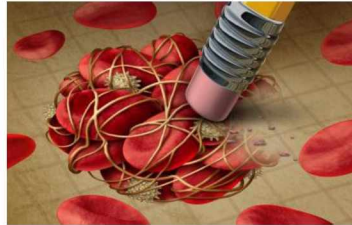




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**"ΦΛΕΒΙΚΕΣ ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ ΣΕ ΑΣΥΝΗΘΕΙΣ ΘΕΣΕΙΣ:  
ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ ΣΠΛΑΓΧΝΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ.  
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ."**

υπό

**ΣΠΥΡΙΔΟΥΛΑΣ Χ. ΜΠΙΚΑ**

Ειδικευμένης Παθολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών  
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2021

### **Επιβλέπων:**

Κούβελος Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής–Ενδοαγγειακής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

### **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

1. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
2. Γιαννούκας Αθανάσιος, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
3. Κούβελος Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής–Ενδοαγγειακής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

### **Αναπληρωματικό μέλος:**

Ρούσας Νικόλαος, Επιμελητής Β΄ Αγγειοχειρουργικής, Αγγειοχειρουργική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας.

### **Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

**VENOUS THROMBOSIS AT UNUSUAL SITES: SPLANCHNIC VEIN THROMBOSIS. DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ALGORITHM.**

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Ευχαριστώ τον επιβλέποντα Επίκουρο Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής κ Γεώργιο Κούβελο για την βοήθειά του στην συγγραφή της διπλωματικής εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να απευθύνω πολλές ευχαριστίες προς τον Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής κ Μιλτιάδη Ματσάγκα για την αφοσίωση με την οποία υπηρετεί την εκπαίδευση φοιτητών και ιατρών χωρίς να φείδεται κόπου και χρόνου, και προς όλους τους διδάσκοντες, για την μετάδοση της γνώσης τους και την συμβολή τους στην επιτυχημένη ολοκλήρωση αυτού του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών.

## **Πίνακας Περιεχομένων**

<b>Περίληψη</b>	<b>1</b>
<b>Συντομογραφίες</b>	<b>3</b>
<b>Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή</b>	<b>4</b>
<b>Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία</b>	<b>7</b>
<b>2.1 Στόχος μελέτης</b>	<b>7</b>
<b>2.2 Περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης</b>	<b>7</b>
<b>Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα</b>	<b>8</b>
<b>3.1 Θρόμβωση νεφρικής φλέβας</b>	<b>8</b>
<b>3.2 Θρόμβωση πυλαίας φλέβας</b>	<b>13</b>
<b>3.2.1 Θρόμβωση πυλαίας φλέβας μη σχετιζόμενη με κίρρωση ή κακοήθεια</b>	<b>13</b>
<b>3.2.2 Θρόμβωση πυλαίας φλέβας και κίρρωση</b>	<b>17</b>
<b>3.3 Θρόμβωση μεσεντερίου φλέβας</b>	<b>22</b>
<b>3.4 Σύνδρομο Budd-Chiari</b>	<b>28</b>
<b>3.5 Θρόμβωση σπληνικής φλέβας</b>	<b>31</b>
<b>Κεφάλαιο 4 Συζήτηση</b>	<b>34</b>
<b>Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα</b>	<b>38</b>
<b>Βιβλιογραφία</b>	<b>39</b>

## Περίληψη

Οι θρομβώσεις σε ασυνήθεις θέσεις αποτελούν όλο και περισσότερο το αντικείμενο επιστημονικής μελέτης. Η συχνότερη εκδήλωσή τους είναι οι σπλαγγχνικές θρομβώσεις: θρόμβωση της πυλαίας, της μεσεντερίου, της σπληνικής φλέβας και το σύνδρομο Budd–Chiari. Τοπικοί παράγοντες, ιδίως η κίρρωση και η κακοήθεια, και συστηματικοί θρομβοφιλικόι παράγοντες εμπλέκονται συχνότερα στην αιτιοπαθογένειά τους. Η κλινική τους εικόνα είναι άτυπη ή είναι ασυμπτωματικές. Το υπερηχογράφημα Doppler είναι η αρχική εξέταση επιλογής στις περισσότερες περιπτώσεις, την οριστική διάγνωση όμως τη θέτει η αξονική ή η μαγνητική τομογραφία. Χρειάζεται προσεκτική στάθμιση του θρομβωτικού και του αιμορραγικού κινδύνου σε ατομικό επίπεδο, προκειμένου να αποφασισθεί το είδος και η διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής. Η ανασκόπηση αυτή παρουσιάζει συνοπτικά την τρέχουσα διαθέσιμη βιβλιογραφία καθώς και τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες συστάσεις που αφορούν τη διάγνωση και τη θεραπεία των σπλαγγχνικών θρομβώσεων και της θρόμβωσης της νεφρικής φλέβας.

## Λέξεις- Κλειδιά:

θρομβώσεις σπλαγγχνικών φλεβών, θρόμβωση νεφρικής φλέβας, νεφρωσικό σύνδρομο, θρόμβωση πυλαίας φλέβας, κίρρωση, θρόμβωση μεσεντερίου φλέβας, σύνδρομο Budd–Chiari, θρόμβωση σπληνικής φλέβας, αντιπηκτική αγωγή, αντιπηκτικό, νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά.

## **Abstract**

Venous thrombosis at unusual sites has increasingly become an object of scientific interest. Splanchnic vein thrombosis, including portal, mesenteric, splenic vein thrombosis and the Budd–Chiari syndrome, is the most common manifestation. Local factors mainly cirrhosis and abdominal cancer, and systemic thrombophilic factors are usually implicated in their pathogenesis. They present with nonspecific symptoms or they can be asymptomatic. Doppler ultrasound is used in most cases as first line investigation, but definite diagnosis is accomplished with computed tomography or magnetic resonance imaging. Thrombotic and bleeding risk must be carefully balanced on an individual basis, before deciding on the type and duration of anticoagulation therapy. This review summarizes current available literature and presents the most recent guidelines on diagnosis and treatment of splanchnic and renal vein thrombosis.

## **Key words:**

splanchnic vein thrombosis, renal vein thrombosis, nephrotic syndrome, portal vein thrombosis, cirrhosis, mesenteric venous thrombosis, Budd–Chiari syndrome, splenic vein thrombosis, anticoagulation, anticoagulant, direct oral anticoagulants.

## Συντομογραφίες

AA	αντιπηκτική αγωγή
ABK	ανταγωνιστές βιταμίνης K
ΑΙΜΠΙ	αιμοπετάλια
A III	αντιθρομβίνη III
ΓΣ	γαστρεντερικό σύστημα
CT	αξονική τομογραφία
DOACs	αμέσως από του στόματος δρώντα αντιπηκτικά
EU/S	ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα
HMMB	ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους
ΘΝΦ	θρόμβωση νεφρικής φλέβας
ΘΜΦ	θρόμβωση μεσεντερίου φλέβας
ΘΠΦ	θρόμβωση πυλαίας φλέβας
ΘΣΦ	θρόμβωση σπληνικής φλέβας
ΙΦΝΕ	ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου
ΚΚΦ	κάτω κοίλη φλέβα
ΜΗ	μεταμόσχευση ήπατος
ΜΚΗ	μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη
ΜΥΝ	μυελοϊπερπλαστικά νεοπλάσματα
MRI	μαγνητική τομογραφία
ΝΣ	νεφρωσικό σύνδρομο
ΟΝΑ	οξεία νεφρική ανεπάρκεια
ΠΥ	πυλαία υπέρταση
ΣΒС	σύνδρομο Budd–Chiari
TIPS	διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση
U/S	υπερηχογράφημα

## 1. Εισαγωγή

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος εκδηλώνεται κυρίως με τη μορφή της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής με ετήσια επίπτωση 1-2 περιπτώσεις ανά 1.000 άτομα. Τα τελευταία έτη έχει συγκεντρώσει το ενδιαφέρον της ιατρικής κοινότητας με αποτέλεσμα πολύ εκτεταμένη σχετική βιβλιογραφία και ισχυρές συστάσεις για την ενδεδειγμένη αγωγή.

Σε αντιδιαστολή με τις παραπάνω, υπάρχουν θρομβώσεις σε ασυνήθεις θέσεις και ειδικότερα αυτές των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου, των σπλαγχνικών φλεβών, της νεφρικής, ωθηκικής, έσω σπερματικής φλέβας, των εν τω βάθει φλεβών των άνω άκρων και η απόφραξη της αμφιβληστροειδικής φλέβας, με επίπτωση 25 φορές μικρότερη συγκριτικά με τις συνήθεις θρομβώσεις. Παρουσιάζουν ιδιαιτερότητες ως προς την αιτιολογία και την κλινική τους εικόνα και δεν υπάρχουν καλώς τεκμηριωμένες συστάσεις αναφορικά με το είδος και τη διάρκεια της αγωγής.

Η μελέτη αυτή επικεντρώνεται στις σημαντικότερες ενδοκοιλιακές ασυνήθεις θρομβώσεις, θρομβώσεις σπλαγχνικών φλεβών και νεφρικής φλέβας, με σκοπό την εξοικείωση του ιατρού με αυτές, ιδιαίτερα στο επίπεδο της διάγνωσης και της θεραπευτικής τους αντιμετώπισης. Οι θρομβώσεις σπλαγχνικών φλεβών παριστούν τις πιο καλά μελετημένες από τις ασυνήθεις θρομβώσεις. Περιλαμβάνουν την θρόμβωση της πυλαίας φλέβας (ΘΠΦ), της μεσεντερίου (ΘΜΦ), της σπληνικής φλέβας (ΘΣΦ), και του συστήματος φλεβικής απορροής του ήπατος (σύνδρομο Budd – Chiari: ΣBC).

Η πρώτη είναι η συχνότερη με ετήσια επίπτωση 3,7 περιπτώσεις ανά 100.000, ενώ το ΣBC το λιγότερο συχνό με αντίστοιχη επίπτωση 1-2 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο σε χώρες της Δύσης. Αφορούν άνδρες στα 2/3 των περιπτώσεων (αν και στο ΣBC υπερτερούν οι γυναίκες), με μέση ηλικία εμφάνισης περί τα 55-60 έτη για την ΘΠΦ, τα 45 έτη για το ΣBC και τα 70-80 έτη για την ΘΜΦ.

Ανάλογα με την ανεύρεση ή μη αιτιολογικού παράγοντα διακρίνονται σε προκλητές και μη προκλητές. Συνήθως συσχετίζονται αιτιολογικά με νόσο ή προσβολή του οργάνου του οποίου την φλεβική παροχέτευση εξυπηρετούν ή παρακείμενου οργάνου (κίρρωση, κακοήθεια, φλεγμονή, εγχείρηση) και παριστούν τους τοπικούς παράγοντες κινδύνου. Η κίρρωση ανευρίσκεται στο 25% των



περιπτώσεων και δεν αποτελεί εξ ορισμού κατάσταση αιμορραγικής διάθεσης. Όταν επιπλέκεται από θρόμβωση ο κίνδυνος υποτροπής είναι υψηλός. Η κακοήθεια ανευρίσκεται ως αιτία επίσης στο 25% των περιπτώσεων, αφορά συνήθως το ήπαρ ή το πάγκρεας, και σε ένα ποσοστό μπορεί να προηγηθεί της διάγνωσης της σπλαγγχνικής θρόμβωσης κατά 1,5 έτος, όπως συμβαίνει και με τις συνήθεις θρομβώσεις. Η 2<sup>η</sup> σημαντική κατηγορία παραγόντων κινδύνου είναι οι συστηματικοί θρομβοφιλικό παράγοντες, επίκτητοι ή κληρονομικοί, με συχνότερο εξ' αυτών τα μυελούπερπλαστικά νεοπλάσματα ή τη μετάλλαξη του γονιδίου JAK2. Και σε αυτή την περίπτωση η θρόμβωση μπορεί να είναι η αρχική κλινική εκδήλωση. Η ανεύρεση της μετάλλαξης του γονιδίου JAK2 υπερτερεί σε ασθενείς με σπλαγγχνικές θρομβώσεις συγκριτικά με τις θρομβώσεις σε συνήθεις θέσεις, και φαίνεται να οδηγεί σε θρομβωτικό κίνδυνο μέσω της υπερέκκρισης της P-σελεκτίνης με αποτέλεσμα άθροιση αιμοπεταλίων και εναπόθεση ινικής. Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, η ορμονοθεραπεία, κύηση – λοχεία, ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, αυτοάνοσα νοσήματα, αγγειίτιδες, ανήκουν στους συστηματικούς παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν σε σπλαγγχνικές θρομβώσεις.

Η κλινική εικόνα ποικίλλει ανάλογα με το όργανο που επιβαρύνεται, με την ένταση της εισβολής και την έκταση της προσβολής. Μπορεί να είναι οξεία, χρόνια με τη μορφή της πυλαίας υπέρτασης και των επιπλοκών της (κυρίως γαστρεντερική αιμορραγία ή υπερσπληνισμός και λιγότερο συχνά ασκίτης) ή ασυμπτωματική στο 1/3 των περιπτώσεων.

Παλαιότερα η διάγνωση απαιτούσε την επεμβατική μέθοδο της φλεβογραφίας. Σήμερα η αρχική επιλογή είναι το υπερηχογράφημα Doppler, αλλά η σφραγίδα της διάγνωσης τίθεται με την αξονική ή μαγνητική τομογραφία οι οποίες έχουν υψηλή διαγνωστική ακρίβεια.

Οι μελέτες σχετικά με την αντιπηκτική αγωγή (AA) στις σπλαγγχνικές θρομβώσεις είναι κυρίως μελέτες παρατήρησης, που δεν έχουν σχεδιασθεί για να αναδείξουν την υπεροχή κάποιου συγκεκριμένου φαρμάκου ή συγκεκριμένης διάρκειας αγωγής. Εξετάζουν το ποσοστό διάνοιξης της θρομβωθείσας φλέβας, την μείωση επέκτασης της θρόμβωσης, το ποσοστό υποτροπής μετά την διακοπή της AA, καθώς και τη συχνότητα των αιμορραγικών επιπλοκών. Οι τελευταίες αποτελούν μείζον θέμα ανησυχίας λόγω της συχνής συνύπαρξης πυλαίας υπέρτασης και οισοφαγικών κίρσων ή θρομβοπενίας. Είναι μελέτες με μικρό δείγμα ασθενών και αφορούν κυρίως ΘΠΦ σε έδαφος κίρρωσης. Μεγαλύτερες μελέτες αφορούν συνολικά

ασθενείς με σπλαγγινικές θρομβώσεις.<sup>1,2,3</sup> Τέλος εμφανίζονται όλο και συχνότερα μελέτες που συγκρίνουν τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά με την κλασική ΑΑ αναφορικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, με μικρό όμως δείγμα ασθενών.

Η θρόμβωση της νεφρικής φλέβας (ΘΝΦ) είναι η πιο συχνή θρομβωτική επιπλοκή στα νεογνά. Στους ενήλικες συνδέεται κυρίως με νεφροκυτταρικό καρκίνο ή νεφρωσικό σύνδρομο. Το τελευταίο χαρακτηρίζεται από αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων, ιδίως όταν οφείλεται σε μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα. Συχνά είναι ασυμπτωματική, αλλά μπορεί να εμφανιστεί με εικόνα που προσομοιάζει με κωλικό νεφρού ή πυελονεφρίτιδα. Μπορεί να επιπλακεί από νεφρική ανεπάρκεια, επέκταση στην κάτω κοίλη φλέβα και πνευμονική εμβολή. Η ΑΑ σκοπό έχει την πρόληψη των παραπάνω συμβάντων και η απόφαση για χορήγησή της επηρεάζεται από τον κίνδυνο υποτροπής και την πρόγνωση.

## **2. Μεθοδολογία**

### **2.1 Στόχος μελέτης**

Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει εν συντομία την αιτιολογία, κλινική εικόνα και πρόγνωση της θρόμβωσης των σπλαγχνικών φλεβών και της νεφρικής φλέβας, και έχει ως κύριο στόχο να παράσχει στον κλινικό ιατρό τα νεότερα δεδομένα σχετικά με την διάγνωση και την βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπισή τους, όπως αυτά προκύπτουν από τις κλινικές μελέτες και τις κατευθυντήριες οδηγίες.

### **2.2 Περιγραφή μεθοδολογίας**

Πραγματοποιήθηκε έρευνα στην βάση δεδομένων MEDLINE/ PubMed έως και το 2021 με τη χρήση των παρακάτω όρων αναζήτησης στην αγγλική γλώσσα, μεμονωμένα ή σε συνδυασμούς: “splanchnic vein thrombosis”, “renal vein thrombosis”, “nephrotic syndrome”, “portal vein thrombosis”, “cirrhosis”, “mesenteric venous thrombosis”, “Budd–Chiari syndrome”, “splenic vein thrombosis”, “anticoagulation”, “anticoagulant”, “direct oral anticoagulants”. Ο έλεγχος περιορίστηκε σε άρθρα στην αγγλική γλώσσα. Αποκλείστηκαν άρθρα που αφορούσαν παιδιατρικούς πληθυσμούς και μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών (n <15), εκτός εάν δεν υπήρχαν άλλες με μεγαλύτερο δείγμα. Εκτός από τα αποτελέσματα που προέκυψαν με τη χρήση των παραπάνω όρων αναζήτησης, ελέγχθηκε και η βιβλιογραφία από σχετικές με το θέμα μελέτες ανασκόπησης και κλινικές μελέτες, για την ανεύρεση επιπλέον δεδομένων.

### 3. Αποτελέσματα

Από το σύνολο των σχετικών άρθρων επιλέχθηκαν τελικά 91 ως πιο αντιπροσωπευτικά. Αφορούν μελέτες των τελευταίων 15 ετών αλλά και μερικές παλαιότερες όπου κρίθηκε απαραίτητο.

#### 3.1 Θρόμβωση νεφρικής φλέβας

Πρόκειται για σπάνια κατάσταση σε ενηλίκους, αλλά είναι η πιο συχνή θρομβωτική επιπλοκή σε νεογνά. Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 55-60 έτη.

##### Αιτιολογία

Στη μεγάλη αναδρομική μελέτη των Wysokinski et al. το συχνότερο αίτιο ήταν η κακοήθεια (στο 66%), κυρίως ο νεφροκυτταρικός καρκίνος, με 2<sup>ο</sup> συχνότερο αίτιο το νεφρωσικό σύνδρομο (ΝΣ) στο 20%.<sup>4</sup> Τα αίτια της ΘΝΦ παρατίθενται στον πίνακα 1.

#### Πίνακας 1: Αίτια θρόμβωσης νεφρικής φλέβας

##### Κακοήθεια

Νεφροκυτταρικός καρκίνος, ουρογεννητικού συστήματος, παχέος εντέρου, οπισθοπεριτοναϊκό νεόπλασμα

##### Νεφρωσικό Σύνδρομο

##### Λοίμωξη

Ουροσήψη, βακτηριαιμία

##### Νεογνά

Βαρειά αφυδάτωση ή παρατεταμένη υπόταση

##### Εγχείρηση / τραύμα

Μεταμόσχευση νεφρού

##### Θρομβοφιλικό παράγοντες επίκτητοι ή κληρονομικοί

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, λήψη οιστρογόνων, λοχειά, μετάλλαξη γονιδίου II, παράγων V Leiden, έλλειψη πρωτεϊνών C, S, αντιθρομβίνης III

## **Κλινική Εικόνα**

Συχνότερα είναι ασυμπτωματική, εκδηλώνεται όμως και οξείως, ιδίως σε νεότερους ασθενείς<sup>5</sup> με άλγος νεφρικής χώρας, ναυτία/έμετο, πυρετό και αιματοουρία.<sup>4,6</sup> Κλινικώς μπορεί να υπάρχει ευαισθησία στην πλήξη της πλευροσπονδυλικής γωνίας και από τον εργαστηριακό έλεγχο αύξηση δεικτών φλεγμονής / LDH, αναιμία, μείωση αιμοπεταλίων (ΑΙΜΠ). Τα παραπάνω χρήζουν διαφορικής διάγνωσης από τον κωλικό νεφρού και την πυελονεφρίτιδα. Συχνά διαπιστώνεται επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας έως και οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ) σε αμφοτερόπλευρη προσβολή, ή σε μονόνεφρο.<sup>4,6</sup> Σε προσβολή της αριστερής νεφρικής φλέβας μπορεί να συμβεί θρόμβωση της αριστερής ωοθηκικής ή έσω σπερματικής φλέβας. Συχνή είναι η επέκταση στην κάτω κοίλη φλέβα (ΚΚΦ).

## **Διάγνωση**

Η αξονική τομογραφία (Computed Tomography:CT) με σκιαγραφικό είναι η εξέταση εκλογής με ευαισθησία 92% και ειδικότητα 100%.<sup>7</sup> Αναδεικνύει τον θρόμβο εντός της νεφρικής φλέβας, την ανάπτυξη παράπλευρου δικτύου, διόγκωση του νεφρού στην οξεία φάση και ενδεχόμενη παθολογία του νεφρού ή των γειτονικών δομών. Το υπερηχογράφημα (Ultrasound:U/S) Doppler έχει καλή ευαισθησία και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση των ασθενών υπό αγωγή (ανίχνευση ροής σε προηγουμένως θρομβωθείσα φλέβα). Τέλος η μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging: MRI) έχει την ίδια διαγνωστική αξία με την CT, δεν εκθέτει τον ασθενή σε ακτινοβολία και αποτελεί άριστη εναλλακτική επιλογή.<sup>8</sup>

## **Θεραπεία**

Η ηπαρίνη και τα κουμαρινικά αντιπηκτικά χρησιμοποιούνται από μακρού στην ΘΝΦ χωρίς να υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες. Από τις μελέτες παρατήρησης προκύπτει ότι η αντιπηκτική αγωγή οδηγεί σε επανασηραγγοποίηση της θρομβωθείσας φλέβας,<sup>6</sup> βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας ιδίως σε οξεία ΘΝΦ,<sup>5</sup> σε μείωση των υποτροπών,<sup>5</sup> και ίσως αύξηση της επιβίωσης.<sup>4</sup> Η απόφαση ωστόσο για χορήγηση ΑΑ επηρεάζεται από την πρόγνωση και τον κίνδυνο υποτροπής που

ποικίλλει ανάλογα με το υποκείμενο αίτιο. Ειδικότερα:

### **ΘΝΦ και νεφρωσικό σύνδρομο**

Το ΝΣ έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου αλλά και αρτηριακών θρομβώσεων. Η συχνότητα της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου είναι ετησίως 1%, 8 φορές υψηλότερη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.<sup>9</sup> Ο θρομβωτικός κίνδυνος είναι υψηλότερος επί υποκείμενης μεμβρανώδους σπειραματονεφρίτιδας,<sup>9,10</sup> τους πρώτους 6 μήνες από την διάγνωση,<sup>9,11</sup> και η χαμηλή αλβουμίνη ορού είναι ανεξάρτητος παράγων κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο,<sup>11,12</sup> ιδίως επί τιμών < 2.8 g / dl.<sup>12</sup> Η υπερπηκτικότητα αποδίδεται στην απώλεια του φυσικού αντιπηκτικού αντιθρομβίνη ΙΙΙ (Α ΙΙΙ) στα ούρα, σε συνδυασμό με την αντιδραστικά αυξημένη παραγωγή παραγόντων VIII, V, von Willebrand και ινωδογόνου. Η ΘΝΦ είναι η 3<sup>η</sup> κατά σειρά συχνότητας θρομβωτική επιπλοκή μετά την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και την πνευμονική εμβολή.<sup>11,13</sup> Συνήθως είναι ασυμπτωματική,<sup>5,10</sup> συχνά επεκτείνεται στην ΚΚΦ ή συνυπάρχει με πνευμονική εμβολή<sup>9,10</sup> και μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρη.

Δεδομένου του κινδύνου για θρομβωτικά επεισόδια και εξέλιξη σε πνευμονική εμβολή η θεραπεία είναι επιβεβλημένη, αρχικά με ηπαρίνη και ακολούθως με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ). Η διάρκεια στη βιβλιογραφία ποικίλλει από 3-12 μήνες, αλλά γενικά προτείνεται να διατηρείται έως ότου επιτευχθεί ύφεση του ΝΣ. Παράλληλα πρέπει να ξεκινά άμεσα η ειδική για το ΝΣ αγωγή με κορτικοστεροειδή / ανοσοκατασταλτικά.

Προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή με ΑΒΚ προτείνεται για μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα με αλβουμίνη ορού < 2,5 g / dl επί παρουσίας και άλλων παραγόντων κινδύνου για θρόμβωση τουλάχιστον για τους πρώτους 6 μήνες από τη διάγνωση.<sup>14</sup>

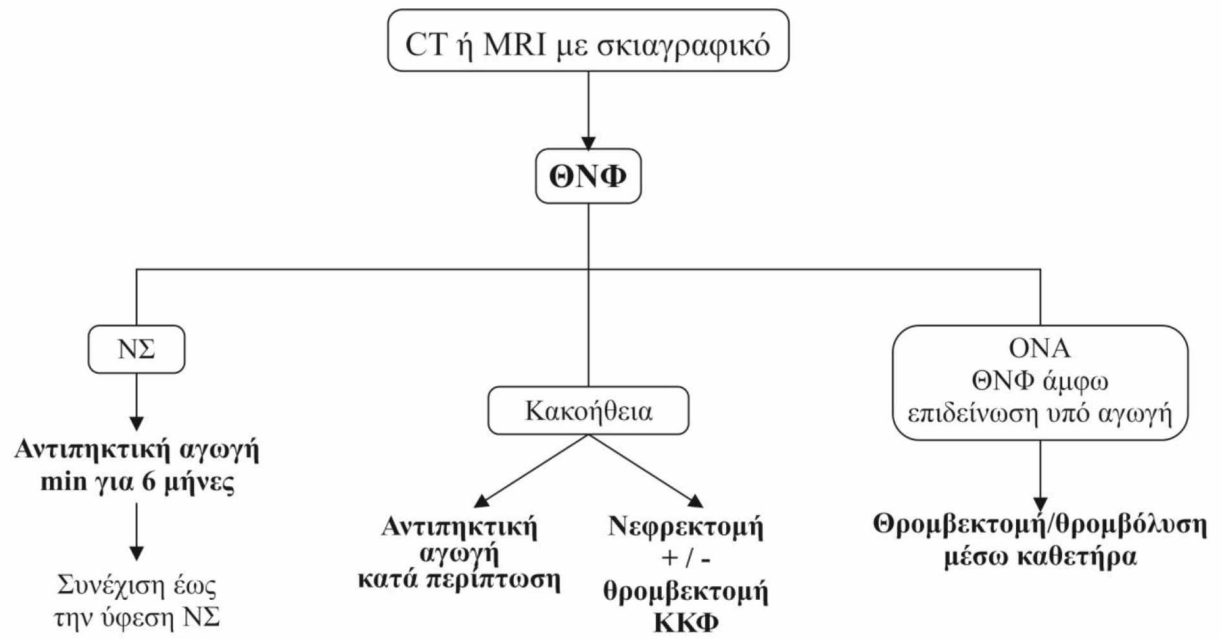
### **ΘΝΦ και κακοήθεια**

Η πρόγνωση των ασθενών αυτών είναι πτωχή. Ο καρκίνος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής της θρόμβωσης αλλά και αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο υπό ΑΑ. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας προτείνουν την κατά περίπτωση αντιμετώπιση με ΑΑ (ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους: ΗΜΜΒ) των ενδοκοιλιακών σπλαγχνικών θρομβώσεων που ανευρίσκονται τυχαία στον απεικονιστικό έλεγχο αυτών των ασθενών.<sup>15</sup> Ομοίως η Αμερικανική

Εταιρεία Αιματολογίας προτείνει την εξατομικευμένη θεραπεία των ασθενών με κακοήθεια βάσει παραμέτρων όπως η παρουσία συμπτωμάτων, η χρονιότητα της θρόμβωσης και η έκταση αυτής, η βεβαιότητα για τη διάγνωση και ο αιμορραγικός κίνδυνος.<sup>16</sup> Γενικά επί συμπτωματικής οξείας ΘΝΦ πρέπει να χορηγείται ΑΑ. Προτιμώνται κατά σειρά, τα αμέσως δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (όχι σε ασθενείς με καρκίνο γαστρεντερικού), η ΗΜΜΒ, και τελευταία τα κουμαρινικά, για διάστημα 3-6 μηνών.

Σχετικά με τη χρήση των αμέσως δρώντων από του στόματος αντιπηκτικών (Direct Oral AntiCoagulants: DOACs) γενικά στην ΘΝΦ, τα δεδομένα προέρχονται από 2 μικρές μελέτες<sup>17,18</sup> και 3 μεμονωμένες περιπτώσεις,<sup>19-21</sup> και δείχνουν αποτελεσματικότητα και ασφάλεια συγκρίσιμα με την ΗΜΜΒ. Χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες, ιδίως σε ασθενείς με ΝΣ, δεδομένης της υψηλής πρωτεϊνικής σύνδεσής τους (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη), απώλειας του συνδεδεμένου κλάσματος στα ούρα, με ενδεχόμενη διαταραχή της βιοδιαθεσιμότητας του μη συνδεδεμένου δραστικού κλάσματος.

Σε επιλεγμένες περιπτώσεις ΘΝΦ μπορεί να εφαρμοσθεί θρομβεκτομή ± τοπική θρομβόλυση, μέσω καθετήρα που τοποθετείται στην θρομβωμένη νεφρική φλέβα.<sup>22</sup> Ενδείξεις για αυτή την επεμβατική τεχνική είναι η οξεία νεφρική ανεπάρκεια, η αμφοτερόπλευρη ή εκτεταμένη ΘΝΦ, η επιδείνωση υπό ΑΑ ή η παρουσία νεφρικού μοσχεύματος.<sup>23</sup> Τέλος, σε περιπτώσεις νεφροκυτταρικού καρκίνου μπορεί να εφαρμοσθεί ριζική νεφρεκτομή με θρομβεκτομή στην ΚΚΦ, λαπαροσκοπικά ή με ανοιχτή χειρουργική επέμβαση.<sup>24</sup> Οι διαγνωστικές εξετάσεις και η θεραπευτική αντιμετώπιση που προτείνεται στη ΘΝΦ παρουσιάζονται συνοπτικά στο σχήμα 1.



Σχήμα 1 - Προτεινόμενος διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος σε θρόμβωση νεφρικής φλέβας



## 3.2 Θρόμβωση πυλαίας φλέβας

Είναι η πιο συχνή από τις σπλαγχνικές θρομβώσεις. Τα δύο κυριότερα αίτια είναι η κίρρωση και η κακοήθεια, κυρίως καρκίνος ήπατος – χοληφόρων, παγκρέατος, γαστρεντερικού συστήματος (ΓΣ) και άλλα ενδοκοιλιακά νεοπλάσματα. Η συχνή ΘΠΦ σε κίρρωτικούς, και η ασυνήθης ΘΠΦ σε ασθενείς χωρίς υποκείμενη κίρρωση / κακοήθεια, παρουσιάζουν διαφορές ως προς την αιτιολογία, την κλινική εικόνα, την πρόγνωση και τη θεραπεία και εξετάζονται παρακάτω ως διακριτές οντότητες.

### 3.2.1 Θρόμβωση πυλαίας φλέβας μη σχετιζόμενη με κίρρωση ή κακοήθεια

#### Αιτιολογία

Η παρουσία θρομβοφιλικού παράγοντα ανευρίσκεται στο 50% των περιπτώσεων ΘΠΦ χωρίς υποκείμενη κίρρωση ή κακοήθεια, με κυριότερο εξ' αυτών τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα (ΜΥΝ).<sup>25-28</sup> Συγκεντρωτικά τα αίτια φαίνονται στον πίνακα 2.

<b>Πίνακας 2. Αίτια θρόμβωσης πυλαίας φλέβας μη σχετιζόμενης με κίρρωση ή κακοήθεια</b>
<b>Συστηματικά αίτια</b>
<u>Θρομβοφιλία επίκτητη</u>
ΜΥΝ / μετάλλαξη γονιδίου JAK 2
Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
Αντισυλληπτικά / ορμονική υποκατάσταση / κύηση
Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία
<u>Θρομβοφιλία κληρονομική</u>
Μετάλλαξη γονιδίου προθρομβίνης ,παράγοντας V Leiden, έλλειψη πρωτεΐνης C, S, A III
<u>Συστηματικά νοσήματα</u>
Νόσοι συνδετικού ιστού, νόσος Αδαμαντιάδη – Behçet, αγγειίτιδες
<b>Τοπικά Αίτια</b>
<u>Ενδοκοιλιακή λοίμωξη / φλεγμονή</u>
Παγκρεατίτιδα, εκκολπωματίτιδα, χολοκυστίτιδα, ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ), κοιλιοκάκη
<u>Εγχείρηση/ τραύμα</u>
Σπληνεκτομή, μεταμόσχευση ήπατος, κολεκτομή

## **Κλινική Εικόνα**

Εκδηλώνεται κατ' εξοχήν με κοιλιακό άλγος, με πυρετό, αυξημένους δείκτες φλεγμονής, υποκλινικό (συνήθως) ασκίτη.<sup>3,25,26</sup> Επί επέκτασης στην άνω μεσεντέριο φλέβα υπάρχει κίνδυνος εντερικής ισχαιμίας και εμφράκτου, που εκδηλώνεται με επίμονο άλγος, εικόνα οξείας κοιλίας, πολυοργανική ανεπάρκεια, αιμορραγία από το ΓΣ και υψηλή θνητότητα.

Μπορεί να είναι ασυμπτωματική στο 30%, και δεν εμφανίζει συχνά αυτόματη αποκατάσταση της βατότητάς της.<sup>29</sup> Στη χρόνια μορφή της αναπτύσσονται πυλαιο-πυλαίες αναστομώσεις, το χαρακτηριστικό σηραγγώδες αιμαγγείωμα της πυλαίας (portal cavernoma), και εκδηλώνεται με τη μορφή των επιπλοκών της πυλαίας υπέρτασης, κίρσορραγία και σπληνομεγαλία. Κάποιοι εμφανίζουν εντερική ισχαιμία.

## **Διάγνωση**

Το U/S Doppler έχει ευαισθησία 89-93% και ειδικότητα 92-99% για τη διάγνωση της ΘΠΦ<sup>30</sup> και αποτελεί την αρχική επιλογή. Τα ευρήματα είναι απουσία ροής με παρουσία υπερηχοϊκού υλικού εντός της πυλαίας και διάταση αυτής.

Η CT με σκιαγραφικό έχει υψηλή ευαισθησία 90% και ειδικότητα 99%<sup>30</sup> και επιπλέον αναδεικνύει υποκείμενη παθολογία, επέκταση του θρόμβου στη μεσεντέριο φλέβα / κλάδους της και εντερική ισχαιμία. Γι' αυτό επί θετικών ευρημάτων από το U/S συνιστάται ως 2<sup>η</sup> εξέταση, για επιβεβαίωση της διάγνωσης και εκτίμηση της επέκτασης του θρόμβου.<sup>31,32</sup> Οι εικόνες πρέπει να ληφθούν κατά την πυλαία φάση ενώ η γαστρογραφίνη καλό είναι να αποφεύγεται. Εναλλακτικά της CT μπορεί να γίνει MRI με σκιαγραφικό η οποία έχει 100% ευαισθησία και 98% ειδικότητα.<sup>33</sup>

## **Θεραπεία**

Ασθενείς με θρομβοφιλία και ιδίως με MYN έχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής ή επέκτασης της θρόμβωσης σε μεσεντέριο- σπληνική φλέβα.<sup>25,27,28,34</sup> Αντίθετα η παρουσία παροδικού παράγοντα κινδύνου έχει τον χαμηλότερο θρομβωτικό κίνδυνο.<sup>25</sup> Τα δεδομένα για τη θεραπεία της ΘΠΦ προέρχονται από μικρές μελέτες παρατήρησης, αναδρομικές κυρίως που αφορούν μη κίρρωτικούς – μη καρκινοπαθείς ασθενείς<sup>26-29,34,35</sup> και από μεγαλύτερες μελέτες σε ασθενείς με σπλαγγχνική

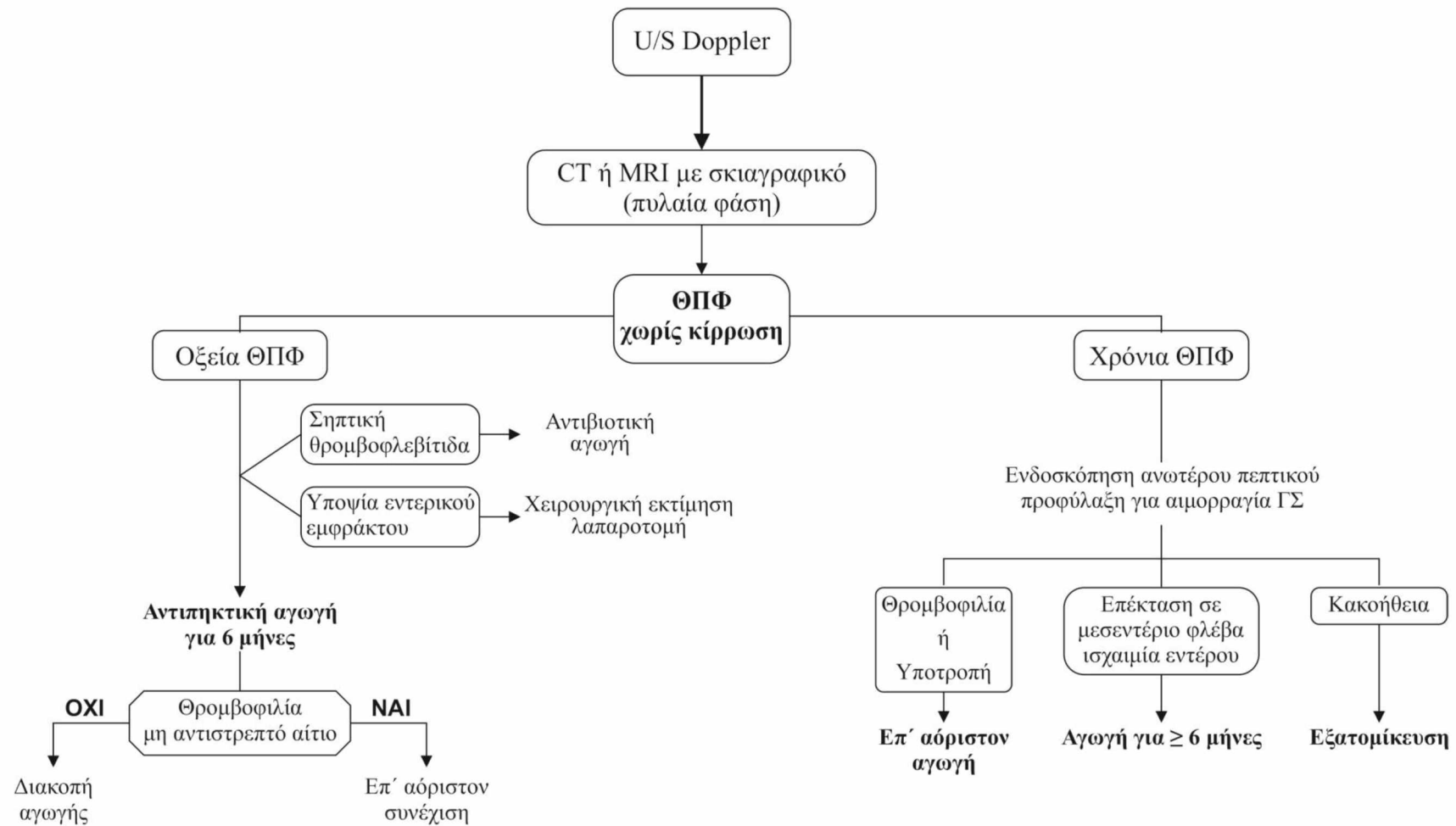
θρόμβωση.<sup>3,25</sup>

Σύμφωνα με αυτές η ΑΑ (ηπαρίνη, ΑΒΚ) οδηγεί σε βαθμό επανασηραγγοποίησης της πυλαίας επί οξείας θρόμβωσης συνήθως εντός των πρώτων 6 μηνών θεραπείας,<sup>26,34</sup> σε μείωση του κινδύνου επέκτασης του θρόμβου στη μεσεντέριο φλέβα,<sup>26</sup> και σε μείωση των νέων θρομβωτικών επεισοδίων.<sup>25,27,28,34</sup> Τα αντιπηκτικά σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε κάποιες μελέτες,<sup>27</sup> όχι όμως σε άλλες.<sup>25,26</sup> Η προφυλακτική αγωγή με β- αποκλειστές ή με περίδεση κιρσών μειώνει τον κίνδυνο αιμορραγίας σε χρόνια ΘΠΦ.<sup>34,35</sup>

Με βάση τα παραπάνω οι κατευθυντήριες οδηγίες<sup>31,32,36</sup> συνιστούν την άμεση έναρξη αντιπηκτικής αγωγής επί οξείας ΘΠΦ με ΗΜΜΒ ή μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ) σε όλους τους ασθενείς επί απουσίας αντενδείξεων. Επί υποψίας εντερικού εμφράκτου συνιστάται χειρουργική εκτίμηση / αντιμετώπιση. Η αγωγή χορηγείται τουλάχιστον για 3-6 μήνες (ΑΒΚ ή ΗΜΜΒ) και συνεχίζεται επ' αόριστον επί υποκείμενης θρομβοφιλίας.

Στη χρόνια ΘΠΦ αγωγή θα λάβουν, αφού προηγηθεί ενδοσκόπηση και προφυλακτική αγωγή για υψηλού κινδύνου κιρσούς, όσοι διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο, υποτροπής ή εντερικού εμφράκτου: ασθενείς με θρομβοφιλία, επέκταση θρόμβου στη μεσεντέριο φλέβα, ή εντερική ισχαιμία ως απότοκο αυτής.<sup>27,35</sup> Σε αντίθεση με τις παλαιότερες συστάσεις του Αμερικανικού Κολλεγίου Νοσημάτων Θώρακος του 2012,<sup>37</sup> οι νεότερες της Διεθνούς Εταιρείας για την Θρόμβωση και την Αιμόσταση προτείνουν αγωγή και επί περιπτώσεων οξείας ΘΠΦ που ανευρίσκονται σε τυχαίο απεικονιστικό έλεγχο,<sup>36</sup> δεδομένου ότι οι τελευταίες έχουν τον ίδιο κίνδυνο υποτροπής ή επέκτασης της θρόμβωσης, συγκριτικά με τις συμπτωματικές θρομβώσεις, ιδίως επί υποκείμενης κακοήθειας.<sup>2,38</sup>

Οι μελέτες για τη χορήγηση των DOACs σε μη κίρρωτικούς με ΘΠΦ είναι λίγες με μικρό αριθμό ασθενών.<sup>18,39,40,41</sup> Σε αυτές τα DOACs έχουν ισοδύναμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια έναντι της ενοξαπαρίνης ενώ υπερτερούν της βαρφαρίνης. Οι συστάσεις παρουσιάζουν ανομοιογένεια, με κάποιες να μην τα προτείνουν<sup>31,32</sup> ενώ οι νεότερες τα προτείνουν ως 1<sup>η</sup> επιλογή.<sup>36</sup>



Σχήμα 2 - Προτεινόμενος διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος σε θρόμβωση πυλαίας φλέβας μη σχετιζόμενη με κίρρωση

### **3.2.2 Θρόμβωση πυλαίας φλέβας και κίρρωση**

Είναι η πιο συχνή θρομβωτική επιπλοκή της κίρρωσης. Ο επιπολασμός κυμαίνεται από 1% επί αντιρροπούμενης κίρρωσης, έως 20% σε ασθενείς υποψηφίους για μεταμόσχευση.

#### **Αιτιολογία**

Η ανάπτυξή της συνδέεται με προχωρημένο στάδιο κίρρωσης – κυρίως Child-Pugh C – και χαμηλή ταχύτητα ροής στην πυλαία φλέβα. Η μηχανική στάση καθώς και άλλοι τοπικοί παράγοντες, όπως η διήθηση από ηπατοκυτταρικό νεόπλασμα, ενδοκοιλιακή λοίμωξη, εγχείρηση ή θεραπευτικές παρεμβάσεις όπως διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση, υπερτερούν των συστηματικών παραγόντων στην αιτιολογία της ΘΠΦ. Κληρονομική θρομβοφιλία μπορεί να συνυπάρχει, με συχνότερη τη μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης, αλλά η αναζήτησή της συνιστάται σε συγκεκριμένους κίρρωτικούς ασθενείς, με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης.<sup>32</sup>

#### **Κλινική εικόνα**

Η οξεία ΘΠΦ συχνά είναι ασυμπτωματική και ανακαλύπτεται στα πλαίσια της παρακολούθησης των κίρρωτικών με U/S κοιλίας, ή μπορεί να εμφανισθεί με εικόνα μη αντιρροπούμενης κίρρωσης σε προηγουμένως σταθερούς ασθενείς, κυρίως με τη μορφή αιμορραγίας από οισοφαγικούς κισσούς. Με την ίδια εικόνα εμφανίζεται και η χρόνια ΘΠΦ, η οποία ακτινολογικά χαρακτηρίζεται από την παρουσία του πυλαίου σπραγγώδους αιμαγγειώματος. Διακρίνεται σε μερική (συνηθέστερα), και πλήρη.

#### **Διάγνωση**

Η αρχική εξέταση εκλογής είναι το U/S Doppler, το οποίο έχει ευαισθησία 90% για την πλήρη, αλλά 50% για την μερική ΘΠΦ.<sup>31</sup> Η παχυσαρκία, ο ασκίτης, η αεροπλήθεια του εντέρου και η εμπειρία του εξεταστή περιορίζουν την διαγνωστική του ακρίβεια. Επί αρνητικών ευρημάτων από το U/S και υψηλή υποψία, αλλά και επί ευρημάτων συμβατών με ΘΠΦ, συνιστάται CT ή MRI με σκιαγραφικό (πυλαία φάση)

<sup>31,32</sup> για την διάγνωση, ή για την εκτίμηση επέκτασης της θρόμβωσης σε μεσεντέριο / σπληνική φλέβα, και τον αποκλεισμό νεοπλάσματος ή νεοπλασματικής διήθησης της πυλαίας φλέβας η οποία δεν χρήζει ΑΑ.

### **Πρόγνωση**

Η ΘΠΦ, ιδίως η μερική, μπορεί να εμφανίσει αυτόματη επανασηραγοποίηση σε κίρρωτικούς ασθενείς σε ποσοστό έως 45%, αλλά δεν είναι γνωστοί οι παράγοντες που προδιαθέτουν σε αυτό.<sup>42-44</sup> Θεωρητικά η ΘΠΦ επιβαρύνει την πρόγνωση των κίρρωτικών ασθενών λόγω επιδείνωσης της πυλαίας υπέρτασης (ΠΥ) και εμφάνισης των επιπλοκών αυτής. Τα δεδομένα έως τώρα είναι αντικρουόμενα εάν όντως η ΘΠΦ επηρεάζει την φυσική πορεία των ασθενών με κίρρωση. Μερικές μελέτες δείχνουν όφελος επιβίωσης με τη λήψη της ΑΑ,<sup>42,43,45</sup> άλλες όχι.<sup>44</sup> Μεγάλη πολυκεντρική μελέτη δεν έδειξε συσχέτιση της ΘΠΦ (κυρίως της μερικής), με επιδείνωση της ηπατικής ανεπάρκειας και τη θνητότητα.<sup>46</sup> Η ΘΠΦ συσχετίζεται με τεχνικές δυσκολίες κατά την εγχείρηση μεταμόσχευσης ήπατος (ΜΗ) και – ιδίως η πλήρης θρόμβωση – με αυξημένη θνητότητα μετά ΜΗ.<sup>47</sup> Τέλος, επί επέκτασης του θρόμβου στην άνω μεσεντέριο φλέβα υπάρχει κίνδυνος εντερικού εμφράκτου και αυξημένη θνητότητα.<sup>48</sup>

### **Θεραπεία**

Στην κίρρωση υπάρχει μια εύθραυστη ισορροπία μεταξύ του θρομβωτικού και του αιμορραγικού κινδύνου. Στον θρομβωτικό κίνδυνο οδηγούν η σημαντική μείωση της παραγωγής του φυσικού αντιπηκτικού πρωτεΐνης C από το ήπαρ, σε συνδυασμό με την αύξηση των από το ενδοθήλιο προερχόμενων παραγόντων VIII και von Willebrand. Σε μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη, οι κίρρωτικοί ασθενείς είχαν τη μεγαλύτερη συχνότητα θρομβωτικών επιπλοκών αλλά και μειζόνων αιμορραγιών.<sup>1</sup>

Παλαιότερες συστάσεις συνιστούσαν εξατομικευμένη προσέγγιση.<sup>49</sup> Τα δεδομένα που υπάρχουν σήμερα προέρχονται από μη τυχαιοποιημένες μελέτες, ως επί το πλείστον αναδρομικές, που περιλαμβάνουν κυρίως ασθενείς με μερική ΘΠΦ.<sup>42-45, 50-54</sup> Στις μελέτες αυτές παρατηρήθηκε επανασηραγοποίηση (μερική ή πλήρης) της πυλαίας φλέβας σε ποσοστό 55-75% υπό ΑΑ, με κυριότερο προγνωστικό παράγοντα την πρόωμη έναρξη αυτής (< 6μήνες από τη διάγνωση).<sup>51</sup>

Αυτό επιτεύχθηκε στους περισσότερους μετά 6μηνη χορήγηση ΑΑ.<sup>51-53</sup> Τα αντιπηκτικά που χορηγήθηκαν ήταν ΗΜΜΒ, ΑΒΚ, ενώ τελευταίες μελέτες χορηγούν

DOACs.<sup>55,56</sup> Σύμφωνα με τη μεταανάλυση των Loffredo et al, η ΑΑ συγκρινόμενη με τη μη χορήγηση αυτής, είχε αυξημένη συχνότητα επίτευξης βατότητας της πυλαίας φλέβας με μικρότερο κίνδυνο αιμορραγίας από κισσούς, το τελευταίο σχετιζόμενο με χορήγηση ΗΜΜΒ.<sup>57</sup> Στις παραπάνω μελέτες εφαρμόστηκε στρατηγική πρόληψης αιμορραγίας ΓΣ επί παρουσίας υψηλού κινδύνου κισσών με μη εκλεκτικούς β-αποκλειστές ± περίδεση κισσών, καθώς και μείωση της δόσης της ΗΜΜΒ επί θρομβοπενίας.<sup>42,45,53-56</sup> Ο αυξημένος θρομβωτικός κίνδυνος σε αυτούς τους ασθενείς φαίνεται από το σημαντικό ποσοστό υποτροπής της ΘΠΦ (έως 38%), λίγους μήνες μετά τη διακοπή της ΑΑ.<sup>42,45,53</sup>

Με βάση τα παραπάνω, οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν την άμεση χορήγηση ΑΑ σε οξεία ΘΠΦ, ιδίως σε πλήρη απόφραξη αυτής, τουλάχιστον για 6 μήνες.<sup>32</sup> Σε υποψήφιους για ΜΗ ασθενείς, σε υποκείμενη θρομβοφιλία ή επέκταση της θρόμβωσης στη μεσεντέριο φλέβα προτείνεται ΑΑ και σε χρόνια ΘΠΦ με παρατεταμένη χορήγηση αυτής.<sup>31,32</sup> Στην αρχική φάση χορηγείται ηπαρίνη (ΗΜΜΒ ή ΜΚΗ), και κατά την περίοδο συντήρησης ΑΒΚ ή ΗΜΜΒ. Ορισμένες επισημάνσεις σχετικά με τη θεραπεία φαίνονται συγκεντρωτικά στον πίνακα 3.

### Πίνακας 3: Θρόμβωση πυλαίας φλέβας και κίρρωση – επισημάνσεις

Συνιστάται ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού πριν την έναρξη ΑΑ.

Σε παρουσία υψηλού κινδύνου κισσών: προφυλακτική αγωγή με μη εκλεκτικούς β-αποκλειστές ή περίδεση κισσών.<sup>31,32</sup>

Θεραπεία στην οξεία φάση:

ΜΚΗ: προτιμητέα σε νεφρική ανεπάρκεια, σε υψηλού αιμορραγικού κινδύνου ασθενείς, σε επικείμενες επεμβατικές πράξεις.

ΗΜΜΒ: προτιμητέα σε χαμηλό αριθμό ΑΙΜΠ.

Ενδεχόμενη μείωση δόσης ΗΜΜΒ επί ΑΙΜΠ < 100.000/  $\mu$ L.<sup>58</sup>

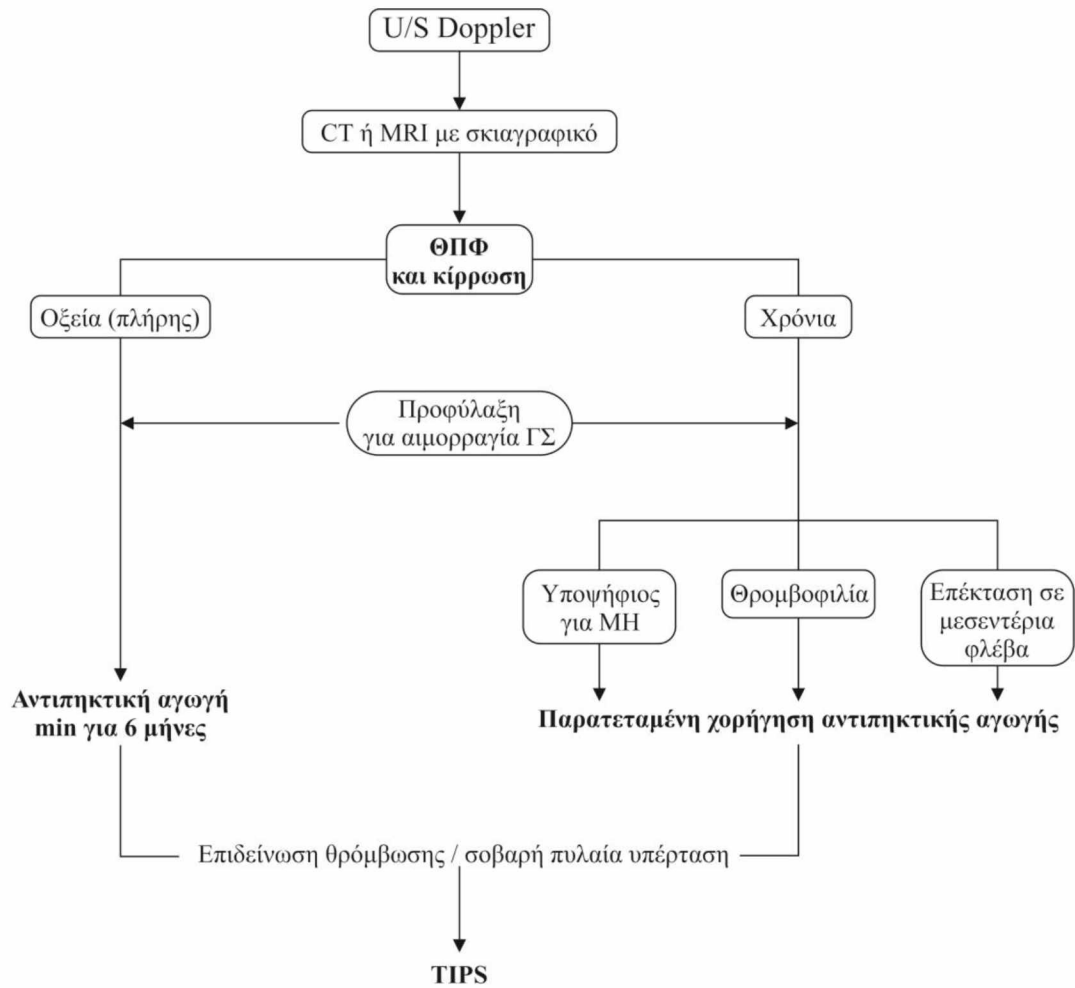
Στάθμιση οφέλους / κινδύνου για χορήγηση ΗΜΜΒ επί ΑΙΜΠ < 50.000 /  $\mu$ L.<sup>32</sup>

Η αιμορραγία συγχρόνως με την διάγνωση της ΘΠΦ δεν αποκλείει την ΑΑ. Συνιστάται επιτυχής αντιμετώπιση της αιμορραγίας (π.χ. περίδεση κισσών) και καθυστέρηση έναρξης ΑΑ έως 2 εβδομάδες.<sup>32,51</sup>

Η μέτρηση του INR και της anti Xa δραστηριότητας δεν συσχετίζεται ικανοποιητικά στην κίρρωση με την αντιπηκτική δράση των ABK και ηπαρίνης αντίστοιχα. Τα DOACs έχουν εύκολη χορήγηση και δεν απαιτούν εργαστηριακή παρακολούθηση, αλλά στις μελέτες που τα καθιέρωσαν δεν χορηγήθηκαν σε κίρρωτικούς ασθενείς ή σε ασθενείς με αριθμό ΑΙΜΠ < 100.000 /  $\mu\text{L}$  (με εξαίρεση την ριβαροξαμπάνη). Στη βιβλιογραφία υπάρχουν τα τελευταία χρόνια μικρές μελέτες σε κίρρωτικούς ασθενείς που έλαβαν DOACs για ΘΠΦ<sup>55,56</sup> ή για σπλαγχνικές θρομβώσεις,<sup>39,59,60</sup> και αφορούν αντιτροπούμενη κίρρωση (Child – Pugh A και λιγότερους με B). Δείχνουν παρόμοια ή και καλύτερη αποτελεσματικότητα έναντι της κλασικής ΑΑ με συγκρίσιμες αιμορραγικές επιπλοκές.<sup>55,56</sup> Η εμπειρία είναι περιορισμένη<sup>32</sup> αλλά φαίνεται ότι μπορούν να χορηγηθούν σε αντιτροπούμενη κίρρωση.<sup>36</sup>

Η διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: TIPS) χρησιμοποιείται ήδη στην κίρρωση για την αντιμετώπιση των επιπλοκών της ΠΥ. Σε ασθενείς με ΘΠΦ είναι αποτελεσματική και ασφαλής θεραπευτική επιλογή σε περίπτωση επιδείνωσης της θρόμβωσης υπό ΑΑ ή όταν αυτή αντενδείκνυται, καθώς οδηγεί σε μακροπρόθεσμη βατότητα της πυλαίας φλέβας σε υψηλό ποσοστό ασθενών (84%) και ενδεχομένως σε αύξηση της επιβίωσης σε προχωρημένη κίρρωση.<sup>61</sup>





Σχήμα 3 - Προτεινόμενος διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος σε θρόμβωση πυλαίας φλέβας και κίρρωση

### 3.3 Θρόμβωση Μεσεντερίου Φλέβας

Πρόκειται για σπάνια νόσο με επιπολασμό 1 στις 5.000 – 15.000 εισαγωγές ασθενών και είναι υπεύθυνη για το 5-15 % όλων των περιπτώσεων μεσεντερίου ισχαιμίας. Συχνότερα συνυπάρχει με ΘΠΦ (ή και της σπληνικής φλέβας), αλλά μπορεί να είναι μεμονωμένη. Η επίπτωση είναι υψηλότερη στις ηλικίες 70-80 έτη.

#### Αιτιολογία

Οι αιτιολογικοί παράγοντες είναι παρόμοιοι με αυτούς που είναι υπεύθυνοι για την ΘΠΦ.<sup>3,25,62,63</sup> Στην μεμονωμένη ΘΜΦ υπερτερούν οι θρομβοφιλικόι παράγοντες επίκτητοι ή κληρονομικοί, με συχνότερα τα MYN / μετάλλαξη του JAK2 και τις μεταλλάξεις του παράγοντα V και του γονιδίου της προθρομβίνης. Στην συνδυασμένη ΘΜΦ και ΘΠΦ υπερτερούν τοπικά αίτια, κυρίως η κακοήθεια και η κίρρωση, με συχνή επίσης την ανεύρεση παγκρεατίτιδας, ΙΦΝΕ και της σπληνεκτομής. Μπορεί να συνυπάρχουν περισσότεροι από ένας παράγοντες στον ίδιο ασθενή.

#### Κλινική εικόνα

Στην οξεία ΘΜΦ προεξάρχον σύμπτωμα είναι το κοιλιακό άλγος που μπορεί να είναι οξύ ή να έχει τη μορφή πιο άτυπου άλγους με διάρκεια 1-2 εβδομάδων μέχρι να τεθεί η διάγνωση.<sup>3,48</sup> Συνυπάρχουν μη ειδικά συμπτώματα ναυτία, έμετοι, διάρροια. Ο υψηλός πυρετός από την αρχή, θέτει την υπόνοια σηπτικής θρομβοφλεβίτιδας της πυλαίας φλέβας συνεπεία ενδοκοιλιακής λοίμωξης.<sup>64</sup> Η εμφάνιση σημείων περιτονίτιδας, η καταπληξία, ο ασκίτης και η γαστρεντερική αιμορραγία υποδηλώνουν εντερική νέκρωση και απαιτούν άμεση χειρουργική εκτίμηση και αντιμετώπιση. Στην χρόνια ΘΜΦ τα κοιλιακά συμπτώματα διαρκούν >4 εβδομάδες, υπάρχει εικόνα ΠΥ, ή ανευρίσκεται τυχαία σε απεικονιστικό έλεγχο (ασυμπτωματική).

#### Πρόγνωση

Εάν δεν χορηγηθεί ΑΑ επιπλέκεται στο 1/3 των περιπτώσεων από εντερική νέκρωση<sup>63</sup> η οποία έχει υψηλή θνητότητα: θνητότητα εντός των πρώτων 30 ημερών  $\approx$  20%.<sup>48,65,66</sup> Ασθενείς με θρόμβωση μικρότερων φλεβικών κλάδων έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εντερικού εμφράκτου. Η προχωρημένη ηλικία, η αυξημένη

διάρκεια των συμπτωμάτων προ της διάγνωσης, η υποκείμενη κακοήθεια είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες αυξημένης θνητότητας.<sup>48,63</sup> Τα τελευταία χρόνια η ταχύτερη διάγνωση με CT και η άμεση έναρξη ΑΑ έχουν μειώσει τη θνητότητα.<sup>67</sup>

### **Διάγνωση**

Από τον εργαστηριακό έλεγχο ανευρίσκονται λευκοκυττάρωση, αιμοσυμπύκνωση, αυξημένη αμυλάση, και σε προχωρημένο στάδιο της νόσου αυξημένο γαλακτικό οξύ. Η αυξημένη τιμή των δ-διμερών είναι ευαίσθητος δείκτης αλλά μη ειδικός.

Η CT με σκιαγραφικό, με πρωτόκολλο 3 φάσεων (χωρίς σκιαγραφικό, αρτηριακή και πυλαία φάση) και με λεπτές τομές έως 1mm, θέτει τη διάγνωση σε οξεία και χρόνια ΘΜΦ.<sup>68,69</sup> Η CT έχει το επιπλέον πλεονέκτημα της ανάδειξης των ευρημάτων ισχαιμίας – νέκρωσης του εντέρου: διάταση εντερικών ελίκων, πάχυνση του εντερικού τοιχώματος ή παρουσία αέρα εντός αυτού, φυσαλίδες αέρα εντός της πυλαίας φλέβας, ασκίτης.<sup>68</sup> Η CT αποτελεί την εξέταση αναφοράς για τη διάγνωση της ΘΜΦ με ευαισθησία 96% και ειδικότητα 90-94%. Εναλλακτικά η διάγνωση μπορεί να γίνει με MRI με σκιαγραφικό.<sup>70</sup> Το U/S Doppler είναι ευαίσθητο για τη διάγνωση συνυπάρχουσας ΘΠΦ, όχι όμως για τη θρόμβωση των μεσεντερικών φλεβών. Η αγγειογραφία είναι επεμβατική μέθοδος και χρησιμοποιείται σήμερα κατά τη διάρκεια ενδαγγειακών παρεμβάσεων.

### **Θεραπεία**

Περιλαμβάνει υποστηρικτή και αντιπηκτική αγωγή. Χορηγούνται υγρά και ηλεκτρολύτες, παρεντερική σίτιση, αναλγητικά, αντιβιοτική αγωγή και μεταγίσεις. Η ΑΑ είναι εκ των ων ουκ άνευ. Σύμφωνα με τις μελέτες τα αντιπηκτικά φάρμακα επιτυγχάνουν επανασηραγγοποίηση της μεσεντερίου φλέβας σε υψηλό ποσοστό ασθενών,<sup>26,64,67</sup> μείωση των υποτροπών,<sup>1,62,71</sup> μείωση της συχνότητας του εντερικού εμφράκτου.<sup>26,66</sup>

Από τις μελέτες των DOACs σε ΘΜΦ<sup>71</sup> και σε ασθενείς με θρομβώσεις σπλαγγχνικών φλεβών<sup>18,40,41</sup> αν και αναδρομικές και με μικρό αριθμό ασθενών, προκύπτει ότι είναι εξίσου αποτελεσματικά με την κλασική αγωγή (HMMB / ABK) με ισοδύναμη έναντι HMMB ή καλύτερη έναντι ABK ασφάλεια. Οι μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν DOACs με την ενδειξη της σπλαγγχνικής θρόμβωσης, με ή χωρίς υποκείμενη κίρρωση, παρουσιάζονται συγκεντρωτικά στον πίνακα 4.

**Πίνακας 4: Αντιπηκτική αγωγή με DOACs σε ασθενείς με σπλαγγχικές θρομβώσεις\***

Συγγραφείς, έτος, είδος μελέτης	Ένδειξη για AA	Αριθμός ασθενών, είδος AA	Διάρκεια αγωγής	Αποτελεσματικότητα	Ασφάλεια
<b>Janczak et al. 2018</b> προοπτική	<u>Οξεία θρόμβωση σε ασυνήθη θέση</u> (σπλαγγχικές, νεφρική, ωοθηκική φλέβα, φλεβώδεις κόλποι εγκεφάλου)	<b>n = 63</b> (σπλαγγχικές θρομβώσεις, n = 48) DOACs, n = 36 ριβαροξαμπάνη, n = 22 απιξαμπάνη, n = 14 ενοξαπαρίνη, n = 23 ABK, n = 4	Τουλάχιστον 3 μήνες	Ίδια συχνότητα υποτροπών  2/36 υπό DOAC 3/23 υπό ενοξαπαρίνη	Χωρίς διαφορά στις μείζονες αιμορραγίες  2/36 υπό DOAC 3/23 υπό ενοξαπαρίνη
<b>Hanafy et al. 2018</b> τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη	<u>Οξεία ΘΠΦ</u> μετά σπληνεκτομή ή ενδοκοιλιακή λοίμωξη, σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση από ηπατίτιδα C	<b>n = 80</b> ριβαροξαμπάνη, n = 40 ABK, n = 40	3-12 μήνες	Πλήρης επανασηραγοποίηση πυλαίας φλέβας  85% υπό ριβαροξαμπάνη 45% υπό ABK	Στην ομάδα των ABK  43% σοβαρή αιμορραγία ΓΣ 12% μεσεντέρια ισχαιμία 10% υποτροπές 20% θάνατος
<b>Nagaoki et al. 2018</b> αναδρομική	<u>ΘΠΦ και κίρρωση</u>	<b>n = 50</b> χορήγηση danaparoid ενδοφλέβια για 2 βδομάδες ↘ εντοξαμπάνη, n = 20 ↙ ABK, n = 30	6 μήνες	Πλήρης ανταπόκριση στη θεραπεία  70% υπό εντοξαμπάνη 20% υπό ABK	Κλινικά σημαντική αιμορραγία ΓΣ  15% υπό εντοξαμπάνη 7% υπό ABK
<b>Salim et al. 2018</b> αναδρομική	<u>Οξεία ΘΜΦ</u> στο 42% επέκταση σε πυλαία, σπληνική φλέβα	<b>n = 102</b> DOACs, n = 22 ριβαροξαμπάνη, n = 14 απιξαμπάνη, n = 5 νταμπιγκατράνη, n = 3 HMMB, n = 22 ABK, n = 56	Τουλάχιστον 6 μήνες	Επανασηραγοποίηση (μετρήθηκε σε 70 ασθενείς)  69% υπό DOAC (37% πλήρης) 71% υπο ABK (11% πλήρης)	Μείζονες αιμορραγίες  DOAC = 9% ABK = 14%

Πίνακας 4. (συνέχεια)

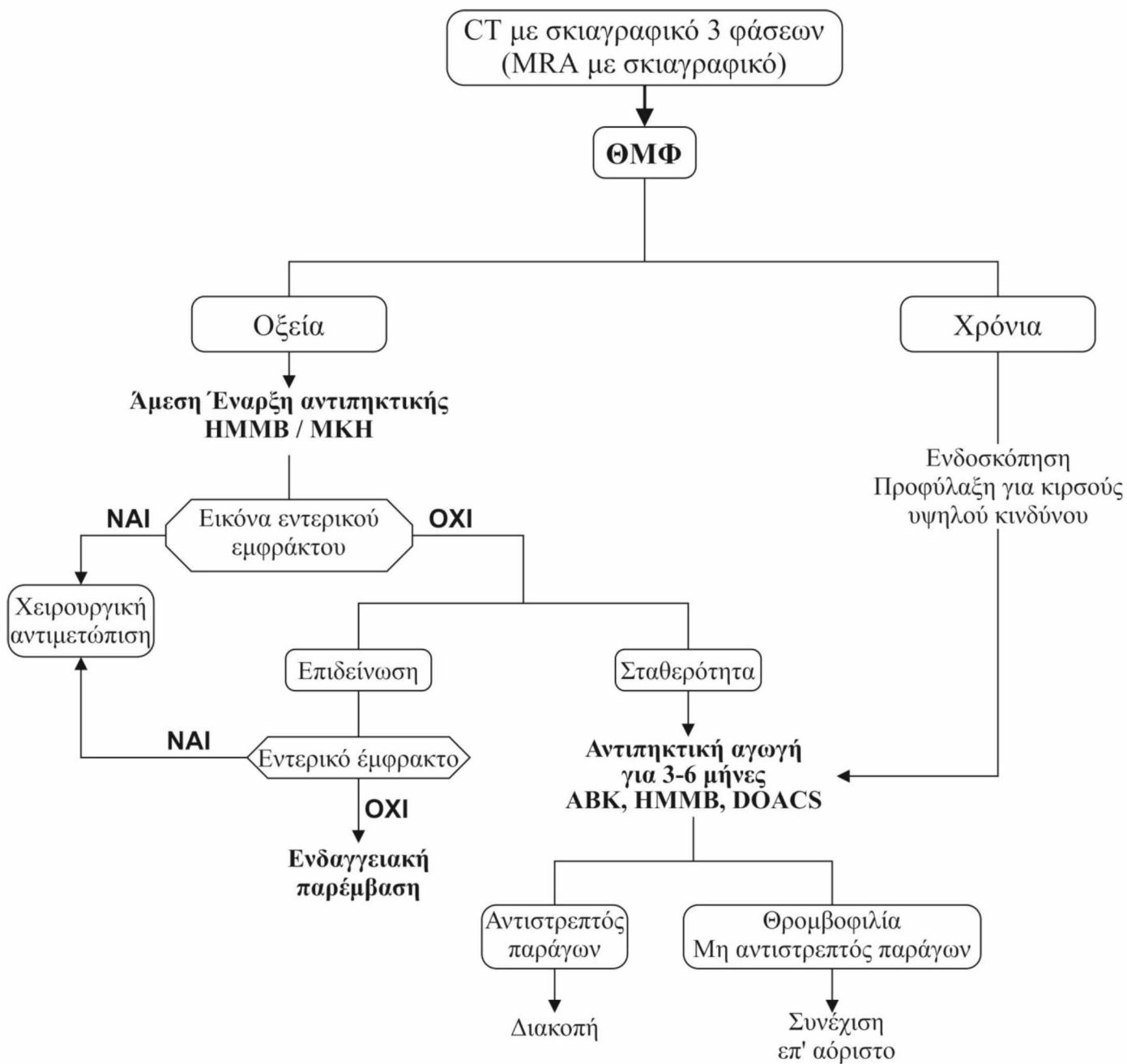
Συγγραφείς, έτος, είδος μελέτης	Ένδειξη για AA	Αριθμός ασθενών, είδος AA	Διάρκεια αγωγής	Αποτελεσματικότητα	Ασφάλεια
<b>Naymagon et al 2020</b> αναδρομική	<u>Οξεία ΘΠΦ</u> στο 51% επέκταση και σε άλλη σπλαγχνική φλέβα	<b>n = 330</b> DOACs, n = 93 ριβαροξαμπάνη, n = 65 απιξαμπάνη, n = 20 νταμπιγκατράνη, n = 8 ενοξαπαρίνη, n = 70 ABK, n = 108 Χωρίς AA, n = 57	Τουλάχιστον 3 μήνες	Πλήρης ακτινολογική ύφεση 65% υπό DOAC 57% υπό ενοξαπαρίνη 31% υπό ABK  το 1/5 ασθενών υπό AA → χρόνια πυλαία υπέρταση  πολύ πτωχά αποτελέσματα σε JAK2 (+)	Μείζονες αιμορραγίες  2/93 υπό DOAC 10/70 υπό ενοξαπαρίνη 26/108 υπό ABK
<b>Serrao et al. 2021</b> αναδρομική	<u>Θρόμβωση σπλαγχνικών φλεβών</u>  υπό παρατεταμένη αγωγή λόγω αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου  πολλαπλά φλεβικά στελέχη 48%, ΘΠΦ 28 %, ΣΒC11%, ΘΜΦ 7%, ΘΣΦ 4%	<b>n = 70</b> αρχικά χορήγηση σε όλους ABK ↳ λήψη DOAC, n = 28 ↳ συνέχιση ABK, n = 42 απιξαμπάνη, n = 19 ριβαροξαμπάνη, n = 7 εντοξαμπάνη, n = 2	(διάμεση διάρκεια)  DOAC: 1,9 χρόνια ABK: 6 χρόνια	Παρόμοια επίπτωση θρομβωτικών επεισοδίων  2/28 υπό DOAC 3/42 υπό ABK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Όχι μείζονες αιμορραγίες</li> <li>• Ελάχιστες αιμορραγίες: 0% υπό DOAC 26% υπό ABK</li> </ul>

\* Δεν περιλαμβάνονται μελέτες στις οποίες η χορήγηση των DOACs έγινε και για άλλες ενδείξεις (κολπική μαρμαρυγή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση).

Ως εκ των ανωτέρω, οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη χορήγηση αντιπηκτικών σε όλους τους ασθενείς με οξεία ΘΜΦ εάν δεν υπάρχουν αντενδείξεις.<sup>32,72</sup> Στην αρχική φάση χορηγούνται ΗΜΜΒ ή ΜΚΗ (η τελευταία ενδείκνυται σε πιθανολογούμενη χειρουργική παρέμβαση, πιο εύκολα αναστρέψιμη επί αιμορραγίας). Για τη συνέχιση χορηγούνται ΗΜΜΒ (ιδίως επί υποκείμενης κακοήθειας), ΑΒΚ ή DOACs μετά την σταθεροποίηση του ασθενούς (συνήθως 2-3 εβδομάδες μετά).<sup>72</sup> Η προτεινόμενη διάρκεια της αγωγής είναι τουλάχιστον 3-6 μήνες και παρατείνεται εφ'όρου ζωής επί θρομβοφιλίας, ή υποτροπιάζουσας θρόμβωσης μετά από προσεκτική και περιοδική στάθμιση του αιμορραγικού κινδύνου.<sup>32,72</sup> Στη χρόνια ΘΜΦ τα αντιπηκτικά βελτιώνουν την πρόγνωση εφόσον προηγηθεί προφυλακτική αγωγή με β-αποκλειστές για υψηλού κινδύνου κισσούς<sup>35</sup> και μπορεί να χορηγηθούν κατά περίπτωση.

Επί εντερικού εμφράκτου / περιτονίτιδα συνιστάται επείγουσα λαπαροτομή και αφαίρεση του μη βιώσιμου τμήματος του εντέρου. Μπορεί να συνδυαστεί με χειρουργική θρομβεκτομή.

Σε επιμονή ή επιδείνωση των συμπτωμάτων παρά την ΑΑ, και εφόσον δεν υπάρχει απόλυτη ένδειξη για εγχείρηση, μπορεί να δοκιμασθεί θρομβολυτική αγωγή τοπικά, μέσω καθετήρα στην πυλαία φλέβα που τοποθετείται με διασφαγιτιδική συχνότερα ή διαδερμική – διηπατική προσέγγιση, ή με καθετήρα στην άνω μεσεντέριο αρτηρία.<sup>73,74</sup> Η τοπική θρομβόλυση μπορεί να συνδυαστεί και με μηχανική θρομβεκτομή. Οι μελέτες, που αφορούν μικρές σειρές ασθενών, δείχνουν επιτυχία των τεχνικών αυτών στην διάνοιξη του αγγείου και πρόληψη της εντερικής νέκρωσης/χειρουργικής παρέμβασης με βελτίωση της πρόγνωσης,<sup>73,74</sup> ενδεχομένως με το κόστος των αυξημένων αιμορραγικών επιπλοκών.<sup>74</sup> Επί του παρόντος δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις.<sup>72</sup> Μεμονωμένοι ασθενείς σε εξειδικευμένα κέντρα μπορεί να ωφεληθούν.



Σχήμα 4 - Προτεινόμενος διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος σε θρόμβωση άνω μεσεντερίου φλέβας

### 3.4 Σύνδρομο Budd– Chiari

Ορίζεται ως η απόφραξη στο σύστημα φλεβικής απορροής του ήπατος από το επίπεδο των μικρών ηπατικών φλεβών έως την είσοδο της ΚΚΦ στον δεξιό κόλπο. Διακρίνεται σε πρωτοπαθές με κυριότερο αίτιο την θρόμβωση, και δευτεροπαθές λόγω εξωτερικής πίεσης της φλέβας (όγκος, απόστημα). Η επίπτωση του πρωτοπαθούς ΣBC είναι 1- 2 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο το χρόνο σε χώρες της Δύσης (στην Ασία η επίπτωση είναι μεγαλύτερη). Στα 2/3 αφορά γυναίκες με μέση ηλικία εμφάνισης τα 45 έτη.

#### Αιτιολογία

Χαρακτηριστική είναι η παρουσία υποκείμενου θρομβοφιλικού παράγοντα ως και στο 85% των περιπτώσεων.<sup>75</sup> Η παρουσία MYN ή μετάλλαξης του JAK2 παρατηρείται στο 40-50% των ασθενών, ενώ από τους κληρονομικούς παράγοντες συχνότερα ανευρίσκεται ο παράγων V Leiden. Μπορεί να συνυπάρχουν δύο ή παραπάνω τέτοιοι παράγοντες. Τα αίτια της νόσου συνοψίζονται στον πίνακα 5.

#### Πίνακας 5. Αίτια συνδρόμου Budd–Chiari <sup>75</sup>

##### Επίκτητοι θρομβοφιλικοί παράγοντες

MYN/ JAK 2 μετάλλαξη

Αντισυλληπτικά, πρόσφατη κύηση

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία

##### Κληρονομικοί θρομβοφιλικοί παράγοντες

Παράγων V Leiden, μετάλλαξη γονιδίου II, έλλειψη πρωτεϊνών C, S, αντιθρομβίνης

III, υπερομοκυστεϊναιμία

##### Συστηματικά νοσήματα

Νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet, ΙΦΝΕ, νόσοι συνδετικού ιστού, σαρκοείδωση, κοιλιοκάκη

##### Ενδοκοιλιακή λοίμωξη / φλεγμονή / επέμβαση



## **Κλινική εικόνα**

Συνήθως εκδηλώνεται με την τριάδα: κοιλιακό άλγος, ασκίτης, ηπατομεγαλία.<sup>75</sup> Η κλινική εικόνα κυμαίνεται από κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια έως ασυμπτωματική, με ανεύρεση των επιπλοκών της ΠΥ (κίρσοι, κίρσορραγία, ασκίτης, ηπατική εγκεφαλοπάθεια). Συνήθως υπάρχει διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας. Στο χρόνια ΣΒC ανευρίσκονται καλοήθεις αναγεννητικοί όζοι ήπατος και υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου.

## **Διάγνωση**

Το U/S Doppler έχει ευαισθησία >75% και αποτελεί την αρχική εξέταση εκλογής.<sup>31,32</sup> Ακολουθεί η CT ή MRI με σκιαγραφικό για επιβεβαίωση και εκτίμηση της έκτασης της θρόμβωσης.<sup>31,32</sup> Τα απεικονιστικά ευρήματα είναι παρουσία θρόμβου εντός, ή μη απεικόνιση της ηπατικής φλέβας, αντικατάσταση αυτής από ινώδη χορδή, παράπλευρο φλεβικό δίκτυο στην περιοχή, υπερτροφία του κερκοφόρου λοβού του ήπατος, ανομοιογενής απεικόνιση του ηπατικού παρεγχύματος, αναγεννητικοί όζοι.<sup>76,77</sup> Συνήθως απόφραξη παρατηρείται σε τουλάχιστον 2 ηπατικές φλέβες.<sup>77</sup> Συχνά συνυπάρχει θρόμβωση στην ΚΚΦ ή στην πυλαία φλέβα. Σπανίως απαιτείται φλεβογραφία για τη διάγνωση, ή βιοψία ήπατος σε περίπτωση απόφραξης μικρών ενδοηπατικών φλεβών.

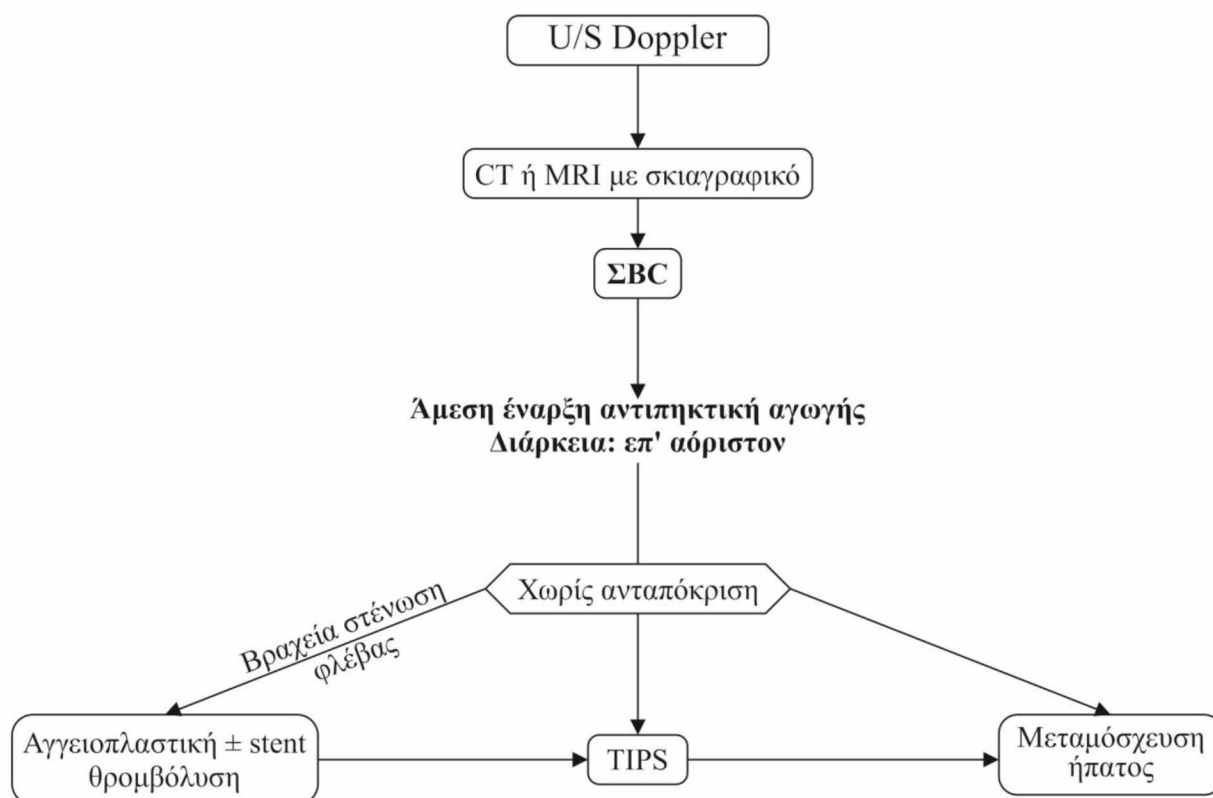
## **Θεραπεία**

### **Συντηρητική θεραπεία**

Περιλαμβάνει την ΑΑ, την αντιμετώπιση της ΠΥ (διουρητικά, προφύλαξη για αιμορραγία από το ΓΣ) και του υποκείμενου αιματολογικού νοσήματος. Η φυσική πορεία της νόσου είναι η ηπατική ανεπάρκεια και ο θάνατος. Τα στοιχεία από μελέτες παρατήρησης<sup>75,78</sup> δείχνουν ευνοϊκή επίδραση των αντιπηκτικών στην πρόγνωση, γι' αυτό και πρέπει να ξεκινούν άμεσα, ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς<sup>31,32,79</sup> και να συνεχίζονται επ' αόριστον. Αρχικά χορηγείται ΗΜΜΒ ή ΜΚΗ (αν και έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα θρομβοπενίας σχετιζόμενης με ηπαρίνη – ΗΠ<sup>78</sup>) και στην φάση συντήρησης χορηγούνται κουμαρινικά αντιπηκτικά. Η επ' αόριστον χορήγηση των αντιπηκτικών συνιστάται ακόμη και μετά από ΜΗ, ιδίως επί εμμένοντος θρομβοφιλικού παράγοντα κινδύνου, λόγω του υπαρκτού κινδύνου υποτροπής

## Επεμβατικές μέθοδοι

Η αγγειοπλαστική με ή χωρίς τοποθέτηση stent ενδείκνυται για ασθενείς με βραχεία στένωση της ηπατικής ή της ΚΚΦ, το οποίο ανευρίσκεται συχνότερα σε ασιατικές χώρες. Η επεμβατική τεχνική TIPS έχει υψηλή αποτελεσματικότητα στους ασθενείς με ΣBC, με επιβίωση 78% στην πενταετία, συγκρίσιμη με αυτήν της ΜΗ.<sup>80</sup> Η στρατηγική της κατά βήματα αντιμετώπισης των ασθενών αυτών με αρχική επιλογή την ΑΑ και σταδιακή εφαρμογή επί μη ανταπόκρισης, κατά σειρά της αγγειοπλαστικής/ θρομβόλυσης, TIPS, και ΜΗ οδηγεί σε πολύ καλή μακροπρόθεσμη επιβίωση<sup>78,81</sup> και προτείνεται από όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες.<sup>31,32,79</sup> Στο παρακάτω σχήμα φαίνεται ο προτεινόμενος διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος σε ΣBC.



Σχήμα 5 - Προτεινόμενος διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος σε σύνδρομο Budd-Chiari

### 3.5 Θρόμβωση σπληνικής φλέβας

Η μεμονωμένη ΘΣΦ, λόγω της ανατομικής συνάφειας της φλέβας με το πάγκρεας οφείλεται συνήθως σε παθήσεις αυτού, με συχνότερο αίτιο την παγκρεατίτιδα οξεία ή χρόνια, που επιπλέκεται από ΘΣΦ σε ποσοστό 16 και 11% αντίστοιχα.<sup>82</sup> Τα αίτια φαίνονται συγκεντρωτικά στον πίνακα 6.

#### **Πίνακας 6: Αίτια θρόμβωσης σπληνικής φλέβας<sup>83</sup>**

##### Παθήσεις του παγκρέατος

Παγκρεατίτιδα οξεία ή χρόνια, νεοπλάσματα, ψευδοκύστη, απόστημα

##### Εγχείρηση

Σπληνεκτομή, εγχείρηση στομάχου, μεταμόσχευση παγκρέατος

##### Κακοήθεια

Λέμφωμα, σάρκωμα, καρκίνος νεφρού / στομάχου

##### Επίκτητοι ή κληρονομικοί θρομβοφιλικοί παράγοντες

##### Άλλα αίτια

Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, φυματιώδης λεμφαδενοπάθεια, ανεύρυσμα σπληνικής αρτηρίας

#### **Κλινική εικόνα**

Εκδηλώνεται με κοιλιακό άλγος, σπληνομεγαλία και κίρσους στο 50% των περιπτώσεων, και με αιμορραγία ΓΣ στο 12%.<sup>3,84</sup> Τα τελευταία χρόνια η διάγνωση γίνεται συνήθως σε ασυμπτωματικό στάδιο. Οδηγεί στην ανάπτυξη μιας περιορισμένης μορφής ΠΥ που καλείται αριστερής εντόπισης ΠΥ, και χαρακτηρίζεται συχνότερα από μεμονωμένους γαστρικούς κίρσους στον θόλο του στομάχου.

#### **Διάγνωση**

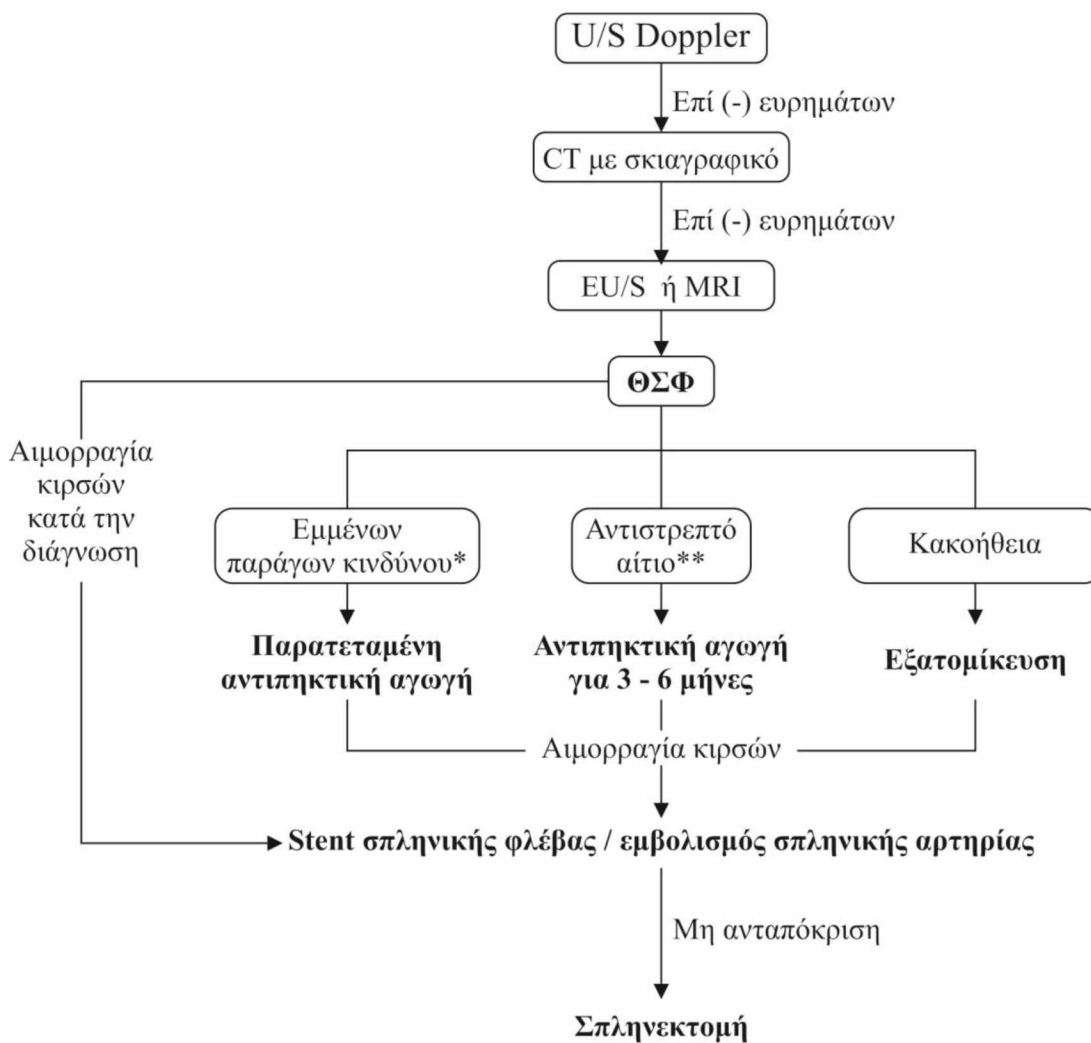
Το U/S Doppler ως μη επεμβατική και φθηνή εξέταση είναι η αρχική εξέταση εκλογής. Ωστόσο η ακρίβειά του εξαρτάται από την εμπειρία του εξεταστή, ενώ φλέβες παράπλευρης κυκλοφορίας στην πύλη του σπληνός μπορεί να εκληφθούν ως φυσιολογική σπληνική φλέβα.<sup>85</sup> Η CT με σκιαγραφικό (πυλαία φάση) μπορεί να

αναγνωρίσει τη θρόμβωση, οισοφαγικούς και γαστρικούς κισσούς με ευαισθησία 90% και 87% αντίστοιχα<sup>86</sup> και υποκείμενη παθολογία του παγκρέατος ή ενδοκοιλιακά. Το ενδοσκοπικό U/S (EU/S) φαίνεται ότι είναι καλύτερο από το απλό U/S και την CT στην ανίχνευση μικρών παγκρεατικών όγκων και παθολογίας των αγγείων του παγκρέατος<sup>87</sup> ενώ μπορεί να αναδείξει ευρήματα χρόνιας παγκρεατίτιδας και κισσούς. Τέλος η MRI με σκιαγραφικό απεικονίζει πολύ καλά το πυλαίο φλεβικό σύστημα. Η ενδοσκόπηση του ανωτέρου πεπτικού αναγνωρίζει τους κισσούς σε περίπτωση αιμορραγίας ΓΣ.

### **Θεραπεία**

Τα δεδομένα για την ΑΑ δεν είναι σαφή. Τα αντιπηκτικά επιτυγχάνουν επανασηραγγοποίηση της φλέβας σε σημαντικό ποσοστό ασθενών<sup>26</sup> και χρησιμοποιούνται συχνά στην καθημερινή κλινική πρακτική.<sup>25</sup> Φαίνεται ότι είναι χρήσιμα κυρίως σε οξεία θρόμβωση σε παγκρεατίτιδα ή μετεγχειρητικά για διάστημα 3-6 μηνών.<sup>88,89,90</sup>

Σε αιμορραγούντες κισσούς μπορεί να εφαρμοσθεί σκληροθεραπεία, η οποία όμως δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική σε μεμονωμένους γαστρικούς κισσούς. Σε αυτούς τους ασθενείς έχει εφαρμοσθεί ενδαγγειακή αποκατάσταση (stent) της σπληνικής φλέβας καθώς και εμβολισμός της σπληνικής αρτηρίας.<sup>91</sup> Ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται, με μη ελεγχόμενα επεισόδια αιμορραγίας, αντιμετωπίζονται με σπληνεκτομή.



\* Θρομβοφιλία, κίρρωση εν αναμονή ΜΗ

\*\* Παγκρεατίτιδα, εγχείρηση

Σχήμα 6 - Προτεινόμενος διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος σε θρόμβωση σπληνικής φλέβας

## 4. Συζήτηση

Οι σπλαγχνικές θρομβώσεις είναι σπάνιες καταστάσεις. Η κίρρωση, η κακοήθεια και τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα αποτελούν τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου. Περισσότεροι από ένας θρομβοφιλικό παράγοντες μπορεί να συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή. Η κλινική εικόνα μπορεί να είναι οξεία, χρόνια ή ασυμπτωματική και χρειάζεται υψηλός δείκτης υποψίας δεδομένης της ατυπίας των συμπτωμάτων.

Η διάγνωση της σπλαγχνικής θρόμβωσης γίνεται με τον απεικονιστικό έλεγχο. Το U/S Doppler έχει υψηλή ευαισθησία, περί τα 90% στην ΘΠΦ και στο ΣBC, όπου συνιστάται από τις κατευθυντήριες οδηγίες ως αρχική εξέταση εκλογής, ενώ αρκετά καλή ευαισθησία έχει και για τη διάγνωση της ΘΣΦ. Η ευαισθησία της εξέτασης είναι χαμηλότερη για την ΘΜΦ λόγω της παρεμβολής των εντερικών ελίκων. Η οριστική διάγνωση στη ΘΠΦ, ΘΣΦ και ΣBC τίθεται με την CT ή την MRI με σκιαγραφικό και λήψη εικόνων στην πυλαία φάση. Οι παραπάνω μέθοδοι υπερτερούν σε διαγνωστική ακρίβεια, απεικονίζουν την έκταση της θρόμβωσης στα μεσεντέρια αγγεία, και μπορούν να αναδείξουν την κακοήθεια, κίρρωση ή άλλη παθολογία που σχετίζεται αιτιολογικά με την θρόμβωση. Ειδικότερα για την ΘΜΦ, η CT τριών φάσεων με σκιαγραφικό και λεπτές τομές (ή εναλλακτικά η MRI αγγειογραφία) είναι η αρχική εξέταση εκλογής, και έχει το επιπλέον πλεονέκτημα της ανίχνευσης σημείων ενδεικτικών εντερικού εμφράκτου.

Σε αντίθεση με τις θρομβώσεις σε συνήθεις θέσεις, η εικόνα σχετικά με τη βέλτιστη ΑΑ και τη διάρκεια αυτής δεν είναι απολύτως ξεκάθαρη. Οι μελέτες σχετικά με την ΑΑ στις σπλαγχνικές θρομβώσεις έχουν αρκετούς περιορισμούς. Είναι κυρίως αναδρομικές, με μικρό αριθμό ασθενών και προέρχονται από μεμονωμένα κέντρα. Οι ασθενείς είναι υπό αγωγή με ηπαρίνη ή κουμαρινικά, χωρίς να γίνεται απευθείας σύγκριση μεταξύ τους, με ποικιλία στο είδος και τη διάρκεια χορήγησης της αγωγής. Τα τελευταία χρόνια σχεδιάζονται όλο και περισσότερες μελέτες με DOACs με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αλλά το μικρό δείγμα των ασθενών δεν επιτρέπει ασφαλή συμπεράσματα. Η σπανιότητα αυτών των θρομβώσεων, η ετερογένεια των ασθενών και ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγιών, καθιστούν δύσκολο το σωστό σχεδιασμό μεγάλων μελετών με αποτέλεσμα οι

κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν συνταχθεί βάσει των μελετών να μην έχουν ισχυρό επίπεδο τεκμηρίωσης.

Λόγω της πυλαίας υπέρτασης που μπορεί να υπάρχει εξ αρχής ή ως αποτέλεσμα της σπλαγχνικής θρόμβωσης, ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι αυξημένος και χρειάζεται προσεκτική στάθμιση θρομβωτικού – αιμορραγικού κινδύνου πριν την έναρξη της ΑΑ. Η ίδια η ΑΑ πάντως παρέχει οφέλη χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο της αιμορραγίας. Η ύπαρξη οισοφαγικών κισσών προδιαθέτει σε σοβαρή αιμορραγία και συνιστάται προφυλακτική αγωγή με β-αποκλειστές ή περιίδεση των κισσών πριν την έναρξη της ΑΑ. Επί θρομβοπενίας γίνεται τροποποίηση της δόσης της ηπαρίνης.

Στην οξεία θρόμβωση, που γενικά ορίζεται ως θρόμβωση με απουσία ανάπτυξης παράπλευρου φλεβικού δικτύου, στόχος της ΑΑ είναι η αποκατάσταση βατότητας της φλέβας για πρόληψη εξέλιξης σε πυλαία υπέρταση και ανάπτυξη κισσών, με επακόλουθο τον αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, καθώς και η πρόληψη της εμφάνισης εντερικού εμφράκτου / ισχαιμίας ή σοβαρής ηπατικής βλάβης. Επομένως η ΑΑ προτείνεται από όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες επί οξείας σπλαγχνικής θρόμβωσης εάν δεν υπάρχουν αντενδείξεις. Στην μερική ΘΠΦ σε έδαφος κίρρωσης υπάρχει ποσοστό αυτόματης επανασηραγοποίησης, οπότε το Αμερικανικό Κολλέγιο Γαστρεντερολογίας δεν συνιστά ΑΑ, εκτός εάν ο ασθενής είναι υποψήφιος για ΜΗ. Στην ΘΜΦ, η παρουσία σημείων οξείας κοιλίας, shock, αιμορραγίας ΓΣ, θέτουν την υπόνοια εντερικού εμφράκτου το οποίο απαιτεί άμεση χειρουργική αντιμετώπιση. Επί μη έγκαιρης αντιμετώπισης υπάρχει υψηλή θνητότητα  $\approx 20\%$ .

Η ΑΑ πρέπει να ξεκινά άμεσα γιατί η πρόιμη χορήγηση αυτής είναι προγνωστικός παράγοντας για την επαναδιάνοιξη της φλέβας. Στην οξεία φάση χορηγείται ηπαρίνη, συνήθως ΗΜΜΒ, και ακολουθεί στη φάση συντήρησης χορήγηση κουμαρινικών ή συνέχιση με ΗΜΜΒ, ιδίως σε ύπαρξη κακοήθειας, θρομβοπενίας, ή σημαντικής διαταραχής της ηπατικής λειτουργίας. Τα DOACs προτείνονται ως 1<sup>η</sup> επιλογή σε κάποιες από τις κατευθυντήριες οδηγίες και πλέον χορηγούνται σε ασθενείς με κακοήθεια, αλλά χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες για ισχυροποίηση των συστάσεων. Δεν χορηγούνται σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση, σε κακοήθεια ΓΣ ή ουρογεννητικού συστήματος, και επί εντερικής ισχαιμίας υπάρχει πιθανότητα δυσαπορρόφησής τους.

Η συνιστώμενη διάρκεια αγωγής είναι 6 μήνες – ενδεχομένως επαρκεί και διάρκεια χορήγησης 3 μηνών για ασθενή με αντιστρεπτό παράγοντα κινδύνου (π.χ εγχείρηση, ενδοκοιλιακή λοίμωξη, ορμονοθεραπεία) γιατί αυτός σχετίζεται με

χαμηλό θρομβωτικό κίνδυνο. Παρατεταμένη χορήγηση ΑΑ φαίνεται να ωφελεί σε παρουσία μόνιμου παράγοντα κινδύνου όπως τα ΜΥΝ ή η σοβαρή κληρονομική ή επίκτητη θρομβοφιλία, σε υποτροπή της θρόμβωσης μετά την διακοπή των αντιπηκτικών, σε επέκταση της θρόμβωσης στη μεσεντέριο φλεβική κυκλοφορία ή σε επακόλουθη εντερική ισχαιμία. Επίσης στην ΘΠΦ επί κίρρωσης εν αναμονή για ΜΗ. Στο ΣΒC λόγω των σοβαρών επιπτώσεων στη λειτουργία του ήπατος συνιστάται ΑΑ εφ' όρου ζωής.

Η χρόνια θρόμβωση διακρίνεται από την οξεία από την παρουσία του σπυραγγώδους αιμαγγειώματος της πυλαίας, ή πυλαιοσυστηματικών φλεβικών αναστομώνσεων. Η κλινική επιβάρυνση που επιφέρει στον ασθενή δεν είναι τόσο σαφής ιδίως σε ασθενείς με κίρρωση, και η ΑΑ δεν είναι το ίδιο αποτελεσματική στην επίτευξη βαιότητας της φλέβας. Ασθενείς που μπορούν να ωφεληθούν είναι αυτοί με μόνιμο παράγοντα κινδύνου, και ασθενείς με ΘΠΦ και προσβολή και της μεσεντερίου φλέβας ή εν αναμονή ΜΗ, εφ' όσον το επιτρέπει ο αιμορραγικός κίνδυνος.

Οι θρομβώσεις που ανευρίσκονται τυχαία σε απεικονιστικό έλεγχο έχουν τον ίδιο κίνδυνο επέκτασης ή υποτροπής όπως και οι συμπτωματικές, ιδίως σε υποκείμενη κίρρωση ή κακοήθεια, και επομένως θα πρέπει να αντιμετωπίζονται κατά παρόμοιο τρόπο με αυτές.

Οι επεμβατικές τεχνικές αποτελούν ένα πρόσθετο μέσο θεραπευτικής αντιμετώπισης. Η τοπική θρομβόλυση μέσω καθετήρα μπορεί να ωφελήσει στη ΘΜΦ επί αποτυχίας της ΑΑ, ή όταν επιπλέκεται από εντερική ισχαιμία. Προς το παρόν έχει θέση σε μεμονωμένους ασθενείς σε εξειδικευμένα κέντρα και δεν μπορούν να γίνουν γενικές συστάσεις. Η επεμβατική τεχνική TIPS είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με ΘΠΦ και κίρρωση όταν η ΑΑ αντενδείκνυται, ή αποτυγχάνει, ή όταν αναπτύσσεται σοβαρή πυλαία υπέρταση. Πολύ αποτελεσματική είναι και σε ασθενείς με ΣΒC, όπου φαίνεται ότι τελικά το 50% των ασθενών θα υποβληθεί σε κάποια επεμβατική τεχνική. Χειρουργικές επεμβάσεις όπως η ΜΗ και η σπληνεκτομή αποτελούν την ύστατη λύση σε σοβαρές επιπλοκές της θρόμβωσης, όταν οι άλλες θεραπευτικές επιλογές έχουν αποτύχει.

Αναφορικά με τη ΘΝΦ η διάγνωσή της γίνεται με την CT με σκιαγραφικό και συχνά αποτελεί τυχαίο εύρημα κατά τη διενέργεια της εξέτασης. Η οξεία συμπτωματική ΘΝΦ πρέπει να αντιμετωπίζεται με ΑΑ. Για τον ασυμπτωματικό ασθενή η απόφαση για θεραπεία κατευθύνεται από το υποκείμενο αίτιο. Στο ΝΣ η



ΑΑ είναι επιβεβλημένη λόγω του υψηλού κινδύνου για υποτροπή ή επέκταση της θρόμβωσης στην ΚΚΦ ή στην πνευμονική κυκλοφορία και πρέπει να συνεχίζεται έως την ύφεση του ΝΣ. Σε συνυπάρχουσα κακοήθεια η απόφαση λαμβάνεται βάσει ατομικών παραμέτρων όπως η έκταση, η χρονιότητα της θρόμβωσης και ο αιμορραγικός κίνδυνος. Σε σοβαρές ή ανθεκτικές στην αγωγή περιπτώσεις μπορεί να εφαρμοσθεί τοπική θρομβόλυση μέσω καθετήρα.

## 5. Συμπεράσματα

Οι θρομβώσεις των σπαγχνικών φλεβών είναι σπάνιες καταστάσεις αλλά με δυνητικά σοβαρές μακροπρόθεσμες επιπλοκές. Ο κλινικός ιατρός πρέπει να αναζητά τους αιτιολογικούς παράγοντες γιατί επηρεάζουν τις θεραπευτικές επιλογές και την πρόγνωση. Η διάγνωση γίνεται απεικονιστικά με υπερηχογράφημα, αξονική ή μαγνητική τομογραφία. Στις περισσότερες περιπτώσεις είναι απαραίτητη η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής για 6 μήνες, με ενδεχόμενη παράταση αυτής για μεγαλύτερο διάστημα ή εφ' όρου ζωής, υπό προϋποθέσεις. Είναι επιτακτική η ανάγκη για διεξαγωγή καλώς σχεδιασμένων τυχαιοποιημένων μελετών προκειμένου να απαντηθούν με τεκμηριωμένο τρόπο τα ερωτήματα σχετικά με το ποιος θα ωφεληθεί από την αντιπηκτική αγωγή, το είδος της αγωγής, συμπεριλαμβανομένων των νεότερων αντιπηκτικών, και τη βέλτιστη διάρκεια αυτής.

## Βιβλιογραφία

1. Ageno W, Riva N, Schulman S, Beyer-Westendorf J, Bang SM, Senzolo M, Grandone E, Pasca S, Di Minno MN, Duce R, Malato A, Santoro R, Poli D, Verhamme P, Martinelli I, Kamphuisen P, Oh D, D'Amico E, Becattini C, De Stefano V, Vidili G, Vaccarino A, Nardo B, Di Nisio M, Dentali F. Long-term Clinical Outcomes of Splanchnic Vein Thrombosis: Results of an International Registry. *JAMA Intern Med.* 2015 Sep;175(9):1474-80.
2. Tufano A, Ageno W, Di Micco P, Niglio A, Rosa V, Ballaz A, Braester A, Rubio CM, Isern V, Imbalzano E, Monreal M; RIETE Investigators. Outcomes during anticoagulation in patients with symptomatic vs. incidental splanchnic vein thrombosis. *Thromb Res.* 2018 Apr;164:69-74.
3. Thatipelli MR, McBane RD, Hodge DO, Wysokinski WE. Survival and recurrence in patients with splanchnic vein thromboses. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Feb;8(2):200-5.
4. 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(2):224-32. Llach F, Papper S, Massry SG. The clinical spectrum of renal vein thrombosis: acute and chronic. *Am J Med.* 1980 Dec;69(6):819-27.
5. Llach F, Papper S, Massry SG. The clinical spectrum of renal vein thrombosis: acute and chronic. *Am J Med.* 1980 Dec;69(6):819-27.
6. Rottenstreich A, Barzilai M, Da'as N, Kleinstern G, Varon D, Kalish Y. Active malignancy in patients with renal vein thrombosis: influence upon clinical course and survival. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(1):49-54.
7. Wei LQ, Rong ZK, Gui L, Shan RD. CT diagnosis of renal vein thrombosis in nephrotic syndrome. *J Comput Assist Tomogr.* 1991 May-Jun;15(3):454-7.
8. Tuna IS, Tatli S. Contrast-enhanced CT and MR imaging of renal vessels. *Abdom Imaging.* 2014 Aug;39(4):875-91.
9. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, Veeger NJ, Brouwer JL, Vogt L, Navis G, van der Meer J. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation.* 2008 Jan 15;117(2):224-30.

10. Zhang LJ, Zhang Z, Li SJ, Meinel FG, Nance JW Jr, Zhou CS, Zhao YE, Schoepf UJ, Lu GM. Pulmonary embolism and renal vein thrombosis in patients with nephrotic syndrome: prospective evaluation of prevalence and risk factors with CT. *Radiology*. 2014 Dec;273(3):897-906.
11. Zou PM, Li H, Cai JF, Chen ZJ, Li C, Xu P, Li MX, Chen LM, Li XM, Li XW. A Cohort Study of Incidences and Risk Factors for Thromboembolic Events in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *Chin Med Sci J*. 2018;33(2):91-99.
12. Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, Barbour S, Lee T, Hladunewich M, Greenwald A, Hu Y, Jennette CE, Jennette JC, Falk RJ, Cattran DC, Nachman PH, Reich HN. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(1):43-51.
13. Kayali F, Najjar R, Aswad F, Matta F, Stein PD. Venous thromboembolism in patients hospitalized with nephrotic syndrome. *Am J Med*. 2008;121(3):226-30.
14. Beck L, Bomback AS, Choi MJ, Holzman LB, Langford C, Mariani LH, Somers MJ, Trachtman H, Waldman M. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2013 Sep;62(3):403-41.
15. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):496-520.
16. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, Leavitt AD, Lee AYY, Macbeth F, Morgan RL, Noble S, Sexton EA, Stenehjem D, Wiercioch W, Kahale LA, Alonso-Coello P. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5(4):927-974.
17. Zhang L, Zhang H, Zhang J, Tian H, Liang J, Liu Z. Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism in patients with nephrotic syndrome and low AT-III: A pilot study. *Exp Ther Med*. 2018;15(1):739-744.
18. Janczak DT, Mimier MK, McBane RD, Kamath PS, Simmons BS, Bott-Kitslaar DM, Lenz CJ, Vargas ER, Hodge DO, Wysokinski WE. Rivaroxaban and Apixaban for Initial Treatment of Acute Venous Thromboembolism of Atypical Location. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(1):40-47.

19. Dupree LH, Reddy P. Use of rivaroxaban in a patient with history of nephrotic syndrome and hypercoagulability. *Ann Pharmacother.* 2014;48(12):1655-8.
20. Shimada Y, Nagaba Y, Nagaba H, Kamata M, Murano J, Kamata F, Okina C, Nonoguchi H, Shimada H, Takeuchi Y. Edoxaban was Effective for Treating Renal Vein Thrombosis in a Patient with Nephrotic Syndrome. *Intern Med.* 2017;56(17):2307-2310.
21. Matta A, Elenizi K, AlHarthi R, Moussallem N, Elhajjaji N, Lhermusier T, Carrié D. A Case of Isolated Unilateral Right Renal Vein Thrombosis Associated with Bilateral Pulmonary Embolism Treated with Rivaroxaban a Direct-Acting Oral Anticoagulant. *Am J Case Rep.* 2019;20:1152-1154.
22. Kim HS, Fine DM, Atta MG. Catheter-directed thrombectomy and thrombolysis for acute renal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2006 May;17(5):815-22.
23. Asghar M, Ahmed K, Shah SS, Siddique MK, Dasgupta P, Khan MS. Renal vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007 Aug;34(2):217-23.
24. Haidar GM, Hicks TD, El-Sayed HF, Davies MG. Treatment options and outcomes for caval thrombectomy and resection for renal cell carcinoma. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017 May;5(3):430-436.
25. Ageno W, Riva N, Schulman S, Bang SM, Sartori MT, Grandone E, Beyer-Westendorf J, Barillari G, Di Minno MN, Dentali F; IRSVT study group. Antithrombotic treatment of splanchnic vein thrombosis: results of an international registry. *Semin Thromb Hemost.* 2014 Feb;40(1):99-105.
26. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, Heller J, Morard I, Lasser L, Langlet P, Denninger MH, Vidaud D, Condat B, Hadengue A, Primignani M, Garcia-Pagan JC, Janssen HL, Valla D; European Network for Vascular Disorders of the Liver (EN-Vie). Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology.* 2010 Jan;51(1):210-8.
27. Spaander MC, Hoekstra J, Hansen BE, Van Buuren HR, Leebeek FW, Janssen HL. Anticoagulant therapy in patients with non-cirrhotic portal vein thrombosis: effect on new thrombotic events and gastrointestinal bleeding. *J Thromb Haemost.* 2013 Mar;11(3):452-9.
28. Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, Hadengue A, Erlinger S, Valla D. Current outcome of portal vein thrombosis in

- adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology*. 2001 Feb;120(2):490-7.
29. Turnes J, García-Pagán JC, González M, Aracil C, Calleja JL, Ripoll C, Abraldes JG, Bañares R, Villanueva C, Albillos A, Ayuso JR, Gilibert R, Bosch J. Portal hypertension-related complications after acute portal vein thrombosis: impact of early anticoagulation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Dec;6(12):1412-7.
  30. Bach AM, Hann LE, Brown KT, Getrajdman GI, Herman SK, Fong Y, Blumgart LH. Portal vein evaluation with US: comparison to angiography combined with CT arterial portography. *Radiology*. 1996 Oct;201(1):149-54.
  31. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol*. 2016 Jan;64(1):179-202.
  32. Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, Caldwell SH, Ahn J, Kamath PS. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation. *Am J Gastroenterol*. 2020 Jan;115(1):18-40.
  33. Shah TU, Semelka RC, Voultzinos V, Elias J Jr, Altun E, Pamuklar E, Firat Z, Gerber DA, Fair J, Russo MW. Accuracy of magnetic resonance imaging for preoperative detection of portal vein thrombosis in liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2006 Nov;12(11):1682-8.
  34. Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, Pezzullo L, Sangiuliano N, Armellino MF, Manguso F, Margaglione M, Ames PR, Iannaccone L, Grandone E, Romano L, Balzano A. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. *Am J Gastroenterol*. 2007 Nov;102(11):2464-70.
  35. Orr DW, Harrison PM, Devlin J, Karani JB, Kane PA, Heaton ND, O'Grady JG, Heneghan MA. Chronic mesenteric venous thrombosis: evaluation and determinants of survival during long-term follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jan;5(1):80-6.
  36. Nisio M, Valeriani E, Riva N, Schulman S, Beyer-Westendorf J, Ageno W. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: ISTH SSC Subcommittee Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul;18(7):1562-156.
  37. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of

Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-e496S.

38. Riva N, Ageno W, Schulman S, Beyer-Westendorf J, Duce R, Malato A, Santoro R, Poli D, Verhamme P, Martinelli I, Kamphuisen P, Dentali F; International Registry on Splanchnic Vein Thrombosis (IRSVT) study group. Clinical history and antithrombotic treatment of incidentally detected splanchnic vein thrombosis: a multicentre, international prospective registry. *Lancet Haematol*. 2016 Jun;3(6):e267-75.
39. De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, Plessier A, Seijo S, Terziroli B, Magenta L, Semela D, Buscarini E, Langlet P, Görtzen J, Puente A, Müllhaupt B, Navascuès C, Nery F, Deltenre P, Turon F, Engelmann C, Arya R, Caca K, Peck-Radosavljevic M, Leebeek FWG, Valla D, Garcia-Pagan JC; VALDIG Investigators. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver Int*. 2017 May;37(5):694-699.
40. Naymagon L, Tremblay D, Zubizarreta N, Moshier E, Troy K, Schiano T, Mascarenhas J. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in noncirrhotic portal vein thrombosis. *Blood Adv*. 2020 Feb 25;4(4):655-666.
41. Serrao A, Merli M, Lucani B, Aprile F, Fiori L, Gioia S, Breccia M, Riggio O, Chistolini A. Outcomes of long-term anticoagulant treatment for the secondary prophylaxis of splanchnic venous thrombosis. *Eur J Clin Invest*. 2021 Jan;51(1):e13356.
42. Pettinari I, Vukotic R, Stefanescu H, Pecorelli A, Morelli M, Grigoras C, Sparchez Z, Andreone P, Piscaglia F; BO-LIVES (BOlogna LIVER vascular Studies). Clinical Impact and Safety of Anticoagulants for Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2019 Feb;114(2):258-266.
43. Luca A, Caruso S, Milazzo M, Marrone G, Mamone G, Crinò F, Maruzzelli L, Miraglia R, Florida G, Vizzini G. Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Radiology*. 2012 Oct;265(1):124-32.
44. Chen H, Liu L, Qi X, He C, Wu F, Fan D, Han G. Efficacy and safety of anticoagulation in more advanced portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;28(1):82-9.
45. Noronha Ferreira C, Reis D, Cortez-Pinto H, Tato Marinho R, Gonçalves A, Palma S, Leite I, Rodrigues T, Pedro AJ, Alexandrino P, Serejo F, Sobral Dias M, Ferreira

- P, Vasconcelos M, Damião F, Xavier Brito L, Baldaia C, Fatela N, Ramalho F, Velosa J. Anticoagulation in Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis Is Safe and Improves Prognosis in Advanced Cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2019 Sep;64(9):2671-2683.
46. Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou PE, Plessier A, Roulot D, Chaffaut C, Bourcier V, Trinchet JC, Valla DC; Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology*. 2015 Feb;61(2):660-7.
  47. Qi X, Dai J, Jia J, Ren W, Yang M, Li H, Fan D, Guo X. Association between portal vein thrombosis and survival of liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Gastrointest Liver Dis*. 2015 Mar;24(1):51-9.
  48. Hedayati N, Riha GM, Kougiyas P, Huynh TT, Cheng C, Bechara C, Bismuth J, Dardik A, Lin PH. Prognostic factors and treatment outcome in mesenteric vein thrombosis. *Vasc Endovascular Surg*. 2008 Jun-Jul;42(3):217-24.
  49. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G; American Association for the Study Liver Diseases. Vascular disorders of the liver. *Hepatology*. 2009 May;49(5):1729-64.
  50. La Mura V, Braham S, Tosetti G, Branchi F, Bitto N, Moia M, Fracanzani AL, Colombo M, Tripodi A, Primignani M. Harmful and Beneficial Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul;16(7):1146-1152.
  51. Senzolo M, Sartori T, Rossetto V, Burra P, Cillo U, Boccagni P, Gasparini D, Miotto D, Simioni P, Tsochatzis E, Burroughs K. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int*. 2012 Jul;32(6):919-27.
  52. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achécar L, Catalina MV, García-Criado A, Abralde JG, de la Peña J, Bañares R, Albillos A, Bosch J, García-Pagán JC. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jul;10(7):776-83.
  53. Kwon J, Koh Y, Yu SJ, Yoon JH. Low-molecular-weight heparin treatment for portal vein thrombosis in liver cirrhosis: Efficacy and the risk of hemorrhagic complications. *Thromb Res*. 2018 Mar;16.
  54. Rodriguez-Castro KI, Vitale A, Fadin M, Shalaby S, Zerbinati P, Sartori MT, Landi S, Pettinari I, Piscaglia F, Han G, Burra P, Simioni P, Senzolo M. A prediction



- model for successful anticoagulation in cirrhotic portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;31(1):34-42.
55. Nagaoki Y, Aikata H, Daijyo K, Teraoka Y, Shinohara F, Nakamura Y, Hatooka M, Morio K, Nakahara T, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Ochi H, Chayama K. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of portal vein thrombosis following danaparoid sodium in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2018 Jan;48(1):51-58.
56. Hanafy AS, Abd-Elsalam S, Dawoud MM. Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. *Vascul Pharmacol*. 2019 Feb;113:86.
57. Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F. Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):480-487.
58. Ageno W, Beyer-Westendorf J, Garcia DA, Lazo-Langner A, McBane RD, Paciaroni M. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):129-43.
59. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, Shah NL, Argo CK, Northup PG, Caldwell SH. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. *Dig Dis Sci*. 2016 Jun;61(6):1721-7.
60. Hum J, Shatzel JJ, Jou JH, Deloughery TG. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis. *Eur J Haematol*. 2017 Apr;98(4):393-397.
61. Rodrigues SG, Sixt S, Abraldes JG, De Gottardi A, Klinger C, Bosch J, Baumgartner I, Berzigotti A. Systematic review with meta-analysis: portal vein recanalisation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Jan;49(1):20-30.
62. Dentali F, Ageno W, Witt D, Malato A, Clark N, Garcia D, McCool K, Siragusa S, Dyke S, Crowther M; WARPED consortium. Natural history of mesenteric venous thrombosis in patients treated with vitamin K antagonists: a multi-centre, retrospective cohort study. *Thromb Haemost*. 2009 Sep;102(3):501-4.
63. Acosta S, Alhadad A, Svensson P, Ekberg O. Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. *Br J Surg*. 2008 Oct;95(10):1245-51.

64. Condat B, Pessione F, Helene Denninger M, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology*. 2000 Sep;32(3):466-70.
65. Morasch MD, Ebaugh JL, Chiou AC, Matsumura JS, Pearce WH, Yao JS. Mesenteric venous thrombosis: a changing clinical entity. *J Vasc Surg*. 2001 Oct;34(4):680-4.
66. Grisham A, Lohr J, Guenther JM, Engel AM. Deciphering mesenteric venous thrombosis: imaging and treatment. *Vasc Endovascular Surg*. 2005 Nov-Dec;39(6):473-9.
67. Salim S, Zarrouk M, Elf J, Gottsäter A, Ekberg O, Acosta S. Improved Prognosis and Low Failure Rate with Anticoagulation as First-Line Therapy in Mesenteric Venous Thrombosis. *World J Surg*. 2018 Nov;42(11):3803-3811.
68. Acosta S, Alhadad A, Ekberg O. Findings in multi-detector row CT with portal phase enhancement in patients with mesenteric venous thrombosis. *Emerg Radiol*. 2009 Nov;16(6):477-82.
69. Lee SS, Ha HK, Park SH, Choi EK, Kim AY, Kim JC, Han DJ. Usefulness of computed tomography in differentiating transmural infarction from nontransmural ischemia of the small intestine in patients with acute mesenteric venous thrombosis. *J Comput Assist Tomogr*. 2008 Sep-Oct;32(5):730-7.
70. Rajesh S, Mukund A, Arora A. Imaging Diagnosis of Splanchnic Venous Thrombosis. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:101029.
71. Salim S, Ekberg O, Elf J, Zarrouk M, Gottsäter A, Acosta S. Evaluation of direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists in mesenteric venous thrombosis. *Phlebology*. 2019 Apr;34(3):171-178.
72. Björck M, Koelemay M, Acosta S, Bastos Goncalves F, Kölbel T, Kolkman JJ, Lees T, Lefevre JH, Menyhei G, Oderich G, Esvs Guidelines Committee, Kolh P, de Borst GJ, Chakfe N, Debus S, Hinchliffe R, Kakkos S, Koncar I, Sanddal Lindholt J, Vega de Ceniga M, Vermassen F, Verzini F, Document Reviewers, Geelkerken B, Gloviczki P, Huber T, Naylor R. Editor's Choice - Management of the Diseases of Mesenteric Arteries and Veins: Clinical Practice Guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017 Apr;53(4):460-510.
73. Yang S, Fan X, Ding W, Liu B, Meng J, Xu D, He C, Yu W, Wu X, Li J. Multidisciplinary stepwise management strategy for acute superior mesenteric

- venous thrombosis: an intestinal stroke center experience. *Thromb Res.* 2015 Jan;135(1):36-45.
74. Hollingshead M, Burke CT, Mauro MA, Weeks SM, Dixon RG, Jaques PF. Transcatheter thrombolytic therapy for acute mesenteric and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2005 May;16(5):651-61.
75. Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, Trebicka J, Morard I, Lasser L, Heller J, Hadengue A, Langlet P, Miranda H, Primignani M, Elias E, Leebeek FW, Rosendaal FR, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL; EN-Vie (European Network for Vascular Disorders of the Liver). Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med.* 2009 Aug 4;151(3):167-75.
76. Bargalló X, Gilabert R, Nicolau C, García-Pagán JC, Ayuso JR, Brú C. Sonography of Budd-Chiari syndrome. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Jul;187(1):W33-41.
77. Faraoun SA, Boudjella Mel A, Debzi N, Afredj N, Guerrache Y, Benidir N, Bouzid C, Bentabak K, Soyer P, Bendib SE. Budd-Chiari syndrome: a prospective analysis of hepatic vein obstruction on ultrasonography, multidetector-row computed tomography and MR imaging. *Abdom Imaging.* 2015 Aug;40(6):1500-9.
78. Plessier A, Sibert A, Consigny Y, Hakime A, Zappa M, Denninger MH, Condat B, Farges O, Chagneau C, de Ledinghen V, Francoz C, Sauvanet A, Vilgrain V, Belghiti J, Durand F, Valla D. Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd-Chiari syndrome. *Hepatology.* 2006 Nov;44(5):1308-16.
79. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015 Sep;63(3):743-52.
80. Garcia-Pagán JC, Heydtmann M, Raffa S, Plessier A, Murad S, Fabris F, Vizzini G, Gonzales Abraldes J, Olliff S, Nicolini A, Luca A, Primignani M, Janssen HL, Valla D, Elias E, Bosch J; Budd-Chiari Syndrome-Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Group. TIPS for Budd-Chiari syndrome: long-term results and prognostic factors in 124 patients. *Gastroenterology.* 2008 Sep;135(3):808-15.
81. Seijo S, Plessier A, Hoekstra J, Dell'era A, Mandair D, Rifai K, Trebicka J, Morard I, Lasser L, Abraldes JG, Darwish Murad S, Heller J, Hadengue A, Primignani M, Elias E, Janssen HL, Valla DC, Garcia-Pagan JC; European Network for Vascular Disorders of the Liver. Good long-term outcome of Budd-Chiari syndrome with a step-wise management. *Hepatology.* 2013 May;57(5):1962-8.

82. Xu W, Qi X, Chen J, Su C, Guo X. Prevalence of Splanchnic Vein Thrombosis in Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:245460.
83. Köklü S, Coban S, Yüksel O, Arhan M. Left-sided portal hypertension. *Dig Dis Sci*. 2007 May;52(5):1141-9.
84. Butler JR, Eckert GJ, Zyromski NJ, Leonardi MJ, Lillemoe KD, Howard TJ. Natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis of its incidence and rate of gastrointestinal bleeding. *HPB (Oxford)*. 2011 Dec;13(12):839-45.
85. Alpern MB, Rubin JM, Williams DM, Capek P. Porta hepatis: duplex Doppler US with angiographic correlation. *Radiology*. 1987 Jan;162(1 Pt 1):53-6.
86. Perri RE, Chiorean MV, Fidler JL, Fletcher JG, Talwalkar JA, Stadheim L, Shah ND, Kamath PS. A prospective evaluation of computerized tomographic (CT) scanning as a screening modality for esophageal varices. *Hepatology*. 2008 May;47(5):1587-94.
87. Lewis JD, Faigel DO, Morris JB, Siegelman ES, Kochman ML. Splenic vein thrombosis secondary to focal pancreatitis diagnosed by endoscopic ultrasonography. *J Clin Gastroenterol*. 1998 Jan;26(1):54-6.
88. Shoar S, Saber AA, Rubenstein R, Safari S, Brethauer SA, Al-Thani H, Asarian AP, Aminian A. Portomesentric and splenic vein thrombosis (PMSVT) after bariatric surgery: a systematic review of 110 patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2018 Jan;14(1):47-59.
89. Harbell JW, Morgan T, Feldstein VA, Roll GR, Posselt A, Kang SM, Feng S, Hirose R, Freise CE, Stock P. Splenic Vein Thrombosis Following Pancreas Transplantation: Identification of Factors That Support Conservative Management. *Am J Transplant*. 2017 Nov;17(11):2955-2962.
90. Ikeda M, Sekimoto M, Takiguchi S, Kubota M, Ikenaga M, Yamamoto H, Fujiwara Y, Ohue M, Yasuda T, Imamura H, Tatsuta M, Yano M, Furukawa H, Monden M. High incidence of thrombosis of the portal venous system after laparoscopic splenectomy: a prospective study with contrast-enhanced CT scan. *Ann Surg*. 2005 Feb;241(2):208-16.
91. Wei B, Zhang L, Tong H, Wang Z, Wu H. Retrospective Comparison of Clinical Outcomes Following Splenic Vein Stenting and Splenic Arterial Embolization in

Sinistral Portal Hypertension-Related Gastrointestinal Bleeding. AJR Am J  
Roentgenol. 2021 Jun;216(6):1579-1587.