θέση, με πιθανή συνοδό διάταση των αγγείων του τραχήλου και σε πιο σοβαρές μορφές αναφέρεται κυάνωση, πληθωρικό προσωπείο, δύσπνοια, εισπνευστικός συριγμός και βράγχος φωνής. Ως σοβαρή επιπλοκή της SVCT αναφέρεται η πνευμονική εμβολή. Η πρόγνωση και η αντιμετώπιση της νόσου εξαρτάται από τον αιτιολογικό παράγοντα της θρόμβωσης.<sup>5</sup>

### **Θρόμβωση στην κάτω κοίλη φλέβα [Inferior Vena Cava Thrombosis, (IVCT)]**

Η θρόμβωση μπορεί να προκληθεί από πίεση της IVC ή από διήθησή της. Στη μεγάλη μελέτη MAISTHRO (MAIn-ISar-THROmbosis registry) που διενεργήθηκε σε δυο πανεπιστημιακά νοσοκομεία στη Γερμανία, από το 2000-2006, όπου συμμετείχαν 1770 διαδοχικοί ασθενείς με οξύ θρομβοεμβολικό επεισόδιο, μελετήθηκαν 53 (ποσοστό 3%) ασθενείς με IVCT και συγκρίθηκαν με ομάδα ελέγχου (265 άτομα) ίδιας ηλικίας και φύλου με μονόπλευρη ΕΒΦΘ κάτω άκρου.<sup>38</sup> Το 75,5% των ασθενών με IVCT υπέστη θρόμβωση σε ηλικία κάτω των 45 ετών και το 66% ήταν γυναίκες. Αμφοτερόπλευρη θρόμβωση των λαγόνιων ή των φλεβών των κάτω άκρων ανευρέθη σε ποσοστό 28,3%. Σε ποσοστό 11,3% ανευρέθησαν συγγενείς ανωμαλίες της κάτω κοίλης φλέβας (π.χ. ανώμαλη θέση ή υποπλασία). Σε ποσοστό 11,3% επίσης ανευρέθη εξωτερική πίεση της IVC (π.χ. από ανεύρυσμα αορτής, αιμάτωμα, υδρονέφρωση, μεγάλες ηπατικές ή νεφρικές κύστες) και δημιουργία θρόμβωσης λόγω της στροβιλώδους ροής που αναπτύχθηκε στον αυλό του αγγείου. Νεοπλάσματα (σε ποσοστό 17%) είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη

IVCT και αυτά που αναπτύσσονται κοντά στην IVC και την πιέζουν ή τη διηθούν, όπως οι νεφρικοί όγκοι, αποτελούν συχνό αίτιο IVCT. Στην ως άνω μελέτη δεν ανευρέθη ιδιαίτερη διαφορά συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου με ΕΒΦΘ κάτω άκρου, αναφορικά με την επίπτωση κληρονομικών θρομβοφιλικών παραγόντων -ανευρέθη σε ποσοστό 52,8%-, την ακινησία, την παχυσαρκία, την κύηση, την χρήση αντισυλληπτικών χαπιών, προηγούμενο χειρουργείο, λοίμωξη ή φλεγμονή, ενώ δεν είχαν καμιά επίπτωση στην IVCT τα ταξίδια μακράς διάρκειας. Στην ομάδα με IVCT υπήρχε μεγαλύτερη επίπτωση παρουσίας αντιπηκτικού του λύκου (10,9%). Επομένως, στην ομάδα IVCT πρέπει να γίνεται έλεγχος για υποκείμενο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ). Αντιστρόφως, σε ασθενείς με ΑΦΣ η επίπτωση IVCT εκτιμάται στο 1,1-4,7%. Συχνή επιπλοκή της IVCT αποτελεί η πνευμονική εμβολή (ποσοστό 32,1%). Επίσης ασθενείς με αμφοτερόπλευρη ΕΒΦΘ κάτω άκρων πρέπει πάντα να ελέγχονται και για ανάπτυξη IVCT. Τέλος, έχει σημειωθεί αυξημένος κίνδυνος IVCT και χρήσης φίλτρων κάτω κοίλης φλέβας.<sup>5,38</sup>

### Θρόμβωση νεφρικής φλέβας [Renal Vein Thrombosis, (RVT)]

Το φλεβικό δίκτυο της φλοιώδους και μυελικής μοίρας του νεφρού, αποχετεύεται στις τοξοειδείς φλέβες που ακολουθούν την πορεία των αντίστοιχων αρτηριών, ενώνονται σε μεγαλύτερα φλεβικά στελέχη στο επίπεδο της πυέλου και τελικά καταλήγουν στο σχηματισμό της νεφρικής φλέβας, στην πύλη του νεφρού. Η αριστερή νεφρική φλέβα είναι αρκετά μεγαλύτερη σε μήκος από την δεξιά και εκβάλλει στη κάτω κοίλη σε ελαφρά υψηλότερο επίπεδο. Η δεξιά νεφρική φλέβα είναι δυνατό να συμβάλει στη δημιουργία της αζύγου φλέβας, ενώ μετά από μικρή πορεία συναντά την κάτω κοίλη. Η ετήσια επίπτωσή της RVT στο γενικό πληθυσμό είναι <1 περιστατικά/εκατομμύριο πληθυσμού (πιο συχνή στους άρρενες), ενώ είναι συχνότερη στα παιδιά και αφορά το 16-20% των θρομβοεμβολικών επεισοδίων στα νεογνά πιθανώς λόγω συνδυασμού με άλλα νοσήματα με συνοδό υπόταση και αφυδάτωση. Η RVT συνήθως είναι ασυμπτωματική ή έχει ύπουλη έναρξη. Η κλινική εικόνα συνήθως περιλαμβάνει μικροσκοπική ή μακροσκοπική αιματουρία, πλευριτικό άλγος, επώδυνη ψηλαφητή μάζα και νεφρική δυσλειτουργία με πρωτεϊνουρία, μείωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης, εικόνα πνευμονικής εμβολής ή μπορεί να εκδηλώνεται με μη ειδικά συμπτώματα (ανορεξία, ναυτία, πυρετός).<sup>39</sup> Η οξεία RVT μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρη ή μονόπλευρη (με πιο συχνή προσβολή της αριστεράς νεφρικής φλέβας, που μπορεί να προκαλέσει και θρόμβωση αριστεράς σπερματικής φλέβας με επώδυνο οίδημα αριστερού όρχεως και σχηματισμό κερσοκίλης).<sup>40</sup> Μελέτη στη Mayo Clinic που περιελάμβανε

218 ασθενείς με RVT ανέδειξε στο 66,2% των ασθενών ενεργό καρκίνο (στο 55% αυτών καρκίνο νεφρού-υπερνεφρώμα), στο 19,7% νεφρωσικό σύνδρομο, στο 14,4% λοίμωξη και στο 11,9% το αίτιο θεωρήθηκε ιδιοπαθές.<sup>1,5</sup> Η επίπτωση της RVT σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο ποικίλλει από 5-62% και είναι πιο συχνή στη μεμβρανώδη νεφροπάθεια. Στο νεφρωσικό σύνδρομο, η θρομβωτική διάθεση σχετίζεται με απώλεια των φυσικών ανασταλτών (κυρίως ΑΤ), αυξημένη σύνθεση προπηκτικών παραγόντων (ινωδογόνο, V, VIII), μειωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα ή τοπική ενεργοποίηση της αιμόστασης στο σπείραμα. Δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση της RVT με ΚΘ (αναφορές σε μεμονωμένα περιστατικά). Επίσης, η RVT έχει συσχετισθεί με την παρουσία ΑΦΑ, συστηματικού ερυθθηματώδους λύκου, ενώ αναφέρεται και μετά από μεταμόσχευση νεφρού.<sup>34,41</sup>

### Θρόμβωση λαγόνιας φλέβας (Iliac Vein Compression)

Η έξω λαγόνια φλέβα αποτελεί τη συνέχεια μέσα στην πυέλο της μηριαίας φλέβας. Αθροίζει το αίμα από ολόκληρο το σύστοιχο κάτω άκρο και από την κάτω μοίρα του σύστοιχου ημιμόριου του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος. Ενώνεται με την σύστοιχη έσω λαγόνια φλέβα και σχηματίζει την κοινή λαγόνια φλέβα. Η έσω λαγόνια φλέβα δέχεται το αίμα από τα τοιχώματα και τα σπλάγχνα της πυέλου και από το περίνεο. Η κοινή λαγόνια φλέβα (δεξιά και αριστερή) σχηματίζεται από τη συμβολή της σύστοιχης έξω με τη σύστοιχη έσω λαγόνια φλέβα. Η δεξιά και αριστερή κοινή λαγόνια σχηματίζουν την κάτω κοίλη φλέβα στο ύψος του Ο5.

Μεμονωμένη θρόμβωση της λαγόνιας φλέβας είναι σπάνια και συνήθως συνδυάζεται με θρόμβωση της μηριαίας. Αναφέρεται θρόμβωση μετά από υπερβολική άσκηση (μαραθωνοδρόμοι, ποδηλάτες), μετά από μεταμόσχευση νεφρού, μετά από λιθοτριψία, μετά από λήψη αντισυλληπτικών ή από πίεση από τη δεξιά λαγόνια αρτηρία κατά την κύηση. Κατά την κύηση μπορεί να παρατηρηθεί θρόμβωση αριστεράς λαγονίου φλέβας η οποία συσχετίζεται με συμπίεση που προκαλείται από τη διογκωμένη μήτρα. Θρόμβωση αριστεράς λαγονίου φλέβας μπορεί να προκληθεί και από πίεση που υφίσταται εκ της δεξιάς λαγονίου αρτηρίας που την συμπιέζει στο ύψος του Ο5. Αυτό το σύνδρομο της συμπίεσης της λαγονίου φλέβας [iliac vein compression syndrome, (IVCS)] είναι γνωστό ως σύνδρομο May-Thurner ή ως σύνδρομο Cockett-Thomas από τους ερευνητές που το μελέτησαν.<sup>42</sup> Ο παθογενετικός μηχανισμός είναι συνδυασμός μηχανικής συμπίεσης και δράσης του παλμού της λαγονίας αρτηρίας πάνω στην παγιδευμένη φλέβα, οπότε προκαλείται ενδοθηλιακή βλάβη και σχηματισμός θρόμβου εντός της φλέβας. Έχουν αναφερθεί πολλές ανατομικές

παραλλαγές του συνδρόμου. Από διάφορες μελέτες επίσης έχει συσχετισθεί ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης του συνδρόμου με υποκείμενη ΚΘ ή παρουσία ΑΦΑ και η μεγαλύτερη επίπτωση του συνδρόμου σε γυναίκες ηλικίας >40 ετών.<sup>34</sup>

Τα συμπτώματα της οξείας θρόμβωσης εκδηλώνονται με οξύ οίδημα του κάτω άκρου, κυρίως μετά από χειρουργείο, ταξίδι, κύηση, ή παρατεταμένη ακινητοποίηση. Στις χρόνιες περιπτώσεις τα συμπτώματα προκαλούνται από τη φλεβική υπέρταση και περιλαμβάνουν οίδημα, κίρσους κάτω άκρου, άλγος κάτω άκρου και μεταβολές λόγω χρόνιας φλεβικής στάσης, όπως έλκη, υπέρχρωση δέρματος, ή τηλεαγγειεκτασίες κάτω άκρου. Η σπειροειδής αξονική φλεβογραφία ή η μαγνητική φλεβογραφία και η MRI κοιλίας είναι χρήσιμα εργαλεία στη διάγνωση.

### Θρόμβωση σπερματικών φλεβών (Testicular or Spermatic Vein Thrombosis)

Οι σπερματικές φλέβες προβάλλουν πίσω από τον όρχι, λαμβάνουν κλάδους και από την επιδιδυμίδα και ενώνονται σχηματίζοντας το ελικώδες πλέγμα (plexus pampiniformis). Τα αγγεία που σχηματίζουν το ελικώδες πλέγμα είναι πολυάριθμα και πορεύονται σε όλο το μήκος του σπερματικού πόρου, ενώ κάτω από το υποδόριο βουβωνικό δακτύλιο ενώνονται για να σχηματίσουν τρεις με τέσσερις φλέβες οι οποίες διαπερνούν το βουβωνικό πόρο και εισέρχονται στην κοιλιακή χώρα όπου και διαχωρίζονται συνήθως σε δύο φλέβες. Οι δύο αυτές φλέβες συνενώνονται και πάλι σε μια φλέβα (ορχική), η οποία στη δεξιά πλευρά εκβάλλει στην κάτω κοίλη φλέβα υπό οξεία γωνία και στην αριστερή πλευρά στην αριστερή νεφρική φλέβα. Αυτή η ανατομική παραλλαγή και οι αιμοδυναμικές της επιπτώσεις καθιστούν πιο συχνή την θρόμβωση των αριστερών σπερματικών φλεβών. Πιθανά αίτια είναι η υπερβολική άσκηση, ο τραυματισμός, η κίρσοκήλη και η πορφύρα Henoch-Schonlein.<sup>43,44</sup> Επίσης, η παρουσία όγκου στον αριστερό νεφρό μπορεί να προκαλέσει στάση και θρόμβωση στην αριστερά ορχική φλέβα και στις αρ. σπερματικές φλέβες.<sup>34,45</sup> Η κλινική εικόνα εκδηλώνεται με άλγος στους όρχεις με αντανάκλαση στην πλάτη, οίδημα οσχέου και άτυπο κοιλιακό άλγος. Έχει αναφερθεί ως επιπλοκή πνευμονική εμβολή.<sup>46</sup>

### Θρόμβωση ραχιαίας φλέβας πέους (Penile Vein Thrombosis)

Η θρόμβωση της επιπολής ή ραχιαίας φλέβας του πέους μπορεί να προκληθεί από τραύμα, λοιμώξεις, χειρουργικές επεμβάσεις και έντονη σεξουαλική δραστηριότητα. Η θρόμβωση μόνο της επιπολής ραχιαίας φλέβας του πέους αποτελεί μια σπάνια νοσολογική περίπτωση και ονο-

μάζεται και νόσος Mondor του πέους.<sup>5,34</sup> Εκδηλώνεται με επώδυνη σκλήρυνση της ραχιαίας φλέβας του πέους σε συνδυασμό με οίδημα, ευαισθησία κατά την ψηλάφηση και ενίοτε πριαπισμό και διαγιγνώσκεται με υπερηχογράφημα. Στις περιπτώσεις θρόμβωσης και της επιπολής και της ραχιαίας φλέβας, η κλινική εικόνα είναι πιο σοβαρή. Η θεραπεία είναι συνήθως ανακουφιστική γιατί συνήθως η νόσος αυτοιάται. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά με υποκείμενη θρομβοφιλία και θρόμβωση φλεβικού δικτύου πέους. Δεν συστήνεται έλεγχος ΚΘ.<sup>47,48</sup>

### Θρόμβωση ωθηκικής φλέβας (Ovarian Vein Thrombosis, (OVT))

Υπάρχουν δύο ωθηκικές φλέβες. Η δεξιά εκβάλλει στην κάτω κοίλη φλέβα στο ύψος του Θ12. Η αριστερά εκβάλλει στην αριστερά νεφρική φλέβα. Η θρόμβωση σε αυτές τις φλέβες μπορεί να επέλθει κατά την κύηση, κατά την λοχεία, μετά από αποβολή, σε χρόνιες φλεγμονώδεις πυελικές παθήσεις ή νεοπλάσματα, ή ως φλεγμονώδης επιπλοκή χειρουργείου στην περιοχή (π.χ. μετά από ολική υστερεκτομή ή και πιο συχνά μετά από άμφω σαλπινγγοωθηκεκτομή με εξαίρεση οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων).<sup>34</sup> Σπανίως δεν ανευρίσκεται υποκείμενο αίτιο. ΚΘ ανευρέθη σε ποσοστό 23-32% των ασθενών με OVT μετά τοκετό. 1/600-1/2000 κυήσεις έχουν ως επιπλοκή OVT. Συνήθως παρουσιάζεται σε διάστημα τεσσάρων εβδομάδων μετά τον τοκετό και κυρίως τις 4 πρώτες ημέρες.<sup>49</sup> Δεν υπάρχουν σαφή κλινικά σημεία, γι' αυτό και η διάγνωσή της μπορεί να διαλάθει. Εκδηλώνεται ως άτυπο καλικοειδές κοιλιακό άλγος με αντανάκλαση στην πλάτη, ναυτία, πυρετό, καταβολή και ταχυκαρδία. Τα περισσότερα περιστατικά αφορούν τη δεξιά ωθηκική φλέβα (80-90% των περιπτώσεων) και αυτό μπορεί να οφείλεται σε στροφή της επιλόχειας διογκωμένης μήτρας που προκαλεί συμπίεση της ωθηκικής φλέβας ή σε ανεπάρκεια των βαλβίδων της ωθηκικής φλέβας. Η θρόμβωση μπορεί να επεκταθεί στις νεφρικές φλέβες και στην κάτω κοίλη φλέβα. Η διάγνωση της τίθεται με τη βοήθεια CT ή MRI και με μεγαλύτερη ακρίβεια με την πολυτομική αξονική τομογραφία [multidetector CT, (MDCT)].<sup>1,5</sup>

### Θρόμβωση ομφαλικής φλέβας (Umbilical Vein Thrombosis)

Η ομφαλική φλέβα μεταφέρει αίμα από τον πλακούντα προς το έμβρυο. Η θρόμβωσή της μπορεί να είναι το αποτέλεσμα τραυματισμού ή ΚΘ.<sup>34</sup> Έχει παρατηρηθεί κατά την κύηση ως επιπλοκή κατά την είσοδο καθετήρα στην ομφαλική φλέβα (ομφαλιδοκέντηση υπό υπερηχογράφημα) για συλλογή εμβρυϊκών κυττάρων και μετά τον τοκετό για θεραπευτικούς σκοπούς.<sup>50</sup>



Έχει περιγραφεί σε νεογνά κατά τη γέννησή τους. Η θρόμβωση της ομφαλικής φλέβας μπορεί να αποτελεί αιτία θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας στα νεογνά και παιδιά.<sup>51,52</sup>

### **Απόφραξη ή θρόμβωση της αμφιβληστροειδικής φλέβας [Retinal Vein Occlusion, (RVO)]**

Η θρόμβωση μπορεί να αφορά την κεντρική φλέβα [central vein occlusion (CRVO)] οπότε επηρεάζεται και η φλεβική ροή σε όλο τον αμφιβληστροειδή χιτώνα ή κάποιον κλάδο της που μπορεί να επηρεάσει το ήμισυ του αμφιβληστροειδούς [hemiretinal vein occlusion (HRVO)], ή κάποιον από τους περιφερικούς μικρότερους κλάδους που προκαλούν τοπική βλάβη [branch retinal vein occlusion, BRVO]. Η κεντρική φλέβα εξέρχεται του βολβού από το ηθμοειδές πέταλο (lamina cribrosa) και η συγχώνευση του άνω και κάτω κλάδου της μπορεί να γίνει πριν ή μετά το ηθμοειδές πέταλο. Η κεντρική φλέβα επικοινωνεί με την άνω οφθαλμική φλέβα και αποχετεύεται στον σηραγγώδη κόλπο. Έχουν αναφερθεί πολλές ανατομικές παραλλαγές που αφορούν το φλεβικό δίκτυο του αμφιβληστροειδούς και δυναμικά σε οποιαδήποτε θέση μπορεί να επισυμβεί θρόμβωση. Η εντόπιση και η έκταση της θρόμβωσης μπορεί να καθορίσει την κλινική εικόνα που χαρακτηρίζεται από ποικιλία στη βαρύτητα απώλειας της όρασης.<sup>23,34</sup>

Η RVO αποτελεί τη δεύτερη μετά τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια πιο συχνή αγγειακή πάθηση του αμφιβληστροειδούς και αφορά όχι μόνο ηλικιωμένους αλλά και νεαρά άτομα. Η ετήσια επίπτωση της είναι για την ηλικία άνω των 64 ετών 5/1000 και για την ηλικία άνω των 40 ετών 1,6/1000 με το 25% να αφορά την CRVO και το 75% οποιοδήποτε άλλο κλάδο της (BRVO). Η κλινική εικόνα της CRVO εκδηλώνεται με οξεία ανώδυνη απώλεια όρασης στον ένα οφθαλμό που επιδεινώνεται. Η HRVO χαρακτηρίζεται από απώλεια της όρασης στο άνω ή κάτω τμήμα του οπτικού πεδίου ή μπορεί να αφορά και τα δύο τμήματα εάν η συγχώνευση των δύο κλάδων της κεντρικής φλέβας λαμβάνει χώρα μετά το ηθμοειδές πέταλο. Η απόφραξη BRVO μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να προκαλέσει αμαύρωση της όρασης σε συγκεκριμένο τεταρτημόριο του οπτικού πεδίου.

Η ακριβής παθογένεση της παραμένει αμφιλεγόμενη. Από μετα-αναλύσεις διαφόρων μελετών καταγράφονται τα κάτωθι αίτια: υπέρταση, μεγάλη ηλικία, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα, γλαύκωμα, συγγενείς αγγειοδυσπλασίες, μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα του τύπου της ιδιοπαθούς πολυκυτταραιμίας και θρομβοκυτταραιμίας, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και συστηματικά νοσήματα, όπως νόσος Behçet, αγγειίτιδα, σαρκοειδωση.<sup>5</sup> Επίσης, η χρήση φαρμακευτικών ουσιών όπως τα από του στόματος αντισυλληπτικά και η κιτρική κλομφενη εμπλέ-

κονται στη RVO. Δεν φαίνεται από τις διάφορες μελέτες να υπάρχει ισχυρή συσχέτιση με ΚΘ (οριακής σημασίας η παρουσία FVL) και υπάρχουν συνήθως αναφορές με μεμονωμένα περιστατικά και αμφιλεγόμενα δεδομένα στη βιβλιογραφία. Γενικώς δεν συστήνεται ο έλεγχος για ΚΘ σε αυτή την κατηγορία ασθενών.<sup>53</sup> Σε μετα-ανάλυση 26 μελετών ανευρέθη συσχέτιση με την υπερομοκυστεϊναιμία και τα αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης.<sup>54</sup> Τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεϊνης ορού είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου και μπορεί να συσχετίζεται με υποκείμενους καρδιαγγειακούς παράγοντες οπότε και συνιστάται η μέτρησή τους, καθώς και ο έλεγχος των ασθενών για την παρουσία ΑΦΑ. Τα άτομα που παρουσιάζουν και BRVO θα πρέπει να εκτιμώνται για την παρουσία παραγόντων κινδύνου όπως υπέρταση ή γλαυκώματος και να αντιμετωπίζονται αναλόγως. Η αθηρωμάτωση φαίνεται ότι κατέχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της CRVO.<sup>53</sup> Η αντιμετώπιση της RVO στοχεύει κυρίως στην ελαχιστοποίηση της επίδρασης των διαφόρων παραγόντων κινδύνου.

### **Θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών [Cerebral Sinus-Venous Thrombosis, (CSVT)]**

Οι εγκεφαλικές φλέβες είναι κατά βάση ανεξάρτητες από την πορεία των εγκεφαλικών αρτηριών και στην επιφάνεια του εγκεφάλου ενώνονται σε μεγαλύτερες φλέβες. Όλες εκβάλλουν στους φλεβώδεις κόλπους της σκληρής μήνιγγας. Το φλεβικό σύστημα του εγκεφάλου αποτελείται από δύο δίκτυα, το επιπολής και το εν τω βάθει και απαρτίζεται από τις εγκεφαλικές φλέβες (οι δύο έσω εγκεφαλικές φλέβες ενώνονται για να σχηματίσουν τη μεγάλη φλέβα του Γαληνού, που ενώνεται με τον κάτω οβελιαίο κόλπο για να σχηματίσουν τον ευθύ κόλπο), τους κόλπους της σκληρής μήνιγγας και τις εξωκρανιακές φλέβες που απάγουν το αίμα των κόλπων. Η σημαντικότερη εξωκρανιακή φλέβα, που εξυπηρετεί την φλεβική αποχέτευση από τον εγκέφαλο, είναι η έσω σφαγιτίδα φλέβα. Στην πλειονότητα των ασθενών η θρόμβωση αναπτύσσεται ταυτόχρονα και στα κολποειδή και στις φλέβες [γι' αυτό και ο όρος Cerebral Sinus-Venous Thrombosis, (CSVT)].

Η CSVT αποτελεί σπάνια νόσο (υπεύθυνη για <1% των εγκεφαλικών επεισοδίων), που αφορά κυρίως νέους ενήλικες και παιδιά και κυρίως γυναίκες (σε ποσοστό 75%).<sup>5</sup> Λόγω της ανάπτυξης και χρήσης νέων μη επεμβατικών τεχνικών όπως η CT, η MRI, η MRI αγγειογραφία και η CT αγγειογραφία, δίνεται η δυνατότητα ανίχνευσης και υποκλινικών μορφών της νόσου. Η ετήσια επίπτωση της νόσου κυμαίνεται σε 3-4 περιπτώσεις/δύο εκατομμύρια ενηλίκων και στα νεογνά σε 7 περιπτώσεις / εκατομμύριο. Η θνητότητα της νόσου κυμαίνεται από

8-14%. Το 80% των ασθενών που επιβιώνουν, αναρρώνουν πλήρως ή παρουσιάζουν μόνο ένα ήπιο λειτουργικό ή γνωστικό έλλειμμα, ενώ η πιθανότητα υποτροπής είναι μικρή (2,8%). Η παρεμπόδιση της κυκλοφορίας αίματος στις εγκεφαλικές φλέβες προκαλεί εγκεφαλικό οίδημα και φλεβικό έμφρακτο, ενώ η απόφραξη των φλεβικών κολποειδών προκαλεί ενδοκράνια υπέρταση. Το εύρος των κλινικών εκδηλώσεων είναι μεγάλο και η πορεία της νόσου ποικίλλει, αλλά η διάγνωση μπορεί να καθυστερήσει λόγω της βραδύτητας έναρξης των συμπτωμάτων που μπορεί να διαρκέσει από δύο μέρες έως και ένα μήνα στο 50-80% των ασθενών. Οι κύριες εκδηλώσεις λόγω αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης είναι η κεφαλαλγία (στο 90% των ασθενών) και το οίδημα οπτικής θηλής (στο 30% των ασθενών), που μπορεί να συνοδεύεται από απώλεια της όρασης και διπλωπία σε περίπτωση πίεσης του 6<sup>ου</sup> κρανιακού νεύρου. Σημαντικό εύρημα αποτελούν οι επιληπτικές κρίσεις, εστιακές ή γενικευμένες (στο 40% των ασθενών), οι εστιακές νευρολογικές εκδηλώσεις, καθώς και οι μεταβολές του επιπέδου συνείδησης. Συμπτώματα όπως δυσαρθρία και αφασία εκπομπής είναι εξαιρετικά σπάνια. Τα συμπτώματα μπορεί να ομοιάζουν με αυτά του αρτηριακού εγκεφαλικού, αλλά έχουν βραδύτερη ανάπτυξη και τάση διακύμανσης, ενώ η παρουσία ενδοκρανιακής υπέρτασης και επιληπτικών κρίσεων αποτελούν σημαντικές διαφορές. Η πρόγνωση της νόσου είναι καλή, αλλά έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις θανάτου λόγω εγκεφαλικού εγχολεασμού. Η εισβολή της νόσου με κώμα, θρόμβωση του εν τω βάθει εγκεφαλικού φλεβικού δικτύου, λοίμωξη ΚΝΣ, κακοήθεια ή ενδοκρανιακή αιμορραγία συσχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση.<sup>3,4,23,55</sup>

Η αιτιολογία της νόσου είναι πολλές φορές πολυπαράγοντική (οπότε η παρουσία μιας συνθήκης δεν αποκλείει και τη συνύπαρξη άλλων), ενώ σε ένα ποσοστό περίπου 20% δεν ανευρίσκεται αίτιο. Στα παιδιά και τα νεογέννητα οι κύριοι παράγοντες κινδύνου αφορούν επιπλοκές κύησης ή περιγεννητικές (24% των περιπτώσεων), αφυδάτωση (25%), εγκεφαλικές λοιμώξεις (18%) και θρομβοφιλία (32%).<sup>56,57</sup> Στους ενήλικες στα αίτια αναφέρονται τραύματα, νεοπλάσματα εγκεφάλου ή άλλων θέσεων, εγκεφαλικές ή μη λοιμώξεις, συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα ή αρτηριακά έμφρακτα. Η επίπτωση θρομβοφιλικών αιτιών στην CSVT έχει μελετηθεί κυρίως σε νέες γυναίκες και έχει βρεθεί συσχέτιση ανάμεσα στην CSVT και πολλές κληρονομικές και επίκτητες θρομβοφιλικές διαταραχές, όπως η έλλειψη φυσικών ανασταλτών, η ύπαρξη γονιδιακών μεταλλάξεων για τον FV Leiden και την προθρομβίνη G20210A, η ύπαρξη ΑΦΑ και η υπερομοκυστεϊναιμία. Από τα δεδομένα δυο μεγάλων μελετών προκύπτει ότι η παρουσία μετάλλαξης FVL αυξάνει 5 φορές τον κίνδυνο εμφάνισης CSVT, η μετάλλαξη G20210A του γονιδίου της προθρομβίνης 10 φορές

και η ήπια έως μέτρια υπερομοκυστεϊναιμία 4 φορές.<sup>58,59</sup> Ο κίνδυνος αυτός εκτιμάται ότι αυξάνεται στις γυναίκες που λαμβάνουν από του στόματος αντισυλληπτικά, γεγονός που υποδεικνύει τη συνεργική δράση αυτού του επίκτητου παράγοντα και της θρομβοφιλίας, ενώ εξηγεί και την αυξημένη επίπτωση της νόσου στο γυναικείο φύλο. Από τις μελέτες για τη συσχέτιση με την ανεπάρκεια των φυσικών ανασταλτών της πήξης δεν εξάγονται ασφαλή συμπεράσματα λόγω του μικρού αριθμού ασθενών που συμμετέχουν στη μελέτη, ενώ σημειώνεται η πιθανή συσχέτιση με την παρουσία ΑΦΑ αντισωμάτων (έναντι καρδιολιπίνης). Στις γυναίκες παράγων κινδύνου θεωρείται η κύηση και η περίοδος της λοχείας (κυρίως στις υποανάπτυκτες χώρες με ποσοστό 31%). Υπάρχουν αναφορές και για άλλους θρομβοφιλικούς παράγοντες (συσχέτιση με αυξημένα επίπεδα παράγοντα VIII και παράγοντα von Willebrand και μειωμένα επίπεδα Z πρωτεΐνης), αλλά ο ρόλος τους δεν έχει ξεκαθαρισθεί.<sup>60-62</sup>

Επίσης, αναφέρονται περιστατικά με CSVT ως πρώτη εκδήλωση MPN (4%) ή υποκείμενου ασυμπτωματικού MPN με ανίχνευση μετάλλαξης JAK2V617. Παρότι τα δεδομένα δεν είναι σαφή λόγω έλλειψης μελετών, ο έλεγχος για τη μετάλλαξη συστήνεται σε αυτή την ομάδα ασθενών, ενώ σε ασθενείς με γνωστό MPN έχει αναφερθεί CSVT σε ποσοστό 1%.<sup>63,64</sup> Άλλα αίτια αποτελούν: η μετεγχειρητική περίοδος, τα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, οι συστηματικές λοιμώξεις, η λευχαιμία (με τη θεραπευτική χρήση L-ασπαραγινάσης ή άλλα φάρμακα), η PNH και τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου. Έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία και μεμονωμένα, εξαιρετικά σπάνια αίτια ανάπτυξης CSVT.<sup>65</sup>

## Θρόμβωση έσω σφαγιτίδας φλέβας [Internal Jugular Vein Thrombosis, (IJVT)]

Η έσω σφαγιτίδα φλέβα, όπου αθροίζεται το αίμα από τις σύστοιχες φλέβες της κεφαλής και του τραχήλου, πορεύεται στον τράχηλο και ενώνεται με τη σύστοιχη υποκλείδια φλέβα για να σχηματίσουν την σύστοιχη ανώνυμη φλέβα. Η θρόμβωση της έσω σφαγιτίδας περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1936 από τον Lemierre από τον οποίο πήρε και το όνομά του.<sup>34,66</sup> Αποτελεί σπάνια και σοβαρή επιπλοκή λοίμωξης του ανωτέρου αναπνευστικού. Αφορά κυρίως νεαρούς ενήλικες σε καλή γενική κατάσταση μετά από επεισόδιο φαρυγγοαμυγδαλίτιδας ή άλλης λοίμωξης της κοιλότητας του στόματος. Η επέκταση της λοίμωξης κατά συνέχεια ιστού προσβάλλει την έσω σφαγιτίδα φλέβα, με αποτέλεσμα θρομβοφλεβίτιδα με σαφή σημεία φλεγμονής και λοίμωξης. Τα κύρια σημεία και συμπτώματα σχετίζονται με το πρόσφατο ιστορικό λοίμωξης στοματικής κοιλότητας και αποτελούν άλγος και ευαισθησία στην πλάγια τραχηλική χώρα, τοπικό οίδημα, σκληρία, δυσφαγία, κακουχία και πυρετό.

Η σηπτική θρομβοφλεβίτιδα επιπλέκεται από πολλαπλά εμβολικά αποστήματα στους πνεύμονες και στις αρθρώσεις. Συνήθως η πάθηση είναι μονόπλευρη. Αναφέρονται επιπλοκές από το νευρικό σύστημα, τους νεφρούς, τους οφθαλμούς και την καρδιά. Ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας που απομονώνεται στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι το *Fusobacterium necrophorum* (81,7% των περιπτώσεων) που αποτελεί στέλεχος της φυσιολογικής χλωρίδας του στόματος (Gram-αρνητικό αναερόβιο). Το σύνδρομο προκαλείται και από άλλους μικροοργανισμούς, όπως είδη *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* κ.λπ.<sup>5</sup> Η πάθηση αυτή έχει παρατηρηθεί και μετά από λοιμώδη μονοπυρήνωση. Στο 10% των περιπτώσεων μπορεί να έχει πολυμικροβιακή αιτιολογία, ενώ στο 12,8% των περιπτώσεων οι καλλιέργειες του αίματος είναι αρνητικές. Η συχνότητα της νόσου κυμαίνεται από 0,6-2,3/εκατομμύριο πληθυσμού και είναι πιο συχνή στους άνδρες. Η διάγνωση πρέπει να είναι άμεση και να βασίζεται στην κλινική υποψία και τα αντικειμενικά ευρήματα.

Η ΙJVΤ επέρχεται και χωρίς λοίμωξη. Κύρια αίτια αποτελούν η χρήση καθετήρων, η υποκείμενη νεοπλασία και η θρομβοφιλία (αναφορές μεμονωμένων περιστατικών με μειωμένη PS και μετάλλαξη FV Leiden) και σε γυναίκες η χρήση αντισυλληπτικών.<sup>67</sup> Μερικές φορές μπορεί να συνυπάρχει και ΚΘ και επίκτητη θρομβοφιλία.<sup>68</sup> Με την έγκαιρη διάγνωση, την άμεση και επιθετική αντιμικροβιακή αγωγή, η έκβαση του συνδρόμου είναι καλή στην πλειονότητα των περιπτώσεων.<sup>69</sup>

### **Θρόμβωση βραχιονοκεφαλικής (ανωνύμου) φλέβας [Thrombosis of Brachiocephalic (innominate) Vein, (BCV)]**

Η υποκλείδια φλέβα μαζί με την έσω σφαγίτιδα φλέβα σχηματίζουν την ανώνυμο φλέβα. (Η αριστερά έχει μήκος 6 εκ. και η δεξιά 3,5 εκ.). Στο σημείο συμβολής της αριστερής έσω σφαγίτιδας με την αριστερή υποκλείδια φλέβα που ονομάζεται αριστερή φλεβώδης γωνία, εκβάλλει ο μείζων θωρακικός πόρος. Η ανωτάτη μεσοπλευρία και η έσω μαστική φλέβα εκβάλλουν στη σύστοιχο ανώνυμη φλέβα. Η συμβολή των δύο ανωνύμων φλεβών σχηματίζει την άνω κοίλη φλέβα που εκβάλλει στο άνω τοίχωμα του δεξιού κόλπου της καρδιάς.

Η μεμονωμένη θρόμβωση της BVC είναι σπάνια, επισυμβαίνει κυρίως στην αριστερά ανώνυμο φλέβα και έχει περιγραφεί σε ασθενείς με νεοπλασία, μόνιμους καθετήρες, υπερβολική άσκηση (κυρίως σε αθλητές τριάθλου), δυσπλασίες θωρακικού τοιχώματος και πνευμονική ίνωση.<sup>34,70</sup> Συνήθη συμπτώματα και σημεία της BCVT, αποτελούν το άλγος υποκλείδιου χώρας και άνω ημιμορίου του θώρακα, η μονόπλευρη διάταση σφαγίτιδας, το οίδημα κεφαλής, τραχήλου και άνω άκρου. Η μακροχρόνια

BCVT, μπορεί να συνοδεύεται και από χυλοθώρακα, και μερικές φορές από οίδηματώδες και ευαίσθητο σύστοιχο μαστό.<sup>71</sup> Το τελευταίο σημείο βοηθάει στη διαφορική διάγνωση της νόσου, γιατί δεν επισυμβαίνει σε περίπτωση θρόμβωσης της υποκλείδιου ή μασχαλιαίας φλέβας. Η διάγνωση τίθεται με τη βοήθεια CT και MRI αγγειογραφίας και ενίοτε φλεβογραφίας.

### **Εν τω βάθει θρόμβωση των άνω άκρων [Upper-Extremity Deep Vein Thrombosis, (UEDVT)]**

Η UEDVT περιλαμβάνει θρόμβωση σε υποκλείδια, μασχαλιαία ή βραχιόνιο φλέβα και αφορά το 10% όλων των ΕΒΦΘ.<sup>3,72</sup> Η ετήσια επίπτωση της ανέρχεται σε 16 περιπτώσεις/100000 πληθυσμού. Η UEDVT αναφέρεται ως πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής. Η πρωτοπαθής UEDVT (20-30%) μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή να συνδυάζεται με το σύνδρομο θωρακικής εξόδου [thoracic outlet syndrome, (TOS)] ή να επέρχεται μετά από υπερβολική προσπάθεια (Paget-Schroetter σύνδρομο). Το σύνδρομο θωρακικής εξόδου οφείλεται στην πίεση των αγγείων (υποκλείδιος αρτηρία και φλέβα) και των νευρών (κλάδοι του βραχιονίου πλέγματος) του άνω άκρου στην περιοχή του τραχήλου, από παραλλαγές των ανατομικών μορφών της περιοχής (π.χ. υπεράρθρη μαυενική πλευρά, ή κάταγμα κλείδας ή υπερτροφία μυών περιοχής) ή από όγκους που αναπτύσσονται στην περιοχή. Το σύνδρομο Paget-Schroetter ή σύνδρομο προσπαθείας παρατηρείται μετά από επίπονη και επαναλαμβανόμενη δραστηριότητα του άνω άκρου ή έντονη απαγωγή του βραχίονα. Συνήθως εμφανίζεται σε άτομα με έντονη αθλητική δραστηριότητα και σε άτομα που οι συνθήκες εργασίας απαιτούν τη χρήση του χεριού σε επίπεδο υψηλότερο του ώμου. Οι χρήστες ηλεκτρονικών υπολογιστών, οι μουσικοί και οι οδοντίατροι εμφανίζουν το σύνδρομο με μεγάλη συχνότητα. Στα δευτεροπαθή αίτια αναφέρονται: η είσοδος μόνιμου φλεβοκαθετήρα (κυρίως μεγάλης διαμέτρου) ή η τοποθέτηση βηματοδότη καθώς και κακοήθη νοσήματα (στο ένα τρίτο των περιπτώσεων) που αναπτύσσονται στην περιοχή. Πάνω από το ένα τέταρτο των ασθενών με αρχική διάγνωση ιδιοπαθούς UEDVT στη συνέχεια διαγιγνώσκονται να πάσχουν από καρκίνο (καρκίνο πνεύμονα/γαστρεντερικού ή λέμφωμα). Επίσης, οι χειρουργικές επεμβάσεις άνω άκρου και η ακινητοποίηση με γύψο συσχετίζονται με 13 φορές και 7 φορές αυξημένο κίνδυνο UEDVT αντιστοίχως.<sup>73-75</sup> Η ΚΘ έχει συσχετισθεί με UEDVT. Η έλλειψη φυσικών ανασταλτών και η μετάλλαξη γονιδίου προθρομβίνης G20210A συσχετίζονται με x5 φορές αυξημένο κίνδυνο UEDVT και η μετάλλαξη FVL με x6 φορές αυξημένο κίνδυνο.<sup>4,76</sup> Η χρήση από του στόματος

αντισυλληπτικών αυξάνει πολλαπλασιαστικά τον κίνδυνο ανάπτυξης UEDVT. Δεν βρέθηκε συσχέτιση με την υπερομοκυστεϊναιμία. Η παρουσία των ΑΦΑ ποικίλλει από 8-31%. Αναφέρεται επίσης μια αξιοπερίεργη αυξημένη επίπτωση UEDVT σε γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση και αναπτύσσουν σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών.<sup>77</sup> Τα συμπτώματα εκδηλώνονται με οίδημα, δυσφορία, άλγος και ερυθρότητα του μέλους και σπανιότερα με πυρετό. Στις παραμελημένες περιπτώσεις παρατηρείται μεγάλο οίδημα του σκέλους, κύανωση, φυσαλίδες και εκτεταμένες νεκρώσεις του δέρματος. Η διάγνωση τίθεται με υπερηχογράφημα ή φλεβογραφία, ενώ η πιθανότητα υποτροπής υπολογίζεται στο 2% στην πενταετία.<sup>5</sup>

## Επίλογος

Δεδομένης της πολυπλοκότητας του φλεβικού δικτύου και των ανατομικών παραλλαγών του, δυναμικά οποιαδήποτε θέση μπορεί να αποτελεί και θέση ανάπτυξης θρόμβωσης. Οι θρομβώσεις σε ασυνήθεις θέσεις αποτελούν πρόκληση για τον κλινικό ιατρό, δεδομένης της ετερογένειας των κλινικών συμπτωμάτων και της ιδιόμορφης παθοφυσιολογίας τους. Ο ρόλος της κληρονομικής και επίκτητης θρομβοφιλίας αποτελεί αντικείμενο συνεχούς επιστημονικής έρευνας και μελετών όπου νέα δεδομένα αναλύονται. Ο ιατρός οποιασδήποτε ειδικότητας καλείται να είναι σε εγρήγορση και να υποψιάζεται την πιθανή άτυπη εκδήλωση υποκείμενης φλεβικής θρόμβωσης σε ασυνήθεις θέσεις.

---

## Thrombophilia and venous thrombosis at unusual sites

by Styliani I. Kokori,<sup>1</sup> Elias S. Kyriakou,<sup>1</sup> Serena Valsami<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Transfusion Service and Laboratory Haematology, "Attikon" University Hospital, Athens, Greece,*

<sup>2</sup>*Transfusion Service and Laboratory Haematology, Areteio University Hospital, Athens, Greece*

**ABSTRACT:** Venous thrombosis at “unusual” sites constitutes a diagnostic issue with which various health care professionals confront with and it may even represent an incidental finding during the investigation of other clinical conditions of a patient. Splanchnic vein thrombosis is the commonest of these unusual sites and therefore is thoroughly investigated in this review. It may concern the hepatic veins (Budd Chiari Syndrome, BCS), the superior mesenteric and splenic veins which form the portal vein (Portal Vein Thrombosis, PVT) and the mesenteric veins (Mesenteric Vein Thrombosis, MVT), as different entities that may occasionally coexist. Other unusual locations of thrombosis regard the splenic vein, the azygous vein, the superior vena cava, the inferior vena cava, the renal vein, the iliac vein, the testicular vein, the umbilical vein, the ovarian vein and the dorsal penile vein. In addition, thrombosis at unusual sites involves the retinal vein, the cerebral veins, the internal jugular vein, the brachiocephalic (innominate) vein, and the upper-extremity deep veins. Considering the complicated venous web and the anatomic variations, potentially any site may be involved in a thrombotic process. The aetiology of these thromboses is often multifactorial and the diagnostic approach of the underlying thrombotic risk factor is a common procedure. However, differences related to the particularity of the venous web of each different organ should be taken under consideration. The underlying causes may be local or systemic and may be related to inherited or acquired thrombophilic conditions. Accordingly, all patients with unexplained venous thrombosis at unusual sites should be investigated, depending on the case, for all currently established thrombotic risk factors.

---

## Βιβλιογραφία

- De Stefano V, Martinelli I. Abdominal thromboses of splanchnic, renal and ovarian veins. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2012; 25:253-264.
- Leebeek FW, Smalberg JH, Janssen HL. Prothrombotic disorders in abdominal vein thrombosis. *Neth J Med.* 2012; 70:400-405.
- Lussana F, Dentali F, Ageno W, Kamphuisen PW. Venous thrombosis at unusual sites and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2007; 33:582-587.
- Martinelli I, Franchini M, Mannucci PM. How I treat rare venous thromboses. *Blood.* 2008; 112:4818-4823.
- Tait C, Baglin T, Watson H, et al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol.* 2012; 159:28-38.
- Martinelli I. Unusual forms of venous thrombosis and thrombophilia. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002; 32:343-345.
- Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology.* 2010; 51:210-218.

8. Singal AK, Kamath PS, Tefferi A. Mesenteric venous thrombosis. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88:285-294.
9. Ageno W, Squizzato A, Togna A, et al. Incidental diagnosis of a deep vein thrombosis in consecutive patients undergoing a computed tomography scan of the abdomen: a retrospective cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2012; 10:158-160.
10. Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med.* 2009; 151:167-175.
11. Riva N, Donadini MP, Dentali F, Squizzato A, Ageno W. Clinical approach to splanchnic vein thrombosis: risk factors and treatment. *Thromb Res.* 2012; 130(Suppl 1):S1-3.
12. De Stefano V, Martinelli I. Splanchnic vein thrombosis: clinical presentation, risk factors and treatment. *Intern Emerg Med.* 2010; 5:487-494.
13. Qi X, De Stefano V, Wang J, et al. Prevalence of inherited antithrombin, protein C, and protein S deficiencies in portal vein system thrombosis and Budd-Chiari syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28:432-442.
14. Qi X, Ren W, De Stefano V, Fan D. Associations of Coagulation Factor V Leiden and Prothrombin G20210A Mutations With Budd-Chiari Syndrome and Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Published Online: April 30, 2014.
15. Qi X, Yang Z, De Stefano V, Fan D. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene mutation and hyperhomocysteinemia in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Hepatol Res.* 2014; 28:12348.
16. Martinelli I, Primignani M, Aghemo A, et al. High levels of factor VIII and risk of extra-hepatic portal vein obstruction. *J Hepatol.* 2009; 50:916-922.
17. Hoekstra J, Guimaraes AH, Leebeek FW, et al. Impaired fibrinolysis as a risk factor for Budd-Chiari syndrome. *Blood.* 2010; 115:388-395
18. de Bruijne EL, Darwish Murad S, de Maat MP, et al. Genetic variation in thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) is associated with the risk of splanchnic vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2007; 97:181-185.
19. Doggen CJ, Smith NL, Lemaitre RN, Heckbert SR, Rosendaal FR, Psaty BM. Serum lipid levels and the risk of venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24:1970-1975.
20. Valsami S, Ruf W, Leikauf MS, Madon J, Kaech A, Asmis LM. Immunomodulatory drugs increase endothelial tissue factor expression in vitro. *Thromb Res.* 2011; 127:264-271.
21. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, Kiladjian JJ, Janssen HL, Leebeek FW. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood.* 2012; 120:4921-4928.
22. Dentali F, Squizzato A, Brivio L, et al. JAK2V617F mutation for the early diagnosis of Ph- myeloproliferative neoplasms in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Blood.* 2009; 113:5617-5623.
23. Riva N, Dentali F, Donadini MP, Squizzato A, Ageno W. Risk of recurrence of unusual site venous thromboembolism. *Hamostaseologie.* 2013; 33:225-231.
24. Kouroupi E, Kiladjian JJ, Chomienne C, et al. The JAK2 46/1 haplotype in splanchnic vein thrombosis. *Blood.* 2011; 117:5777-5778.
25. Smalberg JH, Koehler E, Darwish Murad S, et al. The JAK2 46/1 haplotype in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis. *Blood.* 2011; 117:3968-3973.
26. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica.* 2014; 99:922-929.
27. Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogne JM, Chatelain C. The central role of extracellular vesicles in the mechanisms of thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a review. *J Extracell Vesicles.* 2014; 3.(doi):10.3402.
28. Ageno W, Dentali F, De Stefano V, et al. Clonal populations of hematopoietic cells with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria phenotype in patients with splanchnic vein thrombosis. *Thrombosis Research.* 2014; 133:1052-1055.
29. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2013; 121:4985-4996.
30. Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology.* 2000; 31:587-591.
31. Hoekstra J, Janssen HL. Vascular liver disorders (II): portal vein thrombosis. *Neth J Med.* 2009; 67:46-53.
32. Romualdi E, Ageno W. Venous thrombosis at unusual site in women. *Thromb Res.* 2011; 127(Suppl 3):S86-88.
33. Thatipelli MR, McBane RD, Hodge DO, Wysokinski WE. Survival and recurrence in patients with splanchnic vein thromboses. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010; 8:200-205.
34. Girolami A, Treleani M, Bonamigo E, Tasinato V, Girolami B. Venous thrombosis in rare or unusual sites: a diagnostic challenge. *Semin Thromb Hemost.* 2014; 40:81-87.
35. Moise MA, Hadro N, El-Arousy H, Alvarez-Tostado JA. The azygos system as a rare alternative for chronic indwelling catheters placement. *J Vasc Surg.* 2009; 50:655-658.
36. Rice TW, Rodriguez RM, Light RW. The superior vena cava syndrome: clinical characteristics and evolving etiology. *Medicine (Baltimore).* 2006; 85:37-42.
37. Rizvi AZ, Kalra M, Bjarnason H, Bower TC, Schleck C, Gloviczki P. Benign superior vena cava syndrome: stenting is now the first line of treatment. *J Vasc Surg.* 2008; 47:372-380.
38. Linnemann B, Schmidt H, Schindewolf M, et al. Etiology and VTE risk factor distribution in patients with inferior vena cava thrombosis. *Thromb Res.* 2008; 123:72-78.
39. Mzayen K, Al-Said J, Nayak-Rao S, Catacutan MT, Kamel O. Unusual presentation of renal vein thrombosis with pulmonary artery embolism. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013; 24:566-570.
40. Wysokinski WE, Gosk-Bierska I, Greene EL, Grill D, Wiste H, McBane RD, 2nd. Clinical characteristics and long-term follow-up of patients with renal vein thrombosis. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51:224-232.
41. Cinemre H, Bilir C, Akdemir N. Isolated renal vein thrombosis associated with MTHFR-1298 and PAI-1 4G gene mutations. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010; 16:708-710.

42. Cerquozzi S, Pineo GF, Wong JK, Valentine KA. Iliac vein compression syndrome in an active and healthy young female. *Case Rep Med*. 2012; 2012:786876.(doi):10.1155.
43. Diana A, Gaze H, Laubscher B, de Meuron G, Tschantz P. A case of pediatric Henoch-Schönlein purpura and thrombosis of spermatic veins. *Journal of Pediatric Surgery*. 2000; 35:1843.
44. Hashimoto L, Vibeto B. Spontaneous thrombosis of the pampiniform plexus. *Scand J Urol Nephrol*. 2006; 40:252-254.
45. Shinsaka H, Fujimoto N, Matsumoto T. A rare case of right varicocele testis caused by a renal cell carcinoma thrombus in the spermatic vein. *Int J Urol*. 2006; 13:844-845.
46. Castillo OA, Diaz M, Vitagliano GJ, Metrebian E. Pulmonary Thromboembolism Secondary to Left Spermatic Vein Thrombosis: A Case Report. *Urologia Internationalis*. 2008; 80:217-218.
47. Laroche JP, Galanaud J, Labau D, et al. Mondor's disease: what's new since 1939? *Thromb Res*. 2012; 130(Suppl 1):S56-58.
48. Schmidt BA, Schwarz T, Schellong SM. Spontaneous thrombosis of the deep dorsal penile vein in a patient with thrombophilia. *J Urol*. 2000; 164:1649.
49. Klima DA, Snyder TE. Postpartum ovarian vein thrombosis. *Obstet Gynecol*. 2008; 111(2 Pt 1):431-435.
50. Gharehbaghi MM, Nemati M, Hosseinpour SS, Taei R, Ghargharechi R. Umbilical vascular catheter associated portal vein thrombosis detected by ultrasound. *Indian J Pediatr*. 2011; 78:161-164.
51. Avagliano L, Marconi AM, Candiani M, Barbera A, Bulfamante G. Thrombosis of the umbilical vessels revisited. An observational study of 317 consecutive autopsies at a single institution. *Human pathology*. 2010; 41:971-979.
52. Williams S, Chan AK. Neonatal portal vein thrombosis: diagnosis and management. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011; 16:329-339.
53. Janssen MC, den Heijer M, Cruysberg JR, Wollersheim H, Bredie SJ. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost*. 2005; 93:1021-1026.
54. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol*. 1994; 117:429-441.
55. Dentali F, Poli D, Scoditti U, et al. Long-term outcomes of patients with cerebral vein thrombosis: a multicenter study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012; 10:1297-1302.
56. Martinelli I. Cerebral vein thrombosis. *Thromb Res*. 2013; 131 Suppl 1:S51-54.
57. Martinelli I, De Stefano V. Extra-abdominal venous thromboses at unusual sites. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012; 25:265-274.
58. Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, Cattaneo M, Mannucci PM. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood*. 2003; 102:1363-1366.
59. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med*. 1998; 338:1793-1797.
60. Bombeli T, Basic A, Fehr J. Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous systems. *American Journal of Hematology*. 2002; 70:126-132.
61. Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood*. 2006; 107:2766-2773.
62. Lichy C, Dong-Si T, Reuner K, et al. Risk of cerebral venous thrombosis and novel gene polymorphisms of the coagulation and fibrinolytic systems. *J Neurol*. 2006; 253:316-320.
63. Martinelli I, De Stefano V. Rare thromboses of cerebral, splanchnic and upper-extremity veins. A narrative review. *Thromb Haemost*. 2010; 103:1136-1144.
64. Passamonti SM, Biguzzi E, Cazzola M, et al. The JAK2 V617F mutation in patients with cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2012; 10:998-1003.
65. Khatri IA, AlKawi A, Ilyas A, Ilyas MS. Unusual causes of cerebral venous thrombosis. *J Pak Med Assoc*. 2006; 56:501-506.
66. Hoffman MA, Birge ND, Chatterjee A, et al. Lemierre-like syndrome: a series of unique cases. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010; 49:893-896.
67. Arya R, Shehata HA, Patel RK, et al. Internal jugular vein thrombosis after assisted conception therapy. *Br J Haematol*. 2001; 115:153-155.
68. Lakshminarayana PH, Woodske ME. A unique case of Lemierre syndrome associated with thrombophilia in an adult and the role of anticoagulation. *Case Rep Med*. 2010; 2010.(pii):982494.
69. Phua CK, Chadachan VM, Acharya R. Lemierre syndrome--should we anticoagulate? A case report and review of the literature. *Int J Angiol*. 2013; 22:137-142.
70. Allana AM, Teo LL, Chuah BY, Liu TC, Cheah WK. Effort thrombosis in a young triathlete: an unusual presentation of painless neck swelling secondary to right brachiocephalic vein thrombosis. *Singapore Med J*. 2011; 52:e37-39.
71. Thomas R, Christopher DJ, Roy A, et al. Chylothorax following innominate vein thrombosis--a rare complication of transvenous pacemaker implantation. *Respiration*. 2007; 74:338-340.
72. Engelberger RP, Kucher N. Management of deep vein thrombosis of the upper extremity. *Circulation*. 2012; 126:768-773.
73. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Old and new risk factors for upper extremity deep venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005; 3:2471-2478.
74. Grant JD, Stevens SM, Woller SC, et al. Diagnosis and management of upper extremity deep-vein thrombosis in adults. *Thromb Haemost*. 2012; 108:1097-1108.
75. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med*. 2011; 364:861-869.
76. Bauersachs RM, Manolopoulos K, Hoppe I, Arin MJ, Schleussner E. More on: the 'ART' behind the clot: solving the mystery. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007; 5:438-439.
77. Chan WS, Dixon ME. The "ART" of thromboembolism: A review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. *Thrombosis Research*. 2008; 121:713-726.