

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Φλεβικές θρομβώσεις σε ασυνήθεις θέσεις Η συμβολή του αιματολόγου

Οι φλεβικές θρομβώσεις σε ασυνήθεις θέσεις συνιστούν σπάνιες καταστάσεις, οι οποίες αποτελούν πρόκληση για τον κλινικό ιατρό για ποικίλους λόγους. Πρόκειται για νοσήματα με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, η διάγνωση των οποίων προϋποθέτει ισχυρό βαθμό κλινικής υποψίας. Επί πλέον, κάθε διαφορετική θέση θρόμβωσης εμφανίζει ξεχωριστά χαρακτηριστικά ως προς την επιδημιολογία, την αιτιοπαθογένεια, την κλινική εικόνα, τη θεραπευτική αντιμετώπιση και την πρόγνωση. Τέλος, η αναγνώριση κληρονομικής ή επίκτητης θρομβοφιλικής διάθεσης είναι ιδιαίτερα περίπλοκη διαδικασία που απαιτεί τη στενή συνεργασία των ιατρών των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων, περιλαμβανομένου και του αιματολόγου. Δεδομένης της πολυπλοκότητας του φλεβικού δικτύου και των ανατομικών παραλλαγών του, δυναμικά οποιαδήποτε θέση μπορεί να αποτελεί και θέση ανάπτυξης θρόμβωσης. Από τις καταστάσεις αυτές, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι σπλαγχνικές φλεβικές θρομβώσεις και ειδικότερα η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας και το σύνδρομο Budd-Chiari, η θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβών και των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου, η εν τω βάθει θρόμβωση των φλεβών των άνω άκρων και η θρόμβωση της κάτω κοίλης φλέβας. Στο κείμενο αναφέρονται επίσης η θρόμβωση της φλέβας του αμφιβληστροειδούς, η θρόμβωση της έσω σφαγιτίδας, της βραχιονοκεφαλικής και της άνω κοίλης φλέβας, η θρόμβωση της μεσεντερίου και της σπληνικής φλέβας, της λαγόνιας φλέβας, των νεφρικών φλεβών, καθώς και των ωοθηκικών, των σπερματικών και της ραχιαίας φλέβας του πέους, οι οποίες καλύπτουν το φάσμα των θρομβώσεων σε ασυνήθεις θέσεις.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2017, 34(6):771-789
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2017, 34(6):771-789

Α. Μπούχλα,^{1,2}
Ε. Γρουζή,^{2,3}
Η. Κυριάκου,⁴
Ε. Λαδά,⁴
Α. Τραυλού,^{2,5}
Β. Παππά,^{1,2}
Σ.Ι. Κοκόρη^{2,4}

¹Αιματολογική Μονάδα,
Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
«Αττικόν», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Αθήνα

²Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση-Αιμορραγία-Ιατρική των
Μεταγγίσεων», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Αθήνα

³Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας,
Γενικό Αντικαρκινικό-Ογκολογικό
Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας»,
Αθήνα

⁴Αιματολογικό Εργαστήριο και
Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
«Αττικόν», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Αθήνα

⁵Πρότυπο Εργαστήριο Θρομβώσεων-
Αιμορραγικών Διαθέσεων και Ρύθμισης
Αντιπηκτικής Αγωγής, Ιατρικό Κέντρο
Αθηνών, Κλινική Ψυχικού, Αθήνα

Venous thrombosis in unusual
sites: The hematological approach

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ασυνήθεις φλεβικές θρομβώσεις
Θρομβοφιλία
Σπλαγχνικές, εγκεφαλικές θρομβώσεις

Υποβλήθηκε 3.2.2017
Εγκρίθηκε 17.2.2017

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΝ) είναι ένα πο-

λυπαραγοντικό, σοβαρό και δυναμικά θανατηφόρο νόσημα. Οι συχνότερες εκδηλώσεις της είναι η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) των κάτω άκρων και η πνευμονική

εμβολή (ΠΕ). Η σφαιρική αντιμετώπιση της ΦΘΝ στοχεύει στην πρωτογενή πρόληψη, στην έγκαιρη διάγνωση, και στην αποτελεσματική θεραπεία κατά την οξεία φάση και κατά την περίοδο που ο κίνδυνος υποτροπής είναι αυξημένος. Σύμφωνα με τον κανόνα του Virchow, η θρόμβωση συμβαίνει όταν συντρέχουν τρεις αναγκαίες συνθήκες: βλάβη του τοιχώματος του αγγείου, διαταραχή της ροής και υπερπηκτικότητα του αίματος. Σήμερα ο όρος θρομβοφιλία χρησιμοποιείται γενικά, για την περιγραφή της αυξημένης τάσης για φλεβική θρομβοεμβολή ως συνέπεια εργαστηριακής διαταραχής, τις περισσότερες φορές στο σύστημα της πήξης. Ο ίδιος όρος, θρομβοφιλία, χρησιμοποιείται επίσης συχνά για ασθενείς που εμφανίζουν ασυνήθεις εκδηλώσεις της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου,¹ όπως π.χ. επανειλημμένα αυτόματα επεισόδια, θρόμβωση σε νεαρή ηλικία με βεβαρημένο οικογενειακό ιστορικό ή καθ' έξιν αποβολές, καταστάσεις οι οποίες αφορούν στον κύριο όγκο των περιστατικών που παραπέμπονται στο ιατρείο μελέτης θρομβοφιλίας.

Σπανιότερες καταστάσεις οι οποίες σχετίζονται με θρομβοφιλία αποτελούν οι φλεβικές θρομβώσεις σε ασυνήθεις θέσεις, που εμφανίζουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και η αντιμετώπισή τους παρουσιάζει σημαντικές διαφορές σε σχέση με αυτή της συνήθους ΦΘΝ.¹ Λόγω της έλλειψης καλά σχεδιασμένων μελετών, η αντιμετώπιση των φλεβικών θρομβώσεων σε ασυνήθεις θέσεις συχνά ακολουθεί την εμπειρία που υπάρχει στην αντιμετώπιση της ΕΒΦΘ των κάτω άκρων και της ΠΕ. Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφεται η επιδημιολογία, η κλινική εικόνα, η εργαστηριακή διάγνωση και η θεραπευτική προσέγγιση των εν λόγω καταστάσεων, με έμφαση στην εργαστηριακή διερεύνηση υποκείμενης θρομβοφιλίας, στοιχείο ιδιαίτερα σημαντικό για την αντιμετώπιση και την πρόγνωση των ασθενών αυτών. Σημειώνεται ότι στο κείμενο ακολουθείται το σύστημα τεκμηρίωσης Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Η σύσταση χαρακτηρίζεται ισχυρή (βαθμός I) έως ασθενής (βαθμός II), ενώ η ποιότητα των μελετών στις οποίες στηρίζεται η σύσταση κυμαίνεται από υψηλή (A), μέτρια (B) έως χαμηλή (C).²

2. ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΦΛΕΒΩΔΩΝ ΚΟΛΠΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ/ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ

Το σύστημα των εγκεφαλικών φλεβών και των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου έχει συνοπτικά ως εξής: Οι εν τω βάθει δομές του εγκεφάλου αποχετεύονται στις δύο μέσες εγκεφαλικές φλέβες, οι οποίες συνενώνονται και σχηματίζουν τη μεγάλη φλέβα του Γαληνού. Αυτή ενώνεται με τον κάτω οβελιαίο κόλπο και σχηματίζουν τον ευθύ κόλπο. Σε αυτόν εκβάλλει ο άνω οβελιαίος κόλπος.

Κατόπιν σχηματίζονται ο δεξιός και ο αριστερός πλάγιος κόλπος, που συνεχίζονται στους αντίστοιχους σιγμοειδείς κόλπους. Στους σιγμοειδείς κόλπους αποχετεύονται επίσης οι δύο σηραγγώδεις κόλποι. Τέλος, οι σιγμοειδείς κόλποι εκβάλλουν στις αντίστοιχες έσω σφαγιτιδες φλέβες, που αποτελούν τις σημαντικότερες εξωκρανιακές φλέβες οι οποίες εξυπηρετούν τη φλεβική αποχέτευση του εγκεφάλου.

Η θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου/εγκεφαλικών φλεβών (cerebral sinus venous thrombosis, CSVT) είναι σπάνιο αίτιο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) (<1% του συνόλου των ΑΕΕ) με επίπτωση 5 νέα περιστατικά ανά εκατομμύριο πληθυσμού ανά έτος.³ Η μεγαλύτερη καταγραφή ασθενών με CSVT, στη μελέτη International Study on Sinus and Cerebral Venous Thrombosis (ISCVT), περιελάμβανε 624 ενήλικες ασθενείς από 21 χώρες και 89 κέντρα, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για το χρονικό διάστημα 1998–2001.⁶ Το 78% των περιστατικών αφορούσε σε άτομα ηλικίας <50 ετών, με σαφή υπεροχή των γυναικών (75% των ασθενών). Όσον αφορά στην αιτιολογία της CSVT, σε ποσοστό 12% των περιπτώσεων δεν ανευρέθηκε κάποιος εκλυτικός παράγοντας, ενώ αντίθετα, σε ποσοστό 43% ανευρέθηκε >1 εκλυτικός παράγοντας. Αναλύοντας τα δεδομένα, διαπιστώθηκαν τα εξής κύρια αίτια CSVT: Λοίμωξη κεφαλής/τραχήλου/κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) στο 12% των περιπτώσεων, μηχανική παρέμβαση στο ΚΝΣ στο 4%, κακοήθεια ΚΝΣ στο 2%, συστηματικές φλεγμονώδεις νόσοι στο 5%. Κληρονομική θρομβοφιλία (ΚΘ) διαπιστώθηκε στο 22% των περιπτώσεων, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ) στο 6% και υπερομοκυστεϊναιμία στο 4,5%. Μυελοϋπερπλαστικό νόσημα (ΜΥΝ) (ιδιοπαθής πολυκυτταραιμία ή θρομβοκυττάρωση) διαπιστώθηκε στο 3%. Το 6% των περιπτώσεων CSVT σχετιζόταν με κύηση και το 14% με λοχεία. Το 55% σχετιζόταν με από του στόματος αντισυλληπτικά και το 4% με ορμονική θεραπεία υποκατάστασης. Ειδικότερα για την ΚΘ, ομάδα από το ίδιο ερευνητικό κέντρο έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος για CSVT σε ασθενείς με μετάλλαξη FV Leiden, με μετάλλαξη FII G20210A, με αυξημένα επίπεδα ομοκυστεϊνης ορού και με ανεπάρκεια ανασταλτών πήξης εκτιμάται στο 4,7x, 10,6x, 4,2x και 6x, αντίστοιχα.⁸ Η μελέτη των Martinelli et al στο *New England Journal of Medicine* του 1998 καταδεικνύει τον ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο CSVT σε γυναίκες φορείς της μετάλλαξης FII G20210A, οι οποίες λαμβάνουν αντισυλληπτικά.⁷ Πιθανή εξήγηση είναι ότι τόσο τα από του στόματος αντισυλληπτικά όσο και η μετάλλαξη FII G20210A έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της προθρομβίνης στο πλάσμα. Έλεγχος για ΚΘ μετά από επεισόδιο CSVT συστήνεται από τις American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA),³ ενώ αμφισβητείται από την BSH (British Society of Haematology).⁹

Παρόλο που το ΑΦΣ συνδέεται συχνά με νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις, φαίνεται ότι η CSVT αποτελεί σημαντικά σπανιότερη αγγειακή εκδήλωση του συνδρόμου σε σχέση με τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, μόνιμα ή παροδικά.¹⁰ Αναφορικά με τα ΜΥΝ, η αληθής πολυκυτταραιμία και η ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση θεωρούνται ασθενείς παράγοντες κινδύνου για CSVT. Σε μια μελέτη του 2014, 706 ασθενών με CSVT, η συχνότητα ΜΥΝ ήταν 3,7%, και η συσχέτισή τους θεωρήθηκε ασθενής από τους ερευνητές.¹¹ Σε μια μετα-ανάλυση 1.183 ασθενών με CSVT δεν αναδείχθηκε διαφορά στη συχνότητα της μετάλλαξης JAK2 V617F σε αυτή την ομάδα ασθενών σε σχέση με τα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου.¹² Η ανίχνευση της μετάλλαξης JAK2 χωρίς την παρουσία κλινικά έκδηλης νόσου δεν βρέθηκε να σχετίζεται με CSVT.¹³ Η παροξυντική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (PNH) είναι ένα ακόμη αίτιο CSVT. Η θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβών αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα εντόπιση θρόμβωσης σε ασθενείς με PNH (μετά τις σπλαγχνικές φλεβικές θρομβώσεις). Ωστόσο, περιγράφεται σε μικρές σειρές ασθενών.¹⁴

Το 40% των CSVT στα παιδιά επισυμβαίνουν στη νεογνική ηλικία. Κύριους παράγοντες κινδύνου αποτελούν οι επιπλοκές της κύησης και οι περιγεννητικές, καθώς και η αφυδάτωση, τα συστηματικά νοσήματα, οι λοιμώξεις και η κληρονομική θρομβοφιλία. Η αναιμία συνιστά παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση CSVT σε παιδιά, με μηχανισμούς που παραμένουν όμως άγνωστοι. Η πιο συχνή είναι η σιδηροπενική αναιμία σε συνδυασμό ενίοτε και με θρομβοκυττάρωση, αλλά υπάρχουν αναφορές περιστατικών με αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, σύνδρομο Evans, μείζονα β μεσογειακή αναιμία και δρεπανοκυτταρική αναιμία.¹⁵

Η θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβών ή των κόλπων μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη φλεβική αποχέτευση και αυξημένη φλεβική και τριχοειδική πίεση, με συνοδό τοπική ισχαιμία. Η προκαλούμενη ισχαιμία οδηγεί σε διαταραχή της μικροκυκλοφορίας, με αποτέλεσμα βλάβη της αντλίας Na⁺/K⁺ των κυττάρων και επακόλουθο κυτταροτοξικό οίδημα. Η αύξηση της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού προκαλεί αγγειακό οίδημα, ενώ η ρήξη του φλεβικού και του τριχοειδικού δικτύου έχει ως αποτέλεσμα ενδοκράνια αιμορραγία. Επί πλέον, η απόφραξη των φλεβωδών κόλπων οδηγεί σε ενδοκράνια υπέρταση λόγω αδυναμίας παροχέτευσης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού.

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 ενδέχεται να διαρκέσει από δύο ημέρες έως και έναν μήνα, σε ποσοστό 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 όρασης και διπλωπία σε περίπτωση πίεσης του βου κρανιακού νεύρου. Άλλες σημαντικές εκδηλώσεις αποτελούν οι επιληπτικές κρίσεις, εστιακές ή γενικευμένες (στο 40% των ασθενών), τα νευρολογικά ελλείμματα, καθώς και η εγκεφαλοπάθεια. Συμπτώματα, όπως δυσarthρία και αφασία εκπομπής, είναι εξαιρετικά σπάνια. Συνοπτικά, τα συμπτώματα μπορεί να ομοιάζουν με αυτά του αρτηριακού εγκεφαλικού επεισοδίου, αλλά έχουν βραδύτερη ανάπτυξη και μεγαλύτερο φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, ενώ η παρουσία ενδοκράνιας υπέρτασης και επιληπτικών κρίσεων αποτελούν σημαντικές διαφορές.⁴

Η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της CSVT είναι η μαγνητική τομογραφία με έγχυση σκιαγραφικού (MRI venography), όπου παρέχεται η δυνατότητα ανίχνευσης και υποκλινικών μορφών της νόσου. Εάν δεν είναι διαθέσιμη, μπορεί να διενεργηθεί αξονική τομογραφία με σκιαγραφικό, η οποία ως διαγνωστική εξέταση έχει χαμηλότερη ευαισθησία στην αρχική φάση της θρόμβωσης.

Η θνητότητα της νόσου είναι χαμηλή (περίπου 6%), με το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών να αναλαμβάνει πλήρως και μόνο ένα 10% να εμφανίζει μόνιμες νευρολογικές εκδηλώσεις μετά τους 12 μήνες παρακολούθησης. Η επανασηραγγοποίηση συμβαίνει μέσα στους 3 πρώτους μήνες και κατόπιν περιορίζεται. Η υποτροπή της νόσου είναι σπάνια (2,8%), αλλά οι ασθενείς με CSVT φαίνεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο ΕΒΦΘ και ΠΕ κατά το πρώτο έτος από το επεισόδιο.⁵ Σε περίπτωση εκτεταμένης εγκεφαλικής αιμορραγίας μπορεί να επέλθει εγκολεασμός, που αποτελεί και την κύρια αιτία θνητότητας στην οξεία φάση της νόσου.

Σχετικά με τη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με CSVT, το σκεπτικό για χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής είναι: (α) Ο περιορισμός της επέκτασης του θρόμβου, (β) η ευόδωση της επανασηραγγοποίησης του θρόμβου και (γ) η αποφυγή της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Διχογνωμία ως προς την αντιμετώπιση υπάρχει επί παρουσίας ενδοκρανιας αιμορραγίας, η οποία περιπλέκει τη θεραπεία. Να σημειωθεί ότι με εξαίρεση δύο προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες σχετικά με τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με CSVT, όλες οι υπόλοιπες είναι μελέτες παρατήρησης. Το όφελος είναι υπέρ της αντιπηκτικής αγωγής, χωρίς να παρατηρείται αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών.³ Ενδεικτικά, στη μελέτη ISCVT που προαναφέρθηκε, στο 83% των ασθενών χορηγήθηκε ηπαρίνη σε θεραπευτική δόση. Το 64% έλαβε ενδοφλεβίως κλασική ηπαρίνη και το 35% χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (XMBH). Σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι δεν έλαβαν θεραπεία, η ομάδα των ασθενών που έλαβε είχε καλύτερη πρόγνωση.⁶ Συμπερασματικά, ασθενείς

με CSVT χωρίς αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή πρέπει να λαμβάνουν είτε ενδοφλέβια ηπαρίνη, είτε ΧΜΒΗ στην οξεία φάση της θρόμβωσης (τουλάχιστον 7 ημέρες και οπωσδήποτε μέχρι να σταθεροποιηθεί η κατάσταση του ασθενούς) (2B). Συνυπάρχουσα ενδοκράνια αιμορραγία που σχετίζεται με τη CSVT δεν αποτελεί αντένδειξη για τη θεραπεία με ηπαρίνη στην οξεία φάση (1C).

Οι ασθενείς τίθενται κατόπιν σε θεραπεία με αντιβιταμίνες Κ (2C). Η βέλτιστη διάρκεια της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής δεν είναι γνωστή. Από του στόματος αντιβιταμίνες Κ (επιθυμητό International Normalized Ratio [INR] 2–3) μπορεί να χορηγηθούν για 3 μήνες, εάν η CSVT οφείλεται σε παροδικό παράγοντα κινδύνου, για 6–12 μήνες σε ασθενείς με ιδιοπαθή CSVT, καθώς και σε αυτούς με ήπια θρομβοφιλία, όπως η ετεροζυγωτία για τον παράγοντα FV Leiden και για τη μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης και τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα VIII (2C). Δεν συστήνεται η διακοπή τους στο τρίμηνο εάν δεν διαπιστωθεί επανασηραγγοποίηση του θρόμβου απεικονιστικά (2C). Επ' αόριστον χορήγηση της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής συστήνεται για τους ασθενείς με υποτροπιάζοντα επεισόδια CSVT, καθώς και για τους ασθενείς με σοβαρή θρομβοφιλία, όπως η ανεπάρκεια αντιθρομβίνης (AT), πρωτεΐνης C ή S, η ομοζυγωτία για τον παράγοντα FV Leiden και για τη μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ή σε συνδυασμό παραγόντων κινδύνου (2C).

Η θρομβολυτική θεραπεία πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς με εκτεταμένη CSVT η οποία είναι πιθανό να αποβεί μοιραία ή που δεν ανταποκρίνεται στην αρχική θεραπεία (2C). Σε σοβαρές περιπτώσεις επαπειλούμενου εγκελοεσμού μπορεί να απαιτηθεί κρανιοτομή. Γυναίκες που έχουν υποστεί CSVT κατά τη διάρκεια λήψης από του στόματος αντισυλληπτικών πρέπει να αναζητούν άλλη μέθοδο αντισύλληψης (1C). Προφυλακτική χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας ενδείκνυται σε γυναίκες με ιστορικό CSVT (2C).^{3,4,16}

3. ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΤΗΣ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ ΤΟΥ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

Η φλεβική αποχέτευση του αμφιβληστροειδούς πραγματοποιείται από τα τριχοειδή φλεβίδια του, τα οποία ενώνονται και σχηματίζουν την κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδούς. Η κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδούς εκβάλλει στον σηραγγώδη κόλπο απ' ευθείας ή αφού ενωθεί με την άνω οφθαλμική φλέβα. Έχουν αναφερθεί πολλές ανατομικές παραλλαγές του φλεβικού δικτύου του αμφιβληστροειδούς και δυναμικά σε οποιαδήποτε θέση του μπορεί να επισυμβεί θρόμβωση. Η εντόπιση και η έκταση

της θρόμβωσης μπορεί να καθορίσουν την κλινική εικόνα, που χαρακτηρίζεται από ποικιλία στη βαρύτητα της διαταραχής της όρασης. Η θρόμβωση της οφθαλμικής φλέβας αποτελεί τη συχνότερη αιτία τύφλωσης μετά τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.¹⁷ Η θρόμβωση της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς (retinal vein occlusion, RVO) εκδηλώνεται ως απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς (central retinal vein occlusion, CRVO), ως απόφραξη που προκαλεί ισχαιμία στο ήμισυ του αμφιβληστροειδούς (hemiretinal venous occlusion, HRVO) και ως απόφραξη κλάδου της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς (branch retinal vein occlusion, BRVO). Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από σκοτώματα έως και οξεία ανώδυνη τύφλωση, ανάλογα με την εντόπιση της βλάβης. Τα ευρήματα από την κλινική εξέταση και τη βυθοσκόπηση δεν προδικάζουν τον βαθμό ισχαιμίας του αμφιβληστροειδούς, ενώ μπορεί να ανευρίσκονται και σε άλλες παθήσεις του αμφιβληστροειδούς. Οι περιπτώσεις με συνοδό ισχαιμία εγκυμονούν τον κίνδυνο νεοαγγειογένεσης και ανάπτυξης γλαυκώματος. Οι συχνότερες αιτίες RVO είναι η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία και το γλαύκωμα.¹⁸ Επίσης, ως αίτια αναφέρονται το κάπνισμα, τα ΜΥΝ, οι παραπρωτεϊναιμίες και τα φλεγμονώδη νοσήματα, όπως η νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet, η αγγειίτιδα και η σαρκοειδωση.²²

Από ανασκόπηση πολλών μελετών προκύπτει ότι η σχέση της RVO με την ΚΘ είναι ασαφής, ενώ συσχετίζεται με το ΑΦΣ και την υπερομοκυστεϊναιμία,¹⁹ γι' αυτό και στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών συστήνεται η ανίχνευση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (ΑΦΑ) και η μέτρηση επιπέδων ομοκυστεϊνης ορού. Η επιλογή των ασθενών που θα ελεγχθούν για ΚΘ προϋποθέτει (α) ηλικία <50 ετών, με απουσία άλλων εκλυτικών παραγόντων ή (β) ταυτόχρονη εμφάνιση αμφοτερόπλευρης RVO ή (γ) θετικό ατομικό ή κληρονομικό αναμνηστικό θρόμβωσης.²⁰ Ο κίνδυνος επανεμφάνισης ομόπλευρης ή ετερόπλευρης θρόμβωσης σε ασθενείς με CRVO εντός του έτους υπολογίζεται στο 5%.²¹

Η αντιμετώπιση της νόσου συνίσταται σε φωτοπηξία με laser, εγχύσεις κορτικοστεροειδών και χορήγηση αντιαγγειογενετικών παραγόντων.²² Παρά το γεγονός ότι η παθοφυσιολογία της βλάβης είναι η υποκείμενη θρόμβωση, εν τούτοις δεν τυγχάνει της αξιολόγησης και της αντιμετώπισής της ως θρόμβωση και ο κύριος όγκος των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών στοχεύει θεραπευτικά στις επιπλοκές της, όπως είναι η νεοαγγειογένεση που μπορεί να οδηγήσει σε γλαύκωμα. Η τοπική θρομβόλυση στην οξεία φάση ίσως έχει ένδειξη σε επιλεγμένους ασθενείς, όπως αυτοί με πλήρη απώλεια της όρασης.²³ Υπάρχουν δεδομένα υπέρ της χορήγησης χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης (ΧΜΒΗ) στους εν λόγω ασθενείς για 1–6 μήνες

(2B).²⁴ Η μακροχρόνια χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής και το όφελός της στη μείωση της επανεμφάνισης RVO δεν έχουν μελετηθεί αρκετά. Μια ομάδα ειδικών συστήνει τη χρήση XMBH για χρονικό διάστημα 1–3 μηνών, εφόσον αυτή κρίνεται αναγκαία. Αντίθετα, η λήψη ασπιρίνης σε ασθενείς με RVO και συνοδούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο συστήνεται να συνεχίζεται διά βίου.²³

4. ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΤΩΝ ΦΛΕΒΩΝ ΤΩΝ ΑΝΩ ΑΚΡΩΝ

Στον όρο «εν τω βάθει θρόμβωση των φλεβών των άνω άκρων» (upper extremity deep vein thrombosis, UEDVT) περιλαμβάνονται οι θρομβώσεις της υποκλειδίου, της μαχαλιαίας ή της βραχιονίου φλέβας. Οι UEDVT αποτελούν το 10% των ΕΒΦΘ. Η ετήσια επίπτωση της UEDVT ανέρχεται σε 18 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα ανά έτος και χαρακτηρίζεται ως πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής ανάλογα με την υποκείμενη αιτία. Όπως φαίνεται από μελέτες, το 62% των περιπτώσεων οφείλεται σε τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα.²⁵ Άλλες αιτίες δευτεροπαθούς UEDVT είναι η τοποθέτηση βηματοδότη, οι χειρουργικές επεμβάσεις άνω άκρου, η ακινητοποίηση με γύψο, καθώς και κακοήθη νοσήματα (στο 1/3 των περιπτώσεων) που αναπτύσσονται στην περιοχή. Η πρωτοπαθής UEDVT μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή να συνδυάζεται με το σύνδρομο θωρακικής εξόδου, ή να επέρχεται μετά από υπερβολική προσπάθεια (σύνδρομο Paget-Schrötter). Το σύνδρομο θωρακικής εξόδου οφείλεται στην πίεση των αγγείων (υποκλειδίου αρτηρία και φλέβα) και των νεύρων (κλάδοι του βραχιονίου πλέγματος) του άνω άκρου στην περιοχή του τραχήλου από παραλλαγές των ανατομικών μορφών της περιοχής (π.χ. υπεράριθμη αυχενική πλευρά, κάταγμα κλείδας, υπερτροφία μυών περιοχής) ή από όγκους που αναπτύσσονται στην περιοχή. Το σύνδρομο Paget-Schrötter ή σύνδρομο προσπάθειας παρατηρείται μετά από επίπονη και επαναλαμβανόμενη δραστηριότητα του άνω άκρου, ή έντονη απαγωγή του βραχίονα. Συνήθως εμφανίζεται σε άτομα με έντονη αθλητική δραστηριότητα, σε χρήστες ηλεκτρονικών υπολογιστών, σε μουσικούς και σε οδοντιάτρους.²⁶ Στην ιδιοπαθή UEDVT υπάρχει 4 φορές αυξημένη συχνότητα εμφάνισης θρομβοφιλίας σε σχέση με την UEDVT που οφείλεται σε υπερβολική προσπάθεια, σύμφωνα με τους Héron et al.²⁷ Τα συμπτώματα της UEDVT περιλαμβάνουν πόνο στον αυχένα, στον ώμο ή στον βραχίονα, οίδημα άκρου ή προσώπου, παραισθησίες, κνησμό και ευαισθησία στην πορεία της φλέβας. Τα σημεία της UEDVT περιλαμβάνουν πυρετό, οίδημα, ψηλαφητή πορεία της φλέβας, κυάνωση του άκρου και επίφλεβο. Δεν αποκλείεται όμως να είναι τελείως ασυμπτωματική.²⁸ Στις επιπλοκές της περιλαμβάνονται η νευροπάθεια από βλάβη του βραχιονίου πλέγματος, η χρόνια φλεβική ανεπάρκεια,

η σηπτική θρομβοφλεβίτιδα, το σύνδρομο της άνω κοίλης φλέβας, η απόφραξη του θωρακικού πόρου και η φλεβική γάγγραινα.²⁹ Σε σχέση με τη συχνότερη ΕΒΦΘ των κάτω άκρων, η UEDVT φαίνεται να έχει μικρότερη συχνότητα υποτροπής ή πνευμονικής εμβολής. Επίσης, το μεταθρομβωτικό σύνδρομο είναι σπανιότερο στην UEDVT.³⁰

Η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της UEDVT είναι η φλεβογραφία με ακτινοσκοπική ουσία. Αρχικός έλεγχος διενεργείται στην καθημερινή πρακτική με υπερηχογράφημα Doppler, λόγω της μη επεμβατικής φύσης του, της διαθεσιμότητάς του και της ευαισθησίας των αποτελεσμάτων. Ο περιορισμός της μεθόδου έγκειται στη δυσκολία απεικόνισης του τμήματος της υποκλειδίου που διατρέχει την οπίσθια επιφάνεια της κλείδας. Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία με σκιαγραφικό συμβάλλουν επίσης στη διάγνωση.³¹

Στη μελέτη των Martinelli et al,³² 115 ασθενείς με πρωτοπαθή UEDVT συγκρίθηκαν με 797 υγιή άτομα (ομάδα ελέγχου) και βρέθηκε συσχέτιση της πρωτοπαθούς UEDVT με τη μετάλλαξη του FV Leiden (σχετικός κίνδυνος [OR]: 6,2), με τη μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης (OR: 5) και με την ανεπάρκεια των ανασταλτών της πήξης (αντιθρομβίνη, πρωτεΐνες C και S) (OR: 4,9). Η υπερομοκυστεϊναιμία και η χρήση των από του στόματος αντισυλληπτικών δεν φάνηκε να αυξάνουν τον κίνδυνο για UEDVT. Σε γυναίκες με μετάλλαξη του FV Leiden ή με μετάλλαξη FII G20210A που λάμβαναν από του στόματος αντισυλληπτικά, ο OR αυξήθηκε κατά 13,6 φορές.³² Έλεγχος για ΑΦΑ δεν έγινε στην εν λόγω μελέτη, αλλά απ' ό,τι φάνηκε σε μια άλλη μελέτη, σε 31 ασθενείς με πρωτοπαθή UEDVT, τα ανωτέρω αποτελούσαν τη συχνότερη υποκείμενη θρομβοφιλική διαταραχή.³³ Σε μια μεγάλη γερμανική μελέτη, σε σύνολο 155 διαδοχικών ασθενών με UEDVT (μελέτη MAISTHRO), η εμφάνιση UEDVT σε 75 ασθενείς δεν σχετιζόταν με κεντρικό καθετήρα. Αυτή η υποομάδα συγκρίθηκε με 296 αντίστοιχους ασθενείς με ΕΒΦΘ των κάτω άκρων και βρέθηκε ότι δεν υπήρχε διαφορά στην επίπτωση της ανεπάρκειας της πρωτεΐνης C, S και της AT, της μετάλλαξης του γονιδίου της προθρομβίνης, του αντιπηκτικού του λύκου και των αντισωμάτων έναντι καρδιολιπίνης στις δύο ομάδες πληθυσμού. Αντίθετα, υπήρχε μια τάση για μειωμένη συχνότητα της μετάλλαξης του γονιδίου του παράγοντα V Leiden, καθώς και σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα του παράγοντα VIII στους ασθενείς με UEDVT που δεν σχετιζόταν με καθετήρα σε σχέση με τους ασθενείς με ΕΒΦΘ των κάτω άκρων. Συνολικά, ένας τουλάχιστον παράγοντας θρομβοφιλίας ανευρέθηκε στο 40% των ασθενών με UEDVT χωρίς κεντρικό καθετήρα. Στους ασθενείς με ΕΒΦΘ των κάτω άκρων το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 55%.³⁴

Έχει περιγραφεί αυξημένη επίπτωση της UEDVT σε

γυναίκες κατά την προσπάθεια τεχνητής γονιμοποίησης με ή χωρίς σύνδρομο διέγερσης ωοθηκών, δίχως σαφή εξήγηση για το εν λόγω φαινόμενο.³⁵ Θεωρείται ότι η συγκεκριμένη εντόπιση της θρόμβωσης οφείλεται σε υψηλά επίπεδα οιστρογόνων στο περιτοναϊκό υγρό, το οποίο αποχετεύεται μέσω του λεμφικού συστήματος στην υποκλείδια και στη σφαγίτιδα φλέβα, με αποτέλεσμα αυξημένη τοπική ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης και σχηματισμό θρόμβου.³⁶

Όσον αφορά στη θεραπεία της πρωτοπαθούς UEDVT, σύμφωνα με τις βρετανικές οδηγίες,⁹ οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν αρχικά ηπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες και συνέχιση θεραπείας με βαρφαρίνη. Η ακριβής διάρκεια της θεραπείας με βαρφαρίνη δεν είναι γνωστή. Περίοδος χορήγησης 3–6 μηνών σχετίζεται με χαμηλό ποσοστό υποτροπής και ενδεχομένως αρκεί (1B). Οι αμερικανικές οδηγίες συστήνουν τη χορήγηση XMBH ή φονταπαρινόξης (fondaparinux) έναντι της κλασικής ηπαρίνης (2C) στην οξεία φάση της θρόμβωσης. Η αντιπηκτική αγωγή πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 3 μήνες (2B). Η τοπική θρομβόλυση με χρήση καθετήρα δεν φαίνεται να προσφέρει επί πλέον θεραπευτικό όφελος σε σχέση με την αποκλειστική χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής (2C).³⁷ Η αγγειοπλαστική, η τοποθέτηση stent και η χειρουργική επέμβαση (εκτομή της πρώτης πλευράς ή της κλείδας και ανακατασκευή της φλέβας) μπορεί να έχουν θεραπευτικό όφελος σε επιλεγμένους ασθενείς με θρόμβωση της υποκλείδιου φλέβας και σύνδρομο θωρακικής εξόδου.³⁸ Σε ασθενείς με UEDVT που σχετίζεται με κεντρικό φλεβικό καθετήρα, οι αμερικανικές οδηγίες συστήνουν τη διατήρηση του καθετήρα στη θέση του, εφόσον αυτός λειτουργεί (2C), με συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής για όσο διάστημα παραμένει ο καθετήρας (2C). Σε περίπτωση κατά την οποία ο καθετήρας δεν λειτουργεί, συστήνεται αφαίρεση του καθετήρα και τρίμηνη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής στη συνέχεια (1B). Η ίδια τακτική προτείνεται και για τους ασθενείς με υποκείμενη νεοπλασία (2C).³⁷

5. ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΤΗΣ ΕΣΩ ΣΦΑΓΙΤΙΔΑΣ ΦΛΕΒΑΣ

Η έσω σφαγίτιδα 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 τον σχηματισμό της σύστοιχης ανώνυμης φλέβας. Η θρόμβωση της έσω σφαγίτιδας φλέβας (internal jugular vein thrombosis, IJVT) απαντάται ως μέρος του συνδρόμου Lemierre, το οποίο χαρακτηρίζεται από ιστορικό πρόσφατης λοίμωξης του στοματοφάρυγγα, κλινικά και εργαστηριακά τεκμηριωμένη θρόμβωση της έσω σφαγίτιδας και απομόνωση αναερόβιων μικροβίων, κυρίως του *Fusobacterium*

necrophorum.³⁹ Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1936 από τον Lemierre, από τον οποίο έλαβε και το όνομά του. Αφορά κυρίως σε 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 σφαγίτιδα φλέβα, με αποτέλεσμα θρομβοφλεβίτιδα με σαφή σημεία φλεγμονής και λοίμωξης. Η σηπτική θρομβοφλεβίτιδα επιπλέκεται από πολλαπλά εμβολικά αποστήματα στους πνεύμονες και στις αρθρώσεις. 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 ανά εκατομμύριο πληθυσμού και είναι πιο συχνή στους άνδρες. Η διάγνωση πρέπει να είναι άμεση και να βασίζεται στην κλινική υποψία και στα αντικειμενικά ευρήματα. Για την αντιμετώπιση της λοίμωξης συνιστάται άμεση έναρξη αντιβιοτικής αγωγής. Η χορήγηση συνδυασμού πενικιλίνης και β λακταμάσης είναι συνήθως αποτελεσματική. Όσον αφορά στη θρόμβωση και λόγω της έλλειψης ειδικών μελετών, προτείνεται η ίδια αντιμετώπιση όπως για την UEDVT.⁹

Η IJVT επέρχεται και χωρίς λοίμωξη. Κύρια αίτια αποτελούν η χρήση καθετήρων και η υποκείμενη νεοπλασία. Έχουν αναφερθεί λιγότερες περιπτώσεις που οφείλονται εν μέρει ή εξ ολοκλήρου σε ΚΘ και, πιο συγκεκριμένα, σε μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden και ανεπάρκεια πρωτεΐνης S.⁴⁰ Φαίνεται επίσης ότι υπάρχει συσχέτιση της IJVT με το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών.⁴¹

6. ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΤΗΣ ΒΡΑΧΙΟΝΟΚΕΦΑΛΙΚΗΣ (ΑΝΩΝΥΜΟΥ) ΦΛΕΒΑΣ

Η ανώνυμη φλέβα είναι μια μεγάλου εύρους, αλλά βραχεία φλέβα, που σχηματίζεται από την ένωση της έσω σφαγίτιδας με την υποκλείδια φλέβα (η αριστερά έχει μήκος 6 cm και η δεξιά 3,5 cm). Στο σημείο συμβολής της αριστερής έσω σφαγίτιδας με την αριστερή υποκλείδια φλέβα, που ονομάζεται αριστερή φλεβώδης γωνία, εκβάλλει ο μείζων θωρακικός πόρος. Η συμβολή των δύο ανωνύμων φλεβών σχηματίζει την άνω κοίλη φλέβα που εκβάλλει στο άνω τοίχωμα του δεξιού κόλπου της καρδιάς. Η θρόμβωση της βραχιονοκεφαλικής (ανωνύμου) φλέβας (branchiocephalic vein thrombosis, BCVT) συνήθως αφορά στην αριστερή ανώνυμο φλέβα. Συνήθη συμπτώματα και σημεία είναι το θωρακικό άλγος, η διάταση της σύστοιχης σφαγίτιδας και το οίδημα του προσώπου, του τραχήλου και του άνω άκρου. Ένα σημαντικό σημείο που τη διαχωρίζει από τη θρόμβωση της μασχάλιαίας ή της υποκλείδιου φλέβας είναι το οίδημα του σύστοιχου μαστού, επειδή η έσω μαστική φλέβα εκβάλλει στη σύστοιχη βραχιονο-

κεφαλική φλέβα (branchiocephalic vein, BCV). Σε παραμελημένες περιπτώσεις μπορεί να συμβεί χυλοθώρακας γιατί ο μείζων θωρακικός πόρος καταλήγει στην αριστερή BCV. Η μεμονωμένη θρόμβωση της BCV είναι σπάνια, αλλά περιγράφεται σε ασθενείς με νεοπλασία, κεντρικό καθετήρα, έντονη άσκηση, σύνδρομο θωρακικής εξόδου και ινώδεις ταινίες.⁴²

7. ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΤΗΣ ΑΝΩ ΚΟΙΛΗΣ ΦΛΕΒΑΣ

Η απόφραξη της άνω κοίλης φλέβας μπορεί να προκληθεί από καλοήγη ή κακοήγη αίτια. Η κακοήθεια (κυρίως των πνευμόνων –συχνότερο το μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα–, των μαστών, οι όγκοι στο πρόσθιο ή στο μέσο μεσοθωράκιο και τα λεμφούπερπλαστικά νοσήματα) είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου και ευθύνεται για το 60% των περιπτώσεων. Καλοήθειες αιτίες αφορούν σε κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες ή σε ηλεκτρόδια βηματοδοτών.⁴³ Άλλες αιτίες είναι η ίνωση του μεσοθωρακίου, το ανεύρυσμα της αορτής, η σαρκοείδωση και οι λοιμώξεις. Ενώ παλαιότερα οι λοιμώξεις αποτελούσαν ένα σημαντικό αίτιο, η συχνότητά τους έχει μειωθεί δραματικά λόγω της χορήγησης αντιβιοτικών, με την εξαίρεση της σηπτικής θρομβοφλεβίτιδας της άνω κοίλης φλέβας που σχετίζεται με ενδοφλέβια χρήση ουσιών.⁴⁴ Επίσης, έχει περιγραφεί ως σπάνια επιπλοκή της νόσου Αδαμαντιάδη-Beçet.

Το σύνδρομο της άνω κοίλης φλέβας εκδηλώνεται κλινικά με κυάνωση, πληθωρική εμφάνιση, επίφλεβο και οίδημα των άκρων, της κεφαλής και του τραχήλου. Το οίδημα αποφράσσει τον λάρυγγα και τον φάρυγγα, προκαλώντας δύσπνοια, συριγμό, βήχα, βράγχος φωνής και δυσφαγία. Ακόμη πιο σοβαρή επιπλοκή είναι το εγκεφαλικό οίδημα, που προκαλεί κεφαλαλγία, σύγχυση και πιθανόν κώμα. Στην οξεία απόφραξη της άνω κοίλης φλέβας η καρδιακή παροχή μειώνεται προσωρινά, αλλά σε λίγες ώρες αρχίζει να αναπτύσσεται παράπλευρη κυκλοφορία και η φλεβική επιστροφή αποκαθίσταται.⁴⁵ Ως σοβαρή επιπλοκή της θρόμβωσης της άνω κοίλης φλέβας (superior vena cava thrombosis, SVCT) αναφέρεται η πνευμονική εμβολή.

Η αξονική τομογραφία είναι η πρώτη εξέταση που θέτει τη διάγνωση της SVCT. Όλοι οι ασθενείς με SVCT πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή ως επί ΕΒΦΘ προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος ΠΕ (1C). Σε ασθενείς με σοβαρά συμπτώματα εξ αιτίας καλοήθους SVCT, η αγγειοπλαστική και η τοποθέτηση stent στην άνω κοίλη φλέβα θεωρούνται πλέον η θεραπεία εκλογής (1B). Σε περιπτώσεις SVCT που οφείλεται σε νεόπλασμα, η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία (εφόσον έχει θέση) μπορεί να προκαλέσουν ύφεση των συμπτωμάτων. Εφόσον υπάρχουν μόνιμοι παράγοντες

κινδύνου, η αντιπηκτική αγωγή πρέπει να συνεχίζεται επ' αόριστον⁹ (2C).

8. ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΤΗΣ ΑΖΥΓΟΥ ΦΛΕΒΑΣ

Η άζυγος φλέβα τυπικά εκφύεται από το οπίσθιο τοίχωμα της κάτω κοίλης φλέβας, κάτω από το επίπεδο των νεφρικών φλεβών, αλλά μπορεί να σχηματίζεται και από τη συνένωση της δεξιάς υποπλευρίας φλέβας με την ανιούσα οσφυϊκή φλέβα. Στη συνέχεια πορεύεται κεφαλικά στην πρόσθια επιφάνεια και δεξιά των σπονδυλικών σωμάτων και εισέρχεται στον θώρακα μέσω του αορτικού τρήματος ή πίσω από το δεξιό σκέλος του ημιαφράγματος. Πορεύεται στο οπίσθιο μεσοθωράκιο συλλέγοντας αίμα από τα οπίσθια τοιχώματα του θώρακα και της κοιλιάς μέχρι το ύψος του τέταρτου θωρακικού σπονδύλου, όπου δημιουργεί τόξο πάνω από τη δεξιά πνευμονική πύλη για να εκβάλλει στην άνω κοίλη φλέβα.

Αντίστοιχα, στο αριστερό ημιμόριο υπάρχει η ημιάζυγος φλέβα και η επικουρική ημιάζυγος φλέβα. Το σύστημα των αζύγων φλεβών αναστομώνει την άνω με την κάτω κοίλη φλέβα και λειτουργεί ως παράπλευρο δίκτυο φλεβικής αποχέτευσης σε περίπτωση απόφραξης μίας εκ των δύο. Η θρόμβωση της αζύγου φλέβας (azygos vein thrombosis, AVT) είναι πολύ σπάνια αλλά αναφέρεται στη βιβλιογραφία.⁴² Μπορεί να οφείλεται στην τοποθέτηση φλεβικών καθετήρων, σε νεοπλάσματα της περιοχής ή σε ανατομικές παραλλαγές.⁴⁶ Η κλινική εικόνα είναι ασαφής και μπορεί να επιπλακεί με πνευμονική εμβολή. Αναφέρονται άτυπα κοιλιακά άλγη και κωλικοί. Η CT (computed tomography) και η MRI (magnetic resonance imaging) αγγειογραφία, καθώς και το διοισοφάγιο υπερηχογράφημα αναδεικνύουν τη θρόμβωση.

9. ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΣΠΛΑΓΧΝΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ

Η πυλαία φλέβα σχηματίζεται από τη 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%. Η πυλαία φλέβα χωρίζεται στον αριστερό και στον δεξιό κλάδο και μαζί με την ηπατική αρτηρία καταλήγουν σε ένα δίκτυο τριχοειδών αγγείων, τα κολποειδή του ήπατος. Αφού αρδευτούν τα ηπατοκύτταρα, το αίμα συγκεντρώνεται στις ηπατικές φλέβες (που εκβάλλουν στην κάτω κοίλη φλέβα), προκειμένου στη συνέχεια να επιστρέψει στον δεξιό κόλπο της καρδιάς. Η φλεβική αποχέτευση του λεπτού εντέρου, του τυφλού, της

σκωληκοειδούς απόφυσης, του ανιόντος και του εγκαρσίου γίνεται προς την SMV. Η φλεβική αποχέτευση της αριστερής κοιλικής καμπής, του κατιόντος, του σιγμοειδούς και του άνω τμήματος του ορθού γίνεται προς το πυλαίο φλεβικό σύστημα μέσω της IMV.

Στις κλινικά σημαντικές σπλαγχνικές φλεβικές θρομβώσεις (splanchnic vein thrombosis, SVT) συγκαταλέγονται η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας (portal vein thrombosis, PVT), η θρόμβωση των μεσεντερικών φλεβών (mesenteric vein thrombosis, MVT), η θρόμβωση των ηπατικών φλεβών (Budd-Chiari syndrome, BCS) και η θρόμβωση της σπληνικής φλέβας (splenic splanchnic vein thrombosis, spSVT). Στον γενικό πληθυσμό, η PVT και η MVT έχουν επίπτωση από 0,7–2,7 περιστατικά ανά 100.000 ανά έτος, ενώ το BCS είναι σπανιότερο, με επίπτωση 0,5–1 νέο περιστατικό ανά 100.000 ανά έτος. Η PVT και η MVT είναι πιο πιθανό να οφείλονται σε τοπικό εκλυτικό παράγοντα (κίρρωση, καρκίνος, ενδοκοιλιακές φλεγμονές, χειρουργικές επεμβάσεις), ενώ το BCS οφείλεται συχνότερα σε συστηματικά αίτια (αιματολογικές διαταραχές, αυτοάνοσα νοσήματα και ορμονική θεραπεία).⁴⁷ Οι απεικονιστικές τεχνικές (υπερηχογράφημα Doppler, CT και MRI) βοηθούν στη διάγνωση των σπλαγχνικών φλεβικών θρομβώσεων, η οποία συχνά είναι δύσκολη, γιατί το επιγαστρικό άλγος που αποτελεί το πιο συχνό σύμπτωμα είναι μη ειδικό,³⁰ ή η θρόμβωση έχει υποκλινική μορφή.⁴⁸ Η έγκαιρη διάγνωση και η σωστή αντιμετώπιση των καταστάσεων αυτών έχει σημασία, γιατί ειδάλλως οι επιπλοκές όπως η πυλαία υπέρταση, η ισχαιμία του εντέρου και η ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να αποβούν καταστροφικές.

Σε σύγκριση με την ΕΒΦΘ, οι SVT εμφανίζουν σημαντικές ιδιαιτερότητες ως προς την αξιολόγηση υποκείμενης θρομβοφιλίας.

Οι βρετανικές οδηγίες ορίζουν ότι (α) τα MYN είναι συχνά αίτια σπλαγχνικών θρομβώσεων και η μετάλλαξη JAK2 πρέπει να αναζητείται σε όλους τους ασθενείς (1A). Εξ άλλου, φυσιολογικές τιμές στη γενική αίματος δεν αποκλείουν τη διάγνωση, καθώς λόγω αιμοαραιώσης ή και υπερσπληνισμού δεν εκδηλώνεται πάντα το πλήρες σύνδρομο. Σε κάθε περίπτωση, η διάγνωση του MYN προϋποθέτει τη διενέργεια οστεομυελικής βιοψίας, σύμφωνα με τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization, WHO). Επί πλέον, στη νέα ταξινόμηση των MYN κατά WHO αναγνωρίζονται με αυξημένη συχνότητα οι μεταλλάξεις της καλρετικούλινης (CALR) ως νέος δείκτης κλωνικότητας σε ασθενείς με MYN JAK2 αρνητικούς.⁴⁹ Σε αντίθεση με τις μεταλλάξεις JAK2, η αναζήτηση των μεταλλάξεων της CALR σε ασθενείς με SVT, χωρίς εικόνα MYN στο αίμα, δεν έχει τεκμηριωθεί από τις ισχύουσες μελέτες, κυρίως λόγω

της χαμηλής συχνότητας εμφάνισής τους στους συγκεκριμένους ασθενείς.⁵⁰ (β) Η PNH πρέπει να θεωρείται πιθανό υποκείμενο αίτιο σε όλους τους ασθενείς (1B). Στοιχεία που συνηγορούν επί πλέον για τη διερεύνηση PNH με κυτταρομετρία ροής είναι η νεαρή ηλικία του ασθενούς, στοιχεία αιμόλυσης και συνυπάρχουσα(ες) κυτταροπενία(ες). (γ) Μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή πρέπει να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς με SVT και MYN ή PNH (2C). (δ) Η ΚΘ μπορεί να διαδραματίζει ρόλο στη SVT, αλλά δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι η υποκείμενη παρουσία της οφείλει να διαφοροποιεί την αντιμετώπιση των ασθενών (2C).^{9,51} Οι οδηγίες της American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) συστήνουν τη συστηματική διενέργεια ελέγχων για πολλαπλούς συνυπάρχοντες παράγοντες θρομβοφιλίας σε ασθενείς με σπλαγχνικές φλεβικές θρομβώσεις (IB). Μία περίπτωση ασθενούς με θρόμβωση πυλαίας, μεσεντέριας και σπληνικής φλέβας που σχετιζόταν με διπλή ετεροζυγωτία FV Leiden και προθρομβίνης G20210A έχει περιγραφεί από την ομάδα μας.⁵² Ειδικά για το BCS, οι αμερικανικές οδηγίες ορίζουν ότι πρέπει πρώτα να αποκλειστούν άλλα αίτια για την ανάπτυξη του συνδρόμου, πριν θεωρηθούν υπεύθυνοι οι ασθενείς παράγοντες κινδύνου για το BCS, όπως η μετάλλαξη του FV Leiden, η μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης, η υπερομοκυστεϊναιμία και η χρήση αντισυλληπτικών, ως αποκλειστικά αίτια του συνδρόμου (1B). Η συχνότητα των κληρονομικών ανεπαρειών των ανασταλτών της πήξης, δηλαδή των πρωτεϊνών C, S και της AT, δεν είναι πάντα εύκολο να εκτιμηθεί στους ασθενείς με PVT και BCS, επειδή η επίκτητη ανεπάρκεια των εν λόγω παραγόντων αποτελεί συχνή επιπλοκή στους ασθενείς με PVT και BCS λόγω μειωμένης ηπατικής σύνθεσης. Σε αυτούς τους ασθενείς, μια συγγενής ανεπάρκεια ανασταλτή της πήξης μπορεί να τεκμηριωθεί συνεκτιμώντας και τα επίπεδα άλλων παραγόντων της πήξης, όπως των παραγόντων II, V και XI, που αναμένεται στη συγκεκριμένη περίπτωση να είναι φυσιολογικά. Εναλλακτικά, η ύπαρξη συγγενικού ατόμου που φέρει την ανεπάρκεια, επίσης συνηγορεί υπέρ συγγενούς ανεπάρκειας του ανασταλτή. Σύμφωνα με τις οδηγίες της AASLD, η ανεύρεση χαμηλών επιπέδων ανασταλτών πήξεως μπορεί να είναι συνέπεια ηπατικής δυσλειτουργίας. Κληρονομική ανεπάρκεια των πρωτεϊνών C, S και AT είναι πιθανή εφόσον ο έλεγχος ενός συγγενούς πρώτου βαθμού αποβεί θετικός (1C).⁵¹ Επίσης, οι τιμές της ομοκυστεϊνης ορού και του παράγοντα VIII εξαρτώνται τόσο από γενετικούς όσο και από επίκτητους παράγοντες, ενώ συχνά αυξάνονται σε ηπατική ανεπάρκεια. Επομένως, δεν είναι πάντοτε εύκολο να εκτιμηθεί εάν η υπερομοκυστεϊναιμία είναι το αίτιο ή το αποτέλεσμα σπλαγχνικής φλεβικής θρόμβωσης όταν συνυπάρχει διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας.⁵³ Από τα ΑΦΑ, τα αντικαρδιολιπινικά είναι συχνά αυξημένα στους ηπατοπαθείς,⁵⁴ ενώ για τη διάγνωση του ΑΦΣ πρέπει να

πληρούνται αυστηρά τα αναθεωρημένα κριτήρια του Sydney 2006.⁵⁵

Η θεραπεία των SVT αποτελεί μια πρόκληση λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας. Οι σύγχρονες οδηγίες βασίζονται σε δεδομένα από τη μελέτη των συνήθων ΕΒΦΘ. Μια αναδρομική μελέτη διαιτούς παρακολούθησης 353 ασθενών με SVT από 35 κέντρα στην Ιταλία ανέδειξε ότι η θεραπεία με αντιβιταμίνες Κ, με στόχο INR 2–3, ήταν αποτελεσματική, με επίπτωση νέων φλεβικών θρομβώσεων 1,37% ανά έτος⁵⁶ και ασφαλής, με επίπτωση μειζόνων αιμορραγικών επεισοδίων 1,24% ανά έτος. Η διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής δεν έχει καθοριστεί με σαφήνεια στις SVT. Στον πίνακα 1 φαίνεται η προσέγγιση των Ageno et al.⁴⁷

Η διάγνωση της PNH σε έναν ασθενή που εμφανίζεται με θρόμβωση είναι πιθανόν να τροποποιήσει τη θεραπευτική του αντιμετώπιση. Εκτός από την αντιπηκτική αγωγή, ο ασθενής χρήζει και θεραπείας με το μονοκλωνικό αντίσωμα εκουλιζουμάπη (eculizumab), που δρα έναντι του παράγοντα C5 του συμπληρώματος και καταστέλλει την ενεργοποίηση του συστήματος επίθεσης έναντι της μεμβράνης (MAC). Ο συνδυασμός των δύο προσεγγίσεων είναι αποτελεσματικός στη θεραπεία της θρόμβωσης, αλλά εμποδίζει και την επέκταση του θρόμβου ή την εμφάνιση θρόμβωσης σε άλλο σημείο.⁵⁷ Όσον αφορά στα MYN, οι οδηγίες της European LeukemiaNet (ELN) για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με MYN και SVT συστήνουν αρχικά ΧΜΒΗ και στη συνέχεια διά βίου αντιβιταμίνη Κ, με στόχο τιμής INR 2–3. Σε ασθενείς με θρομβοκυττάρωση πρέπει να χορηγείται το ταχύτερο δυνατόν υδροξουρία με σκοπό την αποκατάσταση της τιμής των αιμοπεταλίων <400.000/μL. Απαιτείται συντονισμένη αντιμετώπιση

Πίνακας 1. Προτεινόμενη στρατηγική για τη μακροχρόνια αγωγή.

Ασθενείς	Διάρκεια αγωγής
Όλοι οι ασθενείς με SVT	>3 μήνες
SVT μετά από χειρουργική επέμβαση	3–6 μήνες
PVT, MVT με παροδικούς, μη χειρουργικούς παράγοντες κινδύνου (π.χ. ορμονική θεραπεία, ενδοκοιλιακές λοιμώξεις)	6–12 μήνες
PVT, MVT με μόνιμους παράγοντες κινδύνου (π.χ. κίρρωση, ΙΦΝΕ, καρκίνος, MYN, αυτοάνοσες νόσοι, θρομβοφιλία*)	Επ' αόριστον**
SVT χωρίς προκλητό αίτιο	Επ' αόριστον**
Ασθενείς με BCS	Επ' αόριστον**

SVT: Splanchnic vein thrombosis, PVT: Portal vein thrombosis, MVT: Mesenteric vein thrombosis, ΙΦΝΕ: Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, MYN: Μυελοϋπερπλαστικό νόσημα, BCS: Budd-Chiari syndrome

* Αντιφωσfolιπδικό σύνδρομο, διπλή ετεροζυγωτία για τις μεταλλάξεις FV Leiden και FII G20210A ή ομοζυγωτία αυτών

** Επανελέγχοντας τακτικά για τον κίνδυνο αιμορραγίας

με τους ηπατολόγους, τακτικός έλεγχος των κίρσων του οισοφάγου και ενημέρωση σχετικά με τις επιπτώσεις της εγκυμοσύνης στις γυναίκες ασθενείς.⁵⁸ Η χορήγηση φυλλικού οξέος και βιταμίνης Β₁₂ έχει ένδειξη στους ασθενείς με υπερομοκυστεϊναιμία.⁵⁹

Δεν πρέπει να λησμονείται ένα σημαντικό πρόβλημα σε ηπατοπαθείς κατά τη ρύθμιση της αγωγής, όταν λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή: το INR προκύπτει χρησιμοποιώντας πλάσμα από ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αντιβιταμίνες Κ και δεν αντανάκλα διαταραχές των επιπέδων του παράγοντα V, του ινωδογόνου και των αναστολέων της πήξης που παρατηρούνται σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος. Η χορήγηση ΧΜΒΗ χρειάζεται επίσης προσοχή στους ασθενείς αυτούς για δύο κυρίως λόγους. Πρώτον, επειδή η δόση βασίζεται στο σωματικό βάρος, το οποίο μπορεί να είναι αυξημένο λόγω αύξησης του τρίτου χώρου, και δεύτερον γιατί τα χαμηλά επίπεδα ΑΤ των ασθενών προκαλούν ψευδώς χαμηλές τιμές αντι-Χα δραστηριότητας.⁵⁹

9.1. Θρόμβωση της πυλαίας φλέβας

Η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας (PVT) αποτελεί ένα από τα προηπατικά αίτια πυλαίας υπέρτασης. Η συχνότητά της σε μια μελέτη Σουηδών επιστημόνων, οι οποίοι ερεύνησαν 796 διαδοχικά νεκροτομικά δείγματα,⁶⁰ ανήλθε σε ποσοστό 1% των εξεταζομένων παρασκευασμάτων. Από αυτά, σε ποσοστό 28% διαπιστώθηκε κίρρωση ήπατος, σε 67% νεόπλασμα, σε 10% ενδοκοιλιακή λοίμωξη ή φλεγμονώδης νόσος, σε 3% αναδείχθηκε MYN, ή συνδυασμοί των ανωτέρω ευρημάτων. Στο 14% δεν ανευρέθηκε αίτιο.⁶⁰

Μια μεγάλη προοπτική μελέτη ασθενών με οξεία PVT, η οποία δεν σχετιζόταν με κίρρωση ή ενδοκοιλιακή κακοήθεια (μελέτη EN-Vie),⁶¹ περιελάμβανε 102 διαδοχικούς ασθενείς από επτά ευρωπαϊκές χώρες, που εντάχθηκαν στη μελέτη από τον Οκτώβριο του 2003 έως τον Οκτώβριο του 2005. Διαπιστώθηκε ότι ποσοστό 21% των ασθενών είχαν MYN, ενώ μετάλλαξη του γονιδίου JAK2 ανευρέθηκε στο 16% των ασθενών με οξεία PVT. ΑΦΑ ανευρέθηκαν στο 8%, ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, S και ΑΤ σε ποσοστό 1%, 5% και 2%, αντίστοιχα, μετάλλαξη του παράγοντα FV Leiden στο 3%, της προθρομβίνης G20210A στο 14% και ομοζυγωτία της μετάλλαξης του MTHFR στο 11% των ασθενών. Υπερομοκυστεϊναιμία ανευρέθηκε στο 11%. Στο 43% των ασθενών ανευρέθηκε ένας από τους ανωτέρω παράγοντες, ενώ στο 10% ανευρέθηκαν δύο.⁶¹

Στα νεογνά με PVT πρέπει να αναζητείται η πιθανή θρόμβωση της ομφαλικής φλέβας λόγω της επικοινωνίας της ομφαλικής φλέβας με την πυλαία φλέβα κατά την εμ-

βρυσική ζωή. Ο καθετηριασμός της ομφαλικής φλέβας, η αφαιμαξομετάγγιση και η σήψη είναι παράγοντες κινδύνου για νεογνική PVT. Η θρομβοφιλία είναι επίσης παράγοντας κινδύνου για PVT στα νεογνά.⁶²

Οι κίρρωτικοί ασθενείς αποτελούν επίσης μια ιδιαίτερη ομάδα ασθενών με PVT, καθώς πρόκειται για μια από τις κυριότερες επιπλοκές της κίρρωσης του ήπατος. Ο επιπολασμός υπολογίζεται από <1% σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση, έως 8–25% στους κίρρωτικούς που οδηγούνται σε μεταμόσχευση.⁶³ Η ανάγκη διερεύνησης συνυπάρχουσας θρομβοφιλίας, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων και η θεραπευτική αντιμετώπιση της PVT σε κίρρωτικούς ασθενείς αναφέρονται παρακάτω στο κείμενο.

Η οξεία και η χρόνια PVT αποτελούν διαδοχικά στάδια της ίδιας νόσου. Η οξεία PVT εκδηλώνεται με κοιλιακό άλγος, πυρετό και μη αιματηρές διάρροιες. Επί πλέον, ο θρόμβος μπορεί να επεκταθεί σε κλάδους της μεσεντερίου φλέβας, με αποτέλεσμα εντερική ισχαιμία. Σε απουσία επανασηραγγοποίησης του θρόμβου, σχηματίζεται ένα δίκτυο πυλαιουσσστηματικών αναστομώνσεων (cavernoma) στην πύλη του ήπατος που συχνά πιέζει τα χοληφόρα και προκαλεί χολόσταση. Η απεικόνιση τέτοιων αναστομώνσεων είναι συμβατή με χρόνια PVT.⁵¹ Η χρόνια PVT εκδηλώνεται ως πυλαία υπέρταση με τις συνοδές επιπλοκές της. Η σπληνομεγαλία και ο υπερσπληνισμός είναι συχνά, ενώ ο ασκίτης είναι σπάνιος (εκτός εάν σχετίζεται με συνυπάρχουσα ηπατική νόσο). Η ρήξη των κισμών του οισοφάγου είναι συχνό φαινόμενο (30%), αλλά έχει άριστη πρόγνωση γιατί η ηπατική λειτουργία δεν είναι διαταραγμένη. Αυτό ίσως εξηγεί και το χαμηλό ποσοστό ηπατικής εγκεφαλοπάθειας στους εν λόγω ασθενείς. Η δεκαετής επιβίωση ασθενών με χρόνια πυλαία υπέρταση λόγω PVT χωρίς κίρρωση ήπατος ανέρχεται σε ποσοστό 80%.⁶⁴

Στους περισσότερους ασθενείς, η διάγνωση της PVT μπορεί να τεθεί ευχερώς με υπερηχογράφημα Doppler ή CT με χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού. Για την εκτίμηση της επέκτασης του θρόμβου, η αξονική ή η μαγνητική αγγειογραφία είναι απεικονιστικές μέθοδοι περισσότερο ευαίσθητες από το υπερηχογράφημα Doppler.⁵¹

Η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής στην PVT σκοπό έχει την αποκατάσταση της βατότητας του αγγείου, ώστε να αποφευχθεί η ισχαιμία του εντέρου και η ανάπτυξη πυλαίας υπέρτασης. Προσοχή πρέπει να δίνεται στον κίνδυνο αιμορραγίας από τους κισμούς του οισοφάγου.

Σε μια αναδρομική μελέτη 141 διαδοχικών ασθενών με οξεία ή χρόνια PVT ή με οξεία θρόμβωση της μεσεντερίου, που παρακολούθηθηκαν κατά το χρονικό διάστημα 1983–1999,⁶⁶ διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση αντιπηκτικής

αγωγής στη διάγνωση της θρόμβωσης οδήγησε σε υψηλά ποσοστά πλήρους ή μερικής επανασηραγγοποίησης της πυλαίας φλέβας και βελτίωσε αισθητά την κλινική έκβαση των ασθενών, με συνέπεια να αμφισβητείται η ανάγκη για θρομβόλυση, χειρουργική θρομβεκτομή ή διασφαγιτιδική διηπατική πυλαιουσσστηματική παράκαμψη (transjugular intrahepatic portosystemic stent shunting, TIPS).⁶⁵ Συνυπάρχουσα θρομβοφιλία και απουσία αντιπηκτικής αγωγής αναγνωρίστηκαν ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για νέο επεισόδιο θρόμβωσης. Η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής δεν φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο ή τη βαρύτητα της αιμορραγίας.⁶⁶

Η Επιτροπή AASLD συστήνει τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής για τουλάχιστον 3 μήνες σε όλους τους ασθενείς με οξεία PVT. Συστήνεται έναρξη θεραπείας με ΧΜΒΗ και συνέχιση με από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, όταν σταθεροποιηθεί η κατάσταση του ασθενούς (1B). Επίσης, συστήνεται συνέχιση μακροχρόνιας από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με οξεία PVT και μόνιμους παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι δεν μπορούν να αρθούν (1B), καθώς και σε ασθενείς με επέκταση του θρόμβου στη μεσεντέριο φλέβα, εφόσον δεν υπάρχει αντένδειξη (II C).⁵¹ Οι βρετανικές οδηγίες συστήνουν την αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με οξεία PVT χωρίς κίρρωση του ήπατος (1C), αλλά δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για το κατά πόσο η αντιπηκτική αγωγή πρέπει να χορηγείται για 3–6 μήνες ή επ' αόριστον.⁹

Στη χρόνια PVT υπάρχει ασάφεια σχετικά με το όφελος της αντιπηκτικής αγωγής ανάλογα με τον κίνδυνο αιμορραγίας. Μια ομάδα ειδικών προτείνει να χορηγούνται αντιπηκτικά μόνο σε ασθενείς με γνωστό, μη αναστρέψιμο θρομβοφιλικό παράγοντα.⁵⁹ Η σχετική σύσταση της AASLD είναι η μακράς διάρκειας χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με χρόνια PVT χωρίς κίρρωση και με μόνιμο θρομβοφιλικό παράγοντα, εφόσον δεν υπάρχει αντένδειξη (2C). Επί πλέον, σε ασθενείς με κισμούς οισοφάγου συστήνεται να μη γίνεται έναρξη αντιπηκτικής αγωγής, εάν δεν έχει ληφθεί μέριμνα για προφύλαξη από πιθανή ρήξη των κισμών (2C).

Σε κίρρωτικούς ασθενείς με PVT δεν υπάρχουν συστάσεις για τη χρήση ή όχι αντιπηκτικής αγωγής λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων. Οι αποφάσεις για θεραπεία πρέπει επομένως να εξατομικεύονται σε αυτούς τους ασθενείς. Σε ασθενείς με PVT και κίρρωση, οι κίνδυνοι από τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής συνήθως υπερβαίνουν τα οφέλη και η απόφαση για έναρξη αντιπηκτικής αγωγής πρέπει να εξατομικεύεται (2C).⁹

Ιδιαίτερη περίπτωση αποτελεί η εν λόγω ομάδα των ασθενών με κίρρωση και PVT, οι οποίοι βρίσκονται σε κα-

τάλογο για μεταμόσχευση ήπατος. Μια μελέτη 29 τέτοιων ασθενών έδειξε ότι 8 από τους 19 ασθενείς που έλαβαν αντιπηκτική αγωγή (ΧΜΒΗ αρχικά και αντιβιταμίνες Κ στη συνέχεια) παρουσίασαν μερική ή πλήρη επανασηραγοποίηση της πυλαίας σε σχέση με 0 από τους 10 ασθενείς που δεν έλαβαν αντιπηκτική αγωγή. Δεν σημειώθηκαν επιπλοκές σχετιζόμενες με την αντιπηκτική αγωγή και δεν χρειάστηκε κάποιος ασθενής να τη διακόψει. Από την άλλη πλευρά, οι ασθενείς που οδηγήθηκαν σε μεταμόσχευση με πλήρη απόφραξη της πυλαίας είχαν σημαντικά μειωμένη επιβίωση μετά τη μεταμόσχευση. Επομένως, σε κίρρωτικούς ασθενείς με PVT που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση ήπατος η αντιπηκτική αγωγή φαίνεται να προσφέρει σημαντικό όφελος.⁶⁷

9.2. Θρόμβωση των μεσεντέριων φλεβών

Η θρόμβωση των μεσεντέριων φλεβών (MVT) ευθύνεται για το 5–15% όλων των ισχαιμικών επεισοδίων του εντέρου⁶⁸ και συνήθως αφορά στην άνω μεσεντέριο φλέβα. Η κάτω μεσεντέριος φλέβα προσβάλλεται σπάνια.⁶⁹ Ο επιπολασμός της MVT έχει αυξηθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες λόγω της έγκαιρης διάγνωσης της νόσου με τη συστηματική εφαρμογή της CT με σκιαγραφικό, η οποία έχει ευαισθησία 90%. Η οξεία MVT εκδηλώνεται με κοιλιακό άλγος, ενώ η χρόνια με πυλαία υπέρταση ή είναι ασυμπτωματική.⁷⁰ Με τα σύγχρονα διαγνωστικά μέσα, το αίτιο μπορεί να ανευρεθεί στα ¾ των περιπτώσεων. Οι πιο συχνές αιτίες είναι η ΚΘ, ο καρκίνος, τα ενδοκοιλιακά φλεγμονώδη νοσήματα, η περιεγχειρητική περίοδος, η κίρρωση και η πυλαία υπέρταση. Τα από του στόματος αντισυλληπτικά ευθύνονται για το 9–18% των περιπτώσεων σε νέες γυναίκες.⁷¹

Μη επεμβατική αντιμετώπιση με αντιπηκτική αγωγή είναι εφικτή όταν δεν έχει επέλθει διατοίχωματική νέκρωση και διάτρηση του εντέρου. Η χειρουργική και η συντηρητική αντιμετώπιση έχουν ίδια αποτελέσματα όσον αφορά στην επιβίωση, ενώ η συντηρητική αντιμετώπιση έχει βραχύτερη ανάγκη νοσηλείας. Επί πλέον, με την αντιπηκτική αγωγή αποφεύγεται η εκτομή τμήματος του εντέρου, αλλά συστήνεται στενή παρακολούθηση του ασθενούς και αξιολόγηση των συμπτωμάτων και των απεικονιστικών ευρημάτων.⁷² Οι βρετανικές οδηγίες συστήνουν η οξεία θρόμβωση της μεσεντέριου φλέβας να αντιμετωπίζεται συντηρητικά με αντιπηκτική αγωγή, εφόσον δεν υπάρχει συνοδός περιτονίτιδα (1Β). Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για το κατά πόσο η αντιπηκτική αγωγή πρέπει να χορηγείται για 3–6 μήνες ή επ' αόριστον.⁹ Λόγω του αυξημένου κινδύνου υποτροπής, κάποιοι μελετητές προτείνουν 6 μήνες θεραπεία και λήψη αποφάσεων για τη συνέχιση ή μη της αντιπηκτικής αγωγής μετά το πέρας αυτού του διαστήματος. Συνήθως

αποφασίζεται συνέχιση της αγωγής και επανεξέταση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας ανά έτος. Εν τω μεταξύ, πρέπει να έχει ολοκληρωθεί η διερεύνηση του υποκείμενου αιτίου της MVT και ανάλογα με τα ευρήματα να συνεκτιμηθεί το όφελος της πιθανής συνέχισης της αντιπηκτικής αγωγής σε σχέση με τον κίνδυνο αιμορραγίας.⁷³

9.3. Θρόμβωση της σπληνικής φλέβας

Η μεμονωμένη θρόμβωση της σπληνικής φλέβας (spSVT) οφείλεται σε ποσοστό 50% σε παγκρεατίτιδα, ενώ άλλοι παράγοντες είναι ο καρκίνος και η σπληνεκτομή. Δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα για τη συχνότητά της στον γενικό πληθυσμό, αλλά αφορά στο 10% των περιπτώσεων των SVT.⁷⁴ Στη μελέτη EN-Vie, η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε 41 ασθενείς με θρόμβωση της πυλαίας και της σπληνικής οδήγησε σε αποκατάσταση της βατότητας της σπληνικής σε 22 ασθενείς μετά από ένα έτος αντιπηκτικής αγωγής. Ο κίνδυνος αιμορραγίας ήταν 10% σε αυτούς τους ασθενείς.⁶¹ Η ρήξη κιστών του οισοφάγου συνιστά σοβαρή επιπλοκή της spSVT και μπορεί να αντιμετωπιστεί με ενδοσκοπική θεραπεία, σπληνεκτομή ή εμβολισμό της σπληνικής αρτηρίας.⁷⁵

9.4. Θρόμβωση των ηπατικών φλεβών

Διεθνείς επιτροπές έχουν ορίσει ως σύνδρομο Budd-Chiari (BCS) την παρεμπόδιση της φλεβικής αποχέτευσης του ήπατος από το επίπεδο των μικρών ηπατικών φλεβών έως τη συμβολή της κάτω κοίλης φλέβας με τον δεξιό καρδιακό κόλπο. Από τον ορισμό επομένως εξαιρούνται η φλεβοαποφρακτική νόσος του ήπατος (που ορίζεται ως απόφραξη των ηπατικών κολλοειδίων ή των τελικών ηπατικών φλεβών μη θρομβωτικής αιτιολογίας οφειλόμενη σε τοιχωματική βλάβη του αγγείου) και οι ηπατικές παθήσεις, οι οποίες σχετίζονται με καρδιακή δυσλειτουργία.^{59,76} Το σύνδρομο ορίζεται ως δευτεροπαθές, λόγω πίεσης ή διήθησης από εξωγενές αίτιο (όγκος, απόστημα, κύστη κ.λπ.), ή πρωτοπαθές όταν οφείλεται σε ενδογενές αίτιο (θρόμβωση ή φλεβίτιδα) και αποτελεί μια από τις κυριότερες αιτίες ανάπτυξης μεθηπατικής πυλαίας υπέρτασης. Το κώλυμα μπορεί να εντοπίζεται στις μικρές ή στις μεγάλες ηπατικές φλέβες (hepatic veins, HV), στην κάτω κοίλη φλέβα (inferior vena cava, IVC) ή σε συνδυασμό τους. Το BCS επιπλέκεται από την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε ποσοστό 40%.⁵¹

Μια μεγάλη προοπτική μελέτη από 9 ευρωπαϊκές χώρες, που περιελάμβανε 160 ασθενείς με BCS από τον Οκτώβριο του 2003 έως τον Οκτώβριο του 2005 (μελέτη EN-Vie),⁷⁷ ανέδειξε την παρουσία ενός τουλάχιστον κληρονομικού ή επίκτητου παράγοντα θρομβοφιλίας στο 84% των περιπτώ-

σεων, ενώ το 46% είχαν περισσότερες από μία διαταραχές. Το πιο συχνό υποκείμενο αίτιο (ποσοστό 49%) ήταν ένα MYN τεκμηριωμένο είτε με οστεομυελική βιοψία, είτε με μέτρηση μάζας ερυθρών, είτε με καλλιέργεια κυτταρικών σειρών. Η μετάλλαξη JAK2 V617F ήταν παρούσα στο 29% των ασθενών με BCS, από τους οποίους το 80% είχε ήδη κλινικά έκδηλο MYN. Η μετάλλαξη του FV Leiden ανευρέθηκε στο 12%, ενώ η μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης στο 3% των περιπτώσεων. Κλώνος PNH ανευρέθηκε σε 15 από τους 77 ασθενείς που εξετάστηκαν.⁷⁷

Η κλινική εκδήλωση του BCS κυμαίνεται από πλήρη απουσία συμπτωμάτων έως κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια, με οξεία ή χρόνια εγκατάσταση των συμπτωμάτων. Στο 20% των περιπτώσεων το BCS είναι τελείως ασυμπτωματικό. Σε αυτή την περίπτωση συνήθως προσβάλλονται οι μεγάλες ηπατικές φλέβες με ταυτόχρονη ανάπτυξη παράπλευρου δικτύου.⁷⁸ Τυπικά συμπτώματα και σημεία του BCS είναι ο πυρετός, το κοιλιακό άλγος, ο ασκίτης και το οίδημα κάτω άκρων. Αιμορραγία πεπτικού, ίκτερος και ηπατική εγκεφαλοπάθεια παρατηρούνται πιο σπάνια. Η ένταση των συμπτωμάτων μπορεί να είναι σταθερή ή να εμφανίζει εξάρσεις και υφέσεις. Θρόμβωση και της πυλαίας φλέβας παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με βαριά μορφή της νόσου και έχει χειρότερη πρόγνωση.⁷⁹

Το υπερηχογράφημα Doppler, η CT και η MRI θέτουν τη διάγνωση. Η εμπειρία του εξεταστή και η κλινική υποψία αποτελούν σημεία-κλειδιά για τη σαφή διάγνωση με το υπερηχογράφημα Doppler. Σε δύσκολες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί αξονική φλεβογραφία.⁵⁹

Η λήψη αντισυλληπτικών αντενδείκνυται σε γυναίκες με BCS. Δεν είναι σαφές εάν αντενδείκνυται και η κύηση, καθώς υπάρχουν αναφορές για επιτυχείς ανεπίπλεκτες εγκυμοσύνες σε ασθενείς με BCS που έλαβαν αντιπηκτική αγωγή καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης.⁸⁰ Σε ασθενείς με υποκείμενο MYN, συνιστάται ο έλεγχος των τιμών των αιματολογικών παραμέτρων παράλληλα με την αντιπηκτική αγωγή.⁵⁹ Δεν υπάρχουν προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες για την αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με BCS. Σε μια αναδρομική μελέτη των Zeitoun et al, που περιελάμβανε 120 ασθενείς με BCS, οι οποίοι εντάχθηκαν κατά το χρονικό διάστημα 1970–1992, φάνηκε ότι σε ασθενείς που διαγνώστηκαν μετά το 1985, οπότε και ελάμβαναν πλέον συστηματικά αντιπηκτική αγωγή, παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη βελτίωση της επιβίωσης.⁸¹ Επίσης, άλλη μελέτη των Zhang et al, που περιελάμβανε 115 ασθενείς με BCS, έδειξε ότι η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με BCS για διάστημα <6 μηνών μετά από διαδερμική αγγειοπλαστική και τοποθέτηση stent συνδέεται με αυξημένα ποσοστά επαναστένωσης του

stent.⁸² Σε όλους τους ασθενείς με BCS συνιστάται η άμεση έναρξη αντιπηκτικής αγωγής (IB).⁴⁹

Η αγγειοπλαστική και η τοποθέτηση stent στις ηπατικές φλέβες ή και στην κάτω κοίλη φλέβα σκοπό έχουν την αποκατάσταση της βατότητας του αγγείου και την αποσυμφόρηση του ήπατος με αποκατάσταση έως έναν βαθμό της ηπατικής αιματικής ροής. Αντίθετα, η πυλαιοσυστηματική αναστόμωση αποσκοπεί στην αποσυμφόρηση του ήπατος οδηγώντας το αίμα από την πυλαία φλέβα στη συστηματική κυκλοφορία, πάνω από το επίπεδο του κωλύματος, παρακάμπτοντας έτσι το ήπαρ. Αυτό αποβαίνει σε βάρος της ηπατικής ροής, η οποία μειώνεται. Επιτροπές ειδικών συστήνουν την εξής κλιμακούμενη προσέγγιση: (α) Χορήγηση διά βίου αντιπηκτικής αγωγής, με στόχο INR 2–3 (εκτός εάν υπάρχουν σοβαρές αντενδείξεις ή παρουσιαστεί κάποια επιπλοκή από τη χορήγησή της), (β) αντιμετώπιση του εκλυτικού παράγοντα και των επιπλοκών της πυλαίας υπέρτασης εφόσον αυτές υπάρχουν, (γ) έλεγχος καταλληλότητας αγγείων για τοποθέτηση stent, (δ) σε ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν στην αντιπηκτική αγωγή (με ή χωρίς τοποθέτηση stent) ενδείκνυται η πυλαιοσυστηματική παράκαμψη με τη μορφή του TIPS, (ε) οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στο TIPS ή αυτοί στους οποίους εκδηλώνεται κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια συστήνεται να οδηγούνται σε μεταμόσχευση ήπατος, εφόσον αυτή ενδείκνυται, (στ) σε ασθενείς με καλά αντιρροπούμενο BCS συνιστάται τακτικός έλεγχος για τυχόν ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ή εξέλιξη τυχόν υποκείμενου MYN.^{51,76} Η εν λόγω κλιμακούμενη θεραπευτική προσέγγιση εφαρμόστηκε σε προοπτική μελέτη, η οποία περιελάμβανε 51 ασθενείς με BCS.⁸³ Ιδιαιτερότητα στον σχεδιασμό της μελέτης ήταν ότι μόνο οι ασθενείς στους οποίους δεν παρατηρήθηκε ύφεση των συμπτωμάτων μετά από δύο εβδομάδες αντιπηκτικής αγωγής ήταν υποψήφιοι για επεμβατικό χειρισμό. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν αντιπηκτική αγωγή κατά τη διάγνωση. Η αντιπηκτική αγωγή αρχικά περιελάμβανε ΧΜΒΗ, ενώ κλασική ηπαρίνη έλαβαν μόνο οι ασθενείς εκείνοι στους οποίους η αντιπηκτική αγωγή θα έπρεπε να διακοπεί άμεσα. Μέσα σε δύο εβδομάδες οι αντιβιταμίνες Κ αντικατέστησαν τη ΧΜΒΗ (στόχος INR: 2–3). Ποσοστό 18% των ασθενών ανταποκρίθηκαν στη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής και δεν χρειάστηκε κάποια άλλη παρέμβαση. Παραδόξως όμως, διαπιστώθηκε αυξημένη συχνότητα θρομβοπενίας από ηπαρίνη (heparin induced thrombocytopenia, HIT), στο 15% των ασθενών,⁸³ εύρημα το οποίο δεν μπόρεσαν να εξηγήσουν οι ερευνητές.

10. ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΩ ΚΟΙΛΗΣ ΦΛΕΒΑΣ

Η θρόμβωση της κάτω κοίλης φλέβας (inferior vena cava

thrombosis, IVCT) είναι σχετικά σπάνια κατάσταση και αφορά περίπου στο 1,5% των ασθενών που νοσηλεύονται για ΕΒΦΘ.⁸⁴ Κλινικές εκδηλώσεις, όπως επώδυνα οιδηματώδη κάτω άκρα, άλγος στην οσφύ και επίφλεβο στην κοιλιακή χώρα, συχνά σε συνδυασμό με πυρετό και αύξηση των δεικτών της φλεγμονής, κατευθύνουν τη διάγνωση.⁸⁵ Στη μεγάλη μελέτη MAISTHRO (MAin-ISar-THROmbosis) (δύο πανεπιστημιακά νοσοκομεία στη Γερμανία κατά το χρονικό διάστημα 2000–2006) περιελήφθησαν 53 ασθενείς με IVCT σε σύνολο 1.770 ασθενών με ΕΒΦΘ. Οι ασθενείς ήταν νεαρής ηλικίας (75% ηλικίας <45 ετών). Τοπικοί παράγοντες κινδύνου για IVCT, όπως εξωτερική πίεση από κακοήγη νεοπλασμάτα (κυρίως νεφρού) ή ανευρύσματα της κοιλιακής αορτής, αιματώματα, υδρονέφωση, μεγάλες ηπατικές ή νεφρικές κύστες, καθώς και συγγενείς ανωμαλίες της IVC (όπως ανώμαλη θέση ή υποπλασία της κάτω κοίλης φλέβας), εντοπίστηκαν στο 40% περίπου των περιπτώσεων.

Στο 28% των ασθενών με IVCT παρατηρήθηκε αμφοτερόπλευρη επέκταση της θρόμβωσης στις λαγόνιες φλέβες ή στις εν τω βάθει φλέβες των κάτω άκρων. Το ποσοστό αμφοτερόπλευρης θρόμβωσης σε ασθενείς με μεμονωμένη ΕΒΦΘ των κάτω άκρων ήταν μόλις 2,3%. Επομένως, ασθενείς με αμφοτερόπλευρη ΕΒΦΘ κάτω άκρων συνιστάται να ελέγχονται για υποκείμενη IVCT.

Στη μελέτη MAISTHRO, η συχνότητα ΠΕ στους ασθενείς με IVCT ήταν διπλάσια σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΕΒΦΘ. Σε σχέση με τους ασθενείς με ΕΒΦΘ των κάτω άκρων, οι ασθενείς με IVCT δεν εμφάνισαν διαφορά ως προς τη συχνότητα της ΚΘ. Στην ομάδα με IVCT όμως ανιχνεύτηκε συχνότερα αντιπηκτικό του λύκου και υποκείμενη νεοπλασία, σε σχέση με τους ασθενείς με ΕΒΦΘ των κάτω άκρων (10,9% έναντι 2,3% και 17% έναντι 6,4%, αντίστοιχα). Επομένως, οι ασθενείς με IVCT θα πρέπει να ελέγχονται για νεοπλασία και ΑΦΣ.⁸⁶

Για την αντιπηκτική αγωγή της IVCT ακολουθούνται γενικά οι οδηγίες της American College of Chest Physicians (ACCP) για την ΕΒΦΘ των κάτω άκρων (προτιμάται η ΧΜΒΗ και η φονταπαρινόξη στην οξεία φάση, άπαξ ημερησίως) (2C).³⁷ Σημαντικό πρόβλημα στους ασθενείς με IVCT αποτελεί η υψηλή συχνότητα φλεβικής ανεπάρκειας και μεταθρομβωτικού συνδρόμου. Για την πρόληψή του εφαρμόζεται η τοπική θρομβόλυση σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Όμως, απαραίτητη προϋπόθεση είναι να διευκρινιστεί εάν η θρόμβωση είναι αυτόματη ή δευτεροπαθής, επειδή στη δεύτερη περίπτωση η θρόμβωση μπορεί να υποτροπιάσει αν δεν αρθεί το υποκείμενο αίτιο.⁸⁵ Η τοποθέτηση φίλτρου στην IVC σε συνδυασμό με τοπική θρομβόλυση για την αποφυγή ΠΕ σε ασθενείς με IVCT παραμένει θέμα αντιπαράθεσης. Σύμφωνα με τις οδηγίες της British Committee for Stan-

dards in Haematology, η τοποθέτηση φίλτρου στην IVC σε συνδυασμό με τη θρομβόλυση δεν μειώνει τον κίνδυνο θανατηφόρου ΠΕ. Επίσης, συστήνεται η τακτική παρακολούθηση ασθενών που φέρουν μόνιμο φίλτρο στην IVC, καθώς το ίδιο μπορεί να προκαλέσει ΕΒΦΘ σε ποσοστό έως 30%.⁸⁷ Ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) συστήνει την απομάκρυνση του φίλτρου όταν δεν απαιτείται πλέον προφύλαξη από την ΠΕ.⁸⁸ Αξίζει να σημειωθεί ότι η τοποθέτηση φίλτρου στην IVC πάνω από το επίπεδο εκβολής των νεφρικών αρτηριών δεν εμποδίζει τη θρόμβωσή τους. Η αγγειοπλαστική και η τοποθέτηση stent μπορεί να εφαρμοστούν επίσης σε συνδυασμό με την τοπική θρομβόλυση. Χειρισμοί όπως θρομβεκτομή, παράκαμψη, αντικατάσταση τμήματος ή απολίνωση της IVC εμφανίζουν υψηλά ποσοστά θνητότητας και εφαρμόζονται σπάνια.⁸⁵

11. ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΛΑΓΟΝΙΑΣ ΦΛΕΒΑΣ

Η έξω λαγόνια φλέβα αποτελεί τη συνέχεια μέσα στην πύελο 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 τη 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 η αριστερή κοινή λαγόνια σχηματίζουν την κάτω κοίλη φλέβα στο ύψος του Ο5. Η δεξιά λαγόνια αρτηρία διέρχεται μπροστά από την αριστερή κοινή λαγόνια φλέβα στο ύψος του Ο5.

Η θρόμβωση των λαγονίων φλεβών (iliac vein thrombosis, IVT) είναι πολύ σπάνια και ο έλεγχός τους δεν περιλαμβάνεται στον έλεγχο ρουτίνας για ΕΒΦΘ. Παρ' όλα αυτά, μπορεί να επιπλακεί με επέκταση του θρόμβου, υποτροπή της θρόμβωσης, μεταθρομβωτικό σύνδρομο και ΠΕ.⁸⁹ Το σύνδρομο συμπίεσης της λαγονίου φλέβας (iliac vein compression syndrome, IVCS ή May-Thurner syndrome) είναι το συχνότερο αίτιο λαγονομηριαίας ΕΒΦΘ. Το IVCS προκαλείται από τον συνδυασμό της συμπίεσης από τη δεξιά λαγόνια αρτηρία και τη δράση του παλμού της στην παγιδευμένη αριστερή λαγόνια φλέβα. Με τον ίδιο μηχανισμό εξηγείται εν μέρει η αυξημένη συχνότητα θρόμβωσης της αριστερής λαγονίου φλέβας κατά την εγκυμοσύνη σε σχέση με τη δεξιά.⁹⁰ Το IVCS συμβαίνει όταν η συμπίεση της μηριαίας φλέβας είναι αρκετά σοβαρή ώστε να εμποδίζει τη φλεβική αποχέτευση του κάτω άκρου. Περίπου το 2–5% των ασθενών με χρόνια φλεβική ανεπάρκεια των κάτω άκρων μπορεί να έχει αυτό το σύνδρομο. Επίσης, το IVCS μπορεί να προκαλέσει οξεία λαγονομηριαία θρόμβωση.

Περίπου οι μισοί έως και το 1/3 των ασθενών με αριστερή λαγονομηριαία ΕΒΦΘ έχουν ενδοαυλικές μεμβράνες από τη χρόνια εξωτερική συμπίεση της αριστερής λαγόνιας φλέβας στο σημείο όπου αυτή διασταυρώνεται με τη δεξιά κοινή λαγόνιο αρτηρία. Από διάφορες μελέτες έχει συσχετιστεί ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης θρόμβωσης της λαγόνιας φλέβας με υποκείμενη ΚΘ, με την παρουσία ΑΦΑ και έχει διαπιστωθεί μεγαλύτερη επίπτωση του συνδρόμου σε γυναίκες >40 ετών.⁴²

Η σπειροειδής αξονική φλεβογραφία ή η μαγνητική φλεβογραφία και η MRI κοιλίας είναι χρήσιμα εργαλεία στη διάγνωση.

Οι ασθενείς με το σύνδρομο συχνά χρήζουν επεμβατικής προσέγγισης λόγω της βαρύτητας των συμπτωμάτων τους. Η συνήθης τακτική περιλαμβάνει την τοπική θρομβόλυση με καθετήρα και κατόπιν την τοποθέτηση stent. Απαιτείται αντιπηκτική αγωγή μακράς διάρκειας και κάλτσες αποσυμπίεσης για την αποφυγή υποτροπής της θρόμβωσης και απόφραξης του stent.⁹¹

12. ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ – ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΤΗΣ ΣΠΕΡΜΑΤΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ

Το φλεβικό δίκτυο της φλοιώδους και της 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 στον σχηματισμό της νεφρικής φλέβας, στην πύλη του νεφρού. Η αριστερή νεφρική φλέβα είναι αρκετά μεγαλύτερη σε μήκος από τη δεξιά και εκβάλλει στην κάτω κοίλη σε ελαφρά υψηλότερο επίπεδο. Η δεξιά νεφρική φλέβα είναι δυνατόν να συμβάλλει στη δημιουργία της αζύγου φλέβας, ενώ μετά από βραχεία πορεία συναντά την κάτω κοίλη. Η αριστερή σπερματική φλέβα εκβάλλει κάθετα στην αριστερή νεφρική φλέβα, ενώ η δεξιά εκβάλλει στην κάτω κοίλη φλέβα υπό οξεία γωνία. Η οξεία θρόμβωση της αριστερής νεφρικής φλέβας (renal vein thrombosis, RVT) μπορεί να επεκταθεί στην αριστερή σπερματική φλέβα, με αποτέλεσμα οίδημα αριστερού όρχεως και κίρσοκήλη.⁹² Επίσης, η παρουσία όγκου στον αριστερό νεφρό μπορεί να προκαλέσει στάση και θρόμβωση στην αριστερά ορχική φλέβα με την ίδια κλινική εικόνα. Ως πιθανά αίτια θρόμβωσης των σπερματικών φλεβών (spermatic vein thrombosis) έχουν αναφερθεί επίσης η υπερβολική άσκηση, ο τραυματισμός, η κίρσοκήλη και η πορφύρα Henoch-Schönlein. Έχει αναφερθεί ως επιπλοκή ΠΕ.

Η ετήσια επίπτωση της θρόμβωσης της νεφρικής φλέβας στον γενικό πληθυσμό είναι <1 περιστατικό ανά εκατομμύριο πληθυσμού (πιο συχνή στους άρρενες), ενώ

είναι συχνότερη στα παιδιά και αφορά στο 16–20% των θρομβοεμβολικών επεισοδίων στα νεογνά, ενδεχομένως λόγω συνδυασμού με άλλα νοσήματα με συνυπόταση και αφυδάτωση.⁹³ Οι κυριότερες αιτίες RVT είναι νεφρικοί όγκοι, νεφρωσικό σύνδρομο (κυρίως μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα), τραυματισμός από πλήξη της περιοχής, θρόμβωση της κάτω κοίλης φλέβας, οπισθοπεριτοναϊκές εξεργασίες όπως όγκοι, λεμφώματα, οπισθοπεριτοναϊκοί όγκοι ή αποστήματα, ΑΦΣ, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και μεταμόσχευση νεφρού. Στην αιτιολογία της RVT σε έδαφος νεφρωσικού συνδρόμου συγκαταλέγονται τα αυξημένα επίπεδα των παραγόντων V και VIII, η μείωση της συγκέντρωσης της AT λόγω αποβολής της από τους νεφρούς και η μείωση των επιπέδων της ελεύθερης πρωτεΐνης S, λόγω αύξησης της δεσμευτικής πρωτεΐνης φορέα της C4b (C4 binding protein). Η ΚΘ μπορεί να διαδραματίζει ρόλο σε ορισμένες περιπτώσεις. Η κλινική εικόνα είναι ύπουλη, με προέχουσα τη βασική νόσο ή με οσφυϊκό άλγος και μη ειδικά συμπτώματα, όπως αδυναμία, ναυτία ή γενικευμένο οίδημα. Επίσης, μπορεί να συμβεί επέκταση του θρόμβου στην IVC, καθώς και ΠΕ. Πρωτεϊνουρία, αιματουρία, διόγκωση νεφρού, έλλειμμα πλήρωσης του αγγείου στο υπερηχογράφημα και την αγγειογραφία και μειωμένη αποχέτευση του ραδιοφαρμάκου στο σπινθηρογράφημα των νεφρών μπορεί επίσης να παρατηρηθούν.⁹⁴ Η αντιμετώπιση εξαρτάται από το υποκείμενο αίτιο. Σε περίπτωση όγκου συνιστάται χειρουργική επέμβαση. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις ενδέχεται να χρειαστεί αντιπηκτική αγωγή ή τοπική θρομβόλυση. Σε περιπτώσεις RVT δευτεροπαθείς από νεφρωσικό σύνδρομο με έντονη λευκωματουρία, μπορεί να παρατηρηθεί μείωση των επιπέδων της AT επειδή αποβάλλεται από τους νεφρούς, όπως η λευκωματίνη. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία στις περιπτώσεις όπου πρόκειται να χορηγηθεί θεραπεία με κλασική ή ΧΜΒΗ.⁴² Ασθενείς με αναστρέψιμο παράγοντα κινδύνου αρχικά λαμβάνουν ηπαρίνη και στη συνέχεια βαρφαρίνη από του στόματος για 3–6 μήνες. Ασθενείς με μόνιμο θρομβοφιλικό παράγοντα και όσοι πάσχουν από βαρύ νεφρωσικό σύνδρομο που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία (ιδίως αυτοί με μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα και επίπεδα λευκωματίνης ορού <20 g/L) είναι υποψήφιοι για διά βίου αντιπηκτική αγωγή. Η θρομβόλυση με καθετήρα έχει ένδειξη μόνο σε περιπτώσεις οξείας RVT. Στη σπάνια περίπτωση αμφοτερόπλευρης στένωσης των νεφρικών φλεβών με νεφρική ανεπάρκεια που δεν ανταποκρίνεται στην αντιπηκτική αγωγή μπορεί να χρειαστεί θρομβεκτομή. Η επέμβαση δεν μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής της θρόμβωσης.⁹⁵

13. ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΤΗΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ

Η ανατομική πορεία των ωοθηκικών φλεβών είναι

αντίστοιχη με εκείνη των σπερματικών φλεβών, δηλαδή η αριστερή ωθηκική φλέβα εκβάλλει κάθετα στην αριστερή νεφρική φλέβα, ενώ η δεξιά εκβάλλει στην κάτω κοίλη φλέβα υπό οξεία γωνία. Η θρόμβωση της ωθηκικής φλέβας (ovarian vein thrombosis, OVT) επιπλέκει από 1/600 έως 1/2.000 κυήσεις. Συνήθως εκδηλώνεται στις 4 εβδομάδες μετά τον τοκετό και κυρίως τις 4 πρώτες ημέρες. Τα συμπτώματα είναι αμβληχρά και περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, ευαισθησία, πυρετό και ταχυκαρδία. Συνήθως η θρόμβωση αφορά στη δεξιά ωθηκική φλέβα (80–90%). Μπορεί να είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωστεί από άλλες λοιμώδεις ή φλεγμονώδεις νόσους της πυέλου.⁹⁶ Η διάγνωση γίνεται με CT ή με MRI. Η OVT μπορεί να επεκταθεί στις νεφρικές φλέβες και στην IVC και στο 13–33% των περιπτώσεων προκαλεί ΠΕ που είναι θανατηφόρος σε ποσοστό 4%.⁹⁷ Έχουν περιγραφεί και περιπτώσεις μετά λοίμωξη από άμβλωση ή επέμβαση και σε φλεγμονώδη νόσο της πυέλου. Η OVT μετά τον τοκετό πρέπει να αντιμετωπίζεται με τη συνήθη αντιπηκτική αγωγή για 3–6 μήνες, όπως οι υπόλοιπες περιπτώσεις περιγεννητικής ΕΒΦΘ (1C).⁹

Μια συχνότερη αλλά ηπιότερη κατάσταση είναι η OVT μετά από ολική υστερεκτομή με αφαίρεση των εξαρτημάτων και καθαρισμό των οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων σε ασθενείς με καρκίνο. Σε μια μελέτη 50 τέτοιων ασθενών,

οι οποίες δεν είχαν OVT προεγχειρητικά, το 80% αυτών εμφάνισε ετερόπλευρη OVT (δεξιά στο 75% των περιπτώσεων) στον έλεγχο ρουτίνας 3–20 μήνες μετά την επέμβαση. Όλες οι ασθενείς ήταν ασυμπτωματικές, καμιά δεν έλαβε αντιπηκτική αγωγή και δεν εμφανίστηκαν περιστατικά ΠΕ κατά την παρακολούθηση.⁹⁸ Σε αυτές τις περιπτώσεις δεν συστήνεται αντιπηκτική αγωγή, εκτός εάν επιπλακούν με επέκταση της θρόμβωσης ή ΠΕ (2C).⁹⁹

14. ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΤΗΣ ΡΑΧΙΑΙΑΣ ΦΛΕΒΑΣ ΤΟΥ ΠΕΟΥΣ

Η θρόμβωση της ραχιαίας φλέβας του πέους (νόσος του Mondor) είναι μια επιπολής θρόμβωση. Πρόκειται για καλοήγη πάθηση που εκδηλώνεται με άλγος και ψηλαφητή σχοινοειδή θρόμβωση της ραχιαίας επιφάνειας του πέους που μπορεί να επεκταθεί στην υπερηβική περιοχή. Παρ'όλο που το τραύμα, η υπερπηκτικότητα και η θρομβοφιλία έχουν θεωρηθεί αιτιολογικοί παράγοντες, δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες οι οποίες να επιβεβαιώνουν τη συσχέτιση. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με υπερηχογράφημα. Η αντιμετώπιση είναι συνήθως συμπτωματική. Έλεγχος θρομβοφιλίας δεν ενδείκνυται και δεν απαιτείται αντιπηκτική αγωγή, επειδή αφ' ενός η πάθηση δεν επιπλέκεται με ΠΕ και αφ' ετέρου αυτόματη λύση του θρόμβου επέρχεται συνήθως σε 6–8 εβδομάδες (2C).^{9,96}

ABSTRACT

Venous thrombosis in unusual sites: The hematological approach

A. BOUCLHA,^{1,2} E. GROUZI,^{2,3} E. KYRIAKOU,⁴ E. LADA,⁴ A. TRAVLOU,^{2,5} V. PAPPA,^{1,2} S.I. KOKORIS^{2,4}

¹Second Department of Internal Medicine and Research Institute, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Attikon" University General Hospital, Athens, ²Postgraduate Program (MSc) "Thrombosis-Bleeding-Transfusion medicine", School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens,

³Transfusion Service and Department of Clinical Hemostasis, "Saint Savvas" Oncology Hospital, Athens,

⁴Laboratory of Hematology and Blood Bank Unit, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Attikon" University General Hospital, Athens, ⁵Laboratory of Thrombosis, Bleeding Disorders, and

Anticoagulation Monitoring, Medical Center of Psychico, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2017, 34(6):771–789

The venous system and its anatomical variations are complex, and thrombosis may take place at practically any site. The sites of greatest clinical relevance are splanchnic vein thrombosis, and in particular portal vein thrombosis and the Budd-Chiari syndrome, cerebral vein, inferior vena cava and upper extremity deep vein thrombosis. Other unusual sites of thrombosis include the retinal vein, internal jugular vein, branchionocephalic and upper vena cava, mesenteric and splenic vein, iliac vein, renal vein, ovarian vein and dorsal penal vein. Venous thrombosis in unusual places constitutes a challenge for the hematologist as each thrombosis site has different characteristics regarding epidemiology, etiopathogenesis, clinical manifestations, therapeutic treatment and prognosis. The understanding of localized and systemic thrombophilic factors and their relationship with familial or acquired thrombophilia is a complicated process requiring close cooperation between the hematologist and the relevant clinicians. Lack of randomized controlled trials has led to heterogeneity in the decisions regarding initiation of treatment and drug choic-

es and dosages. This review provides current practical guidance on investigation and treatment of patients with venous thrombosis in unusual sites.

Key words: Splanchnic, Cerebral vein thrombosis, Thrombophilia, Unusual venous thrombosis

Βιβλιογραφία

1. KOKOPH ΣΙ, ΚΥΡΙΑΚΟΥ Η, ΒΑΛΣΑΜΗ Σ. Σχέση θρομβοφιλίας και φλεβικής θρόμβωσης σε ασυνήθεις θέσεις. *Αίμα* 2013, 5:54–67
2. BRITISH SOCIETY FOR HAEMATOLOGY GUIDELINES COMMITTEE. The GRADE nomenclature for evaluating levels of evidence and assessing the strength of recommendations. BSH Guidelines Process, 2016. Available at: http://www.bcsghguidelines.com/BCSH_PROCESS/EVIDENCE_LEVELS_AND_GRADES_OF_RECOMMENDATION/43_GRADE.html
3. SAPOSNIC G, BARINAGARREMENTERIA F, BROWN RD Jr, BUSHNELL CD, CUCCHIARA B, CUSHMAN M ET AL. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: A statement for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011, 42:1158–1192
4. PIAZZA G. Cerebral venous thrombosis. *Circulation* 2012, 125:1704–1709
5. DENTALI F, GIANNI M, CROWTHER MA, AGENO W. Natural history of cerebral vein thrombosis: A systematic review. *Blood* 2006, 108:1129–1134
6. FERRO JM, CANHÃO P, STAM J, BOUSSER MG, BARINAGARREMENTERIA F; ISCVT INVESTIGATORS. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004, 35:664–670
7. 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
8. MARTINELLI I, BATTAGLIOLI T, PEDOTTI P, CATTANEO M, MANNUCCI PM. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood* 2003, 102:1363–1366
9. TAIT C, BAGLINT, WATSON H, LAFFAN M, MAKRIS M, PERRY D ET AL. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol* 2012, 159:28–38
10. SANNA G, BERTOLACCINI ML, CUADRADO MJ, KHAMASHTA MA, HUGHES GR. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2003, 42:200–213
11. DENTALI F, AGENO W, RUMI E, CASETTI I, POLI D, SCODITTI U ET AL. Cerebral venous thrombosis and myeloproliferative neoplasms: Results from two large databases. *Thromb Res* 2014, 134:41–43
12. MARJOT T, YADAV S, HASAN N, BENTLEY P, SHARMA P. Genes associated with adult cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2011, 42:913–918
13. KOOPMAN K, MULDER AB, DE KEYSER J, LUIJCKX GJ, VAN DER MEER J. JAK2-V617F mutation in cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2009, 7:1039–1040
14. MEPIEL E, CRASSARD I, PEFFAULT DE LATOUR R, CHABRIAT H, SO-CIE G, BOUSSER MG. Cerebral venous thrombosis and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A series of 12 cases. *Thromb Res* 2012, 130(Suppl 1):S168–S169
15. DLAMINI N, BILLINGHURST L, KIRKHAM F. Cerebral venous sinus (sinovenous) thrombosis in children. *Neurosurg Clin N Am* 2010, 21:511–527
16. EINHÄUPL K, STAM J, BOUSSER MG, DE BRUIJN SF, FERRO JM, MARTINELLI I ET AL. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol* 2010, 17:1229–1235
17. GUTMAN FA. Evaluation of a patient with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983, 90:481–483
18. ANONYMOUS. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol* 1996, 114:545–554
19. FEGAN CD. Central retinal vein occlusion and thrombophilia. *Eye (Lond)* 2002, 16:98–106
20. LAHEY JM, KEARNEY JJ, TUNC M. Hypercoagulable states and central retinal vein occlusion. *Curr Opin Pulm Med* 2003, 9:385–392
21. McINTOSH RL, ROGERS SL, LIM L, CHEUNG N, WANG JJ, MITCHELL P ET AL. Natural history of central retinal vein occlusion: An evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010, 117:1113–1123.e15
22. THE ROYAL COLLEGE OF OPHTHALMOLOGISTS. New retinal vein occlusion (RVO) guidelines, July 2015. Available at: <http://www.rcophth.ac.uk/2015/.../new-retinal-vein-occlusion-rvo-guidelines-july-20>
23. AGENO W, BEYER-WESTENDORF J, GARCIA AD, LAZO-LANGNER A, McBANE RD, PACIARONI M. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis* 2016, 41:129–143
24. LAZO-LANGNER A, HAWEL J, AGENO W, KOVACS MJ. Low molecular weight heparin for the treatment of retinal vein occlusion: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Haematologica* 2010, 95:1587–1593
25. SPENCER F, EMERY C, LESSARD D, GOLDBERG RJ; WORCESTER VE-NOUS THROMBOEMBOLISM STUDY. Upper extremity deep vein thrombosis: A community-based perspective. *Am J Med* 2007, 120:678–684
26. FLINTERMAN LE, VAN DER MEER FJ, ROSENDAAL FR, DOGGEN CJ. Current perspective of venous thrombosis in the upper extremity. *J Thromb Haemost* 2008, 6:1262–1266
27. HÉRON E, LOZINGUEZ O, ALHENC-GELAS M, EMMERICH J, FIESSINGER JN. Hypercoagulable states in primary upper-extremity deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2000, 160:382–386
28. JOFFE HV, GOLDBERGER SZ. Upper-extremity deep vein throm-

- bosis. *Circulation* 2002, 106:1874–1880
29. GAFFAR M. Upper extremity deep vein thrombosis. *Hosp Phys* 2005, 27:29–34
 30. MARTINELLI I, FRANCHINI M, MANNUCCI PM. How I treat rare venous thromboses. *Blood* 2008, 112:4818–4823
 31. HICKEN GJ, AMELI FM. Management of subclavian-axillary vein thrombosis: A review. *Can J Surg* 1998, 41:13–25
 32. MARTINELLI I, BATTAGLIOLI T, BUCCIARELLI P, PASSAMONTI SM, MANNUCCI PM. Risk factors and recurrence rate of primary deep vein thrombosis of the upper extremities. *Circulation* 2004, 110:566–570
 33. HENDLER MF, MESCHENGIESER SS, BLANCO AN, ALBERTO MF, SALVIÚ MJ, GENNARI L ET AL. Primary upper-extremity deep vein thrombosis: High prevalence of thrombophilic defects. *Am J Hematol* 2004, 76:330–337
 34. LINNEMANN B, MEISTER F, SCHWONBERG M, SCHINDEWOLF M, ZGOURAS D, LINDHOFF-LAST E ET AL. Hereditary and acquired thrombophilia in patients with upper extremity deep-vein thrombosis. Results from the MAISTHRO registry. *Thromb Haemost* 2008, 100:440–446
 35. CHAN WS, GINSBERG JS. A review of upper extremity deep vein thrombosis in pregnancy: Unmasking the “ART” behind the clot. *J Thromb Haemost* 2006, 4:1673–1677
 36. BAUERSACHS RM, MANOLOPOULOS K, HOPPE I, ARIN MJ, SCHLEUSSNER E. More on: The “ART” behind the clot: Solving the mystery. *J Thromb Haemost* 2007, 5:438–439
 37. GUYATT GH, AKL EA, CROWTHER M, GUTTERMAN DD, SCHUÛNE-MANN HJ; AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS PANEL. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012, 141(Suppl 2):7S–47S
 38. BEYGUI RE, OLCOTT C 4th, DALMAN RL. Subclavian vein thrombosis: Outcome analysis based on etiology and modality of treatment. *Ann Vasc Surg* 1997, 11:247–255
 39. HOFFMAN MA, BIRGE ND, CHATTERJEE A, CAVALIERI SJ, AKHTAR JI, CORNISH NE ET AL. Lemierre-like syndrome: A series of unique cases. *Clin Pediatr (Phila)* 2010, 49:893–896
 40. ARYA R, SHEHATA HA, PATEL RK, SAHU S, RAJASINGAM D, HARRINGTON KF ET AL. Internal jugular vein thrombosis after assisted conception therapy. *Br J Haematol* 2001, 115:153–155
 41. 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
 42. 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
 43. RICE TW, RODRIGUEZ RM, LIGHT RW. The superior vena cava syndrome: Clinical characteristics and evolving etiology. *Medicine (Baltimore)* 2006, 85:37–42
 44. SCHIFFERDECKER B, SHAW JA, PIEMONTE TC, EISENHAUER AC. Non-malignant superior vena cava syndrome: Pathophysiology and management. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005, 65:416–423
 45. YU JB, WILSON LD, DETTERBECK FC. Superior vena cava syndrome – a proposed classification system and algorithm for management. *J Thorac Oncol* 2008, 3:811–814
 46. MOISE MA, HADRO N, EL-AROUSHY H, ALVAREZ-TOSTADO JA. The azygos system as a rare alternative for chronic indwelling catheters placement. *J Vasc Surg* 2009, 50:655–658
 47. AGENO W, DENTALI F, SQUIZZATO A. How I treat splanchnic vein thrombosis. *Blood* 2014, 124:3685–3691
 48. AGENO W, SQUIZZATO A, TOGNA A, MAGISTRALI F, MANGINI M, FUGAZZOLA C ET AL. Incidental diagnosis of a deep vein thrombosis in consecutive patients undergoing a computed tomography scan of the abdomen: A retrospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2012, 10:158–160
 49. ARBER DA, ORAZI A, HASSERJIAN R, THIELE J, BOROWITZ MJ, LEBEAU MM ET AL. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016, 127:2391–2405
 50. LANGABEER SE. CALR mutation analysis is not indicated in patients with splanchnic vein thrombosis without evidence of a myeloproliferative neoplasm: A micro-review. *Ann Gastroenterol* 2016, 29:557–558
 51. DeLEVE L, VALLA DC, GARCIA-TSAO G; AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY LIVER DISEASES. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009, 49:1729–1764
 52. GROUZI E, POLITOU M, DOURAMANI P, MERKOURI E, GIALERAKI A, BROUNTZOS H ET AL. Portal, splenic and mesenteric vein thrombosis in a patient double heterozygous for factor V Leiden and prothrombin G20210A mutation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009, 20:722–725
 53. PRIMIGNANI M, LA MURA V. Diagnosis of thrombophilia/prothrombotic conditions in patients with liver disease. *Clin Liver Dis* 2014, 3:126–128
 54. MANGIA A, MARGAGLIONE M, CASCAVILLA I, GENTILE R, CAPPUCCI G, FACCIORUSSO D ET AL. Anticardiolipin antibodies in patients with liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999, 94:2983–2987
 55. MIYAKIS S, LOCKSHIN MD, ATSUMI T, BRANCH DW, BREY RL, CERVARA R ET AL. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006, 4:295–306
 56. RIVA N, AGENO W, POLI D, TESTA S, RUPOLI S, SANTORO R ET AL. Safety of vitamin K antagonist treatment for splanchnic vein thrombosis: A multicenter cohort study. *J Thromb Haemost* 2015, 13:1019–1027
 57. HILL A, KELLY RJ, HILLMEN P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013, 121:4985–4996
 58. BARBUIT, BAROSI G, BIRGEGARD G, CERVANTES F, FINAZZI G, GRIESSHAMMER M ET AL. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: Critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011, 29:761–770
 59. DE FRANCHIS R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005, 43:167–176
 60. OGREN M, BERGQVIST D, BJÖRCK M, ACOSTA S, ERIKSSON H, STERNBY NH. Portal vein thrombosis: Prevalence, patient characteristics and lifetime risk: A population study based on 23,796

- consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006, 12:2115–2119
61. PLESSIER A, DARWISH-MURAD S, HERNANDEZ-GUERRA M, CONSIGNY Y, FABRIS F, TREBICKA J ET AL. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: A prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010, 51:210–218
 62. WILLIAMS S, CHAN AK. Neonatal portal vein thrombosis: Diagnosis and management. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011, 16:329–339
 63. HUARD G, BILODEAU M. Management of anticoagulation for portal vein thrombosis in individuals with cirrhosis: A systematic review. *Int J Hepatol* 2012, 2012:672986
 64. SEIJO S, PLESSIER A. Noncirrhotic, nontumoral portal vein thrombosis. *Clin Liver Dis* 2014, 3:118–121
 65. CONDAT B, PESSIONE F, DENNINGER MH, HILLAIRE S, VALLA D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: Increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000, 32:466–470
 66. CONDAT B, PESSIONE F, HILLAIRE S, DENNINGER MH, GUILLIN MC, POLIQUIN M ET AL. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: Risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001, 120:490–497
 67. FRANCOZ C, BELGHITI J, VILGRAIN V, SOMMACALE D, PARADIS V, CONDAT B ET AL. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: Usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005, 54:691–697
 68. GRENDALL JH, OCKNER RK. Mesenteric venous thrombosis. *Gastroenterology* 1982, 82:358–372
 69. NAITOVE A, WEISMANN RE. Primary mesenteric thrombosis. *Ann Surg* 1965, 161:516–523
 70. SINGAL AK, KAMATH PS, TEFFERI A. Mesenteric venous thrombosis. *Mayo Clin Proc* 2013, 88:285–294
 71. KUMAR S, SARR MG, KAMATH PS. Mesenteric venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001, 345:1683–1688
 72. BRUNAUD L, ANTUNES L, COLLINET-ADLER S, MARCHAL F, AYAV A, BRESLER L ET AL. Acute mesenteric venous thrombosis: Case for nonoperative management. *J Vasc Surg* 2001, 34:673–679
 73. BERGQVIST D, SVENSSON P. Treatment of mesenteric vein thrombosis. *Semin Vasc Surg* 2010, 23:65–68
 74. THATIPELLI MR, McBANE RD, HODGE DO, WYSOKINSKI WE. Survival and recurrence in patients with splanchnic vein thromboses. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010, 8:200–205
 75. PARAMYTHIOTIS D, PAPAHRAMIDIS TS, GIAVROGLOU K, POTSI S, GIRTOVITIS F, MICHALOPOULOS A ET AL. Massive variceal bleeding secondary to splenic vein thrombosis successfully treated with splenic artery embolization: A case report. *J Med Case Rep* 2010, 4:139
 76. JANSSEN HL, GARCIA-PAGAN JC, ELIAS E, MENTHA G, HADENGUE A, VALLA DC ET AL. Budd-Chiari syndrome: A review by an expert panel. *J Hepatol* 2003, 38:364–371
 77. DARWISH MURAD S, PLESSIER A, HERNANDEZ-GUERRA M, FABRIS F, EAPEN CE, BAHR MJ ET AL. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 2009, 151:167–175
 78. HADENGUE A, POLIQUIN M, VILGRAIN V, BELGHITI J, DEGOTT C, ERLINGER S ET AL. The changing scene of hepatic vein thrombosis: Recognition of asymptomatic cases. *Gastroenterology* 1994, 106:1042–1047
 79. MAHMOUD AE, HELMY AS, BILLINGHAM L, ELIAS E. Poor prognosis and limited therapeutic options in patients with Budd-Chiari syndrome and portal venous system thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997, 9:485–489
 80. VONS C, SMADJA C, FRANCO D, VALLA D, RUEFF B, BENHAMOU JP. Successful pregnancy after Budd-Chiari syndrome. *Lancet* 1984, ii:975
 81. ZEITOUN G, ESCOLANO S, HADENGUE A, AZAR N, EL YOUNSI M, MALLETT A ET AL. Outcome of Budd-Chiari syndrome: A multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. *Hepatology* 1999, 30:84–89
 82. ZHANG CQ, FU LN, XU L, ZHANG GQ, JIA T, LIU JY ET AL. Long-term effect of stent placement in 115 patients with Budd-Chiari syndrome. *World J Gastroenterol* 2003, 9:2587–2591
 83. PLESSIER A, SIBERT A, CONSIGNY Y, HAKIME A, ZAPPA M, DENNINGER MH ET AL. Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2006, 44:1308–1316
 84. STEIN PD, MATTIA F, YAEKOU B AY. Incidence of vena cava thrombosis in the United States. *Am J Cardiol* 2008, 102:927–929
 85. McAREE BJ, O'DONNELL ME, FITZMAURICE GJ, REID JA, SPENCE RA, LEE B. Inferior vena cava thrombosis: A review of current practice. *Vasc Med* 2013, 18:32–43
 86. LINNEMANN B, SCHMIDT H, SCHINDEWOLF M, ERBE M, ZGOURAS D, GROSSMANN R ET AL. Etiology and VTE risk factor distribution in patients with inferior vena cava thrombosis. *Thromb Res* 2008, 123:72–78
 87. BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY WRITING GROUP, BAGLINTP, BRUSH J, STREIFF M. Guidelines on use of vena cava filters. *Br J Haematol* 2006, 134:590–595
 88. US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Removing retrievable inferior vena cava filters: FDA safety communication. FDA, 2014. Available at: www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/
 89. LABROPOULOS N, BEKELIS K, LEON LR Jr. Thrombosis in unusual sites of the lower extremity veins. *J Vasc Surg* 2008, 47:1022–1027
 90. BATES SM, GINSBERG JS. How we manage venous thromboembolism during pregnancy. *Blood* 2002, 100:3470–3478
 91. SHEBEL ND, WHALEN CC. Diagnosis and management of iliac vein compression syndrome. *J Vasc Nurs* 2005, 23:10–17
 92. NANA GR, BASRA M, MAUDGIL DD, RAO AR. Left renal vein thrombosis: A rare cause of acute scrotal pain. *BMJ Case Rep* 2014, 2014; pii: bcr2013202237
 93. DE STEFANO V, MARTINELLI I. Abdominal thromboses of splanchnic, renal and ovarian veins. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012, 25:253–264
 94. WYSOKIŃSKI WE, GOSK-BIERSKA I, KARNICKI K, McBANE RD. Renal vein thrombosis – etiology, diagnosis, therapeutic options. *Adv Clin Exp Med* 2006, 15:917–924
 95. WITZ M, KORZETS Z. Renal vein occlusion: Diagnosis and treatment. *Isr Med Assoc J* 2007, 9:402–405
 96. KHLIFI A, KEBAILI S, HAMMAMI M, BERREGAYA L, HIDAR S, AFFES N ET AL. Postpartum ovarian vein thrombophlebitis: Report of a case and review of the literature. *N Am J Med Sci* 2010,

2:389–391

97. AL-TOMA A, HEGGELMAN BG, KRAMER MH. Postpartum ovarian vein thrombosis: Report of a case and review of literature. *Neth J Med* 2003, 61:334–336
98. YASSA NA, RYST E. Ovarian vein thrombosis: A common incidental finding in patients who have undergone total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy with retroperitoneal lymph node dissection. *AJR Am J Roentgenol* 1999, 172:45–47
99. GRIGER DT, ANGELO TE, GRISIER DB. Penile Mondor's disease in a 22-year-old man. *J Am Osteopath Assoc* 2001, 101:235–237

Corresponding author:

S.I. Kokoris, Laboratory of Hematology and Blood Bank Unit, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Attikon" University General Hospital, 1 Rimini street, GR-124 62 Chaidari, Attiki, Greece
e-mail: skokoris@med.uoa.gr
