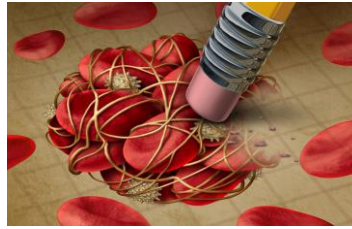




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



## *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**" Το φάσμα των θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με  
Παροξυσμική Νυκτερινή Αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ):  
Αναδρομική μελέτη "**

υπό

**Ασημένιας Αθουσάκη**

Ειδικευόμενη Εσωτερικής Παθολογίας

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

Λάρισα, 2022

**Επιβλέπων:**

Σταυρούλα Τσιάρα, Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Ιωαννίνων

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Σ. Τσιάρα
2. Π. Κώτση
3. Ε. Λευκού

**Αναπληρωματικό μέλος:**

Ν. Ρούσας

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

The thrombotic events spectrum in patients with PNH: A retrospective study

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την καθηγήτρια κα. Σταυρούλα Τσιάρα για την πολύτιμη βοήθεια της.

Θα ήθελα επίσης να απευθύνω τις ευχαριστίες μου στους γονείς μου φροντίζοντας για την καλύτερη δυνατή μόρφωση μου όλα αυτά τα χρόνια, τον Ευστάθιο για την αγάπη και την υπομονή του καθώς και τον επιμελητή μου κ. Παπάζογλου στην Α' Παθολογική κλινική του Βενιζελείου Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου ο οποίος πίστεψε σε μένα ήδη από την αρχή της ειδικότητας μου, δίνοντας μου το κίνητρο να αναζητώ πάντα το κάτι παραπάνω στη μόρφωση και στη φροντίδα των ασθενών μου.

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ) είναι μια σπάνια, επίκτητη διαταραχή του μυελού των οστών που εκδηλώνεται με αιμολυτική αναιμία, θρομβώσεις και κυτταροπενίες του περιφερικού αίματος. Τα θρομβωτικά επεισόδια αποτελούν σημαντικά αίτια νοσηρότητας και θνητότητας για τους ασθενείς με ΠΝΑ. Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν ο καθορισμός του φάσματος των θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΠΝΑ κυρίως όσον αφορά την θέση, το είδος της θρόμβωσης και τον επίποσο πληθυσμό με ιδιαίτερη εστίαση στο φύλο και στην ηλικία.

**Μέθοδοι:** Αναζητήθηκαν Άρθρα από την βάση δεδομένων PubMed με χρονικό όριο από το 2007 έως το 2022 και επιλέχθηκαν 64 πρωτότυπες μελέτες που αφορούσαν ασθενείς με διαγνωσμένη ή νεοδιαγνωσθείσα ΠΝΑ. Δεν υπήρχε περιορισμός όσον αφορά την ηλικία και το φύλο των ασθενών με ΠΝΑ.

**Αποτελέσματα:** Καταγράφηκαν 127 περιπτώσεις θρομβωτικών επεισοδίων. Το μεγαλύτερο ποσοστό παρατηρήθηκε σε γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας της στιγμής της θρόμβωσης τα 40.99 έτη. Η πλειονότητα των επεισοδίων ήταν φλεβικές θρομβώσεις (87%) με εντόπιση κυρίως στην ενδοκοιλιακή χώρα (50%). Το σύνδρομο Budd-Chiari αποτέλεσε την πιο συχνή (20.47%) θρομβωτική επιπλοκή της ΠΝΑ. Ακολούθησαν, οι θρομβώσεις του ΚΝΣ (εγκεφαλικές φλέβες και φλεβώδεις κόλποι), η φλεβική θρομβοεμβολή (εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις και ΠΕ) και τέλος οι δερματικές θρομβώσεις. Στις αρτηριακές θρομβώσεις συμπεριλαμβανόταν εγκεφαλικά έμφρακτα, θρομβώσεις των στεφανιαίων αρτηριών και αρτηριών των κάτω άκρων.

**Συμπεράσματα:** Οι ασθενείς με θρομβωτικά επεισόδια σε έδαφος ΠΝΑ εμφανίζουν υψηλή θνητότητα.. Επομένως, στους ασθενείς με ΠΝΑ απαιτείται έγκαιρη αναγνώριση και επιθετική θεραπευτική αντιμετώπιση των θρομβωτικών επιπλοκών. Η χορήγηση eculizumab και η έγκαιρη έναρξη αντιπηκτικής αγωγής αποτελούν απόλυτη ένδειξη για την αντιμετώπιση τους. Η χορήγηση του eculizumab, αναστολέα του συμπληρώματος, (Soliris) έχει αποδειχθεί ότι έχει μειώσει σημαντικά την επίπτωση των θρομβωτικών επεισοδίων και αναμένεται ότι αυτού του είδους η θεραπευτική αγωγή, μπορεί να αυξήσει το προσδόκιμο ζωής αυτών των ασθενών. Απαιτούνται

περισσότερες και μακροχρονιότερες μελέτες που θα επιβεβαιώσουν τα αποτελέσματα αυτά

**Λέξεις- Κλειδιά:** Παροξυσμική Νυχτερινή Αιμοσφαιρινουρία, θρόμβωση

## **Abstract**

**Introduction:** Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare, acquired bone marrow disorder. Usual clinical signs of the disease are hemolytic anemia, peripheral blood cytopenias and thrombotic episodes. Thrombosis leads to severe morbidity and consists the most common cause of death in PNH patients. The purpose of this systematic review was to determine the spectrum of thrombotic events in patients with PNH mainly in terms of location, the type of thrombosis and the gender and age of them.

**Methods:** Articles from the PubMed database were searched from 2007 to 2022, 64 original studies involving patients with diagnosed or newly diagnosed PNH were selected. There was no age and sex restriction for patients with PNA.

**Results:** In these studies, 127 cases of thrombosis have been recorded. The majority of patients were women. The average age of patients at the time of thrombosis was 40.99 years. Venous thromboembolism was revealed in 87% of the patients. The main site of involvement was the intra-abdominal area (50%). Budd-Chiari syndrome was also accounted with the 20.47% of the thrombotic episodes. Cerebral veins and venous sinuses thrombosis were also detected in these patients. Arterial thrombosis, cerebral infarctions, coronary artery thrombotic events, and thrombotic episodes of the lower extremities arteries were also detected.

**Conclusions:** Given the high mortality rates, early recognition of PNH and aggressive management of thrombotic complications is required. Anticoagulation and eculizumab infusion are indicated. The use of eculizumab has been shown to significantly reduce the incidence of thrombotic events and it is reasonable to expect that treatment with this agent may increase the life expectancy of these patients. A large number of patients and long-term data are needed to establish the beneficial effect of eculizumab on thrombotic complications of PNH.

**Keywords:** Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, thrombosis

# Περιεχόμενα

<b>Γενικό Μέρος.....</b>	<b>8</b>
<b>Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....</b>	<b>8</b>
1.1 Παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία.....	8
1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται το θέμα . <b>Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.</b>	
<b>Ειδικό Μέρος (Συστηματική ανασκόπηση) .....</b>	<b>10</b>
<b>Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/Methods .....</b>	<b>10</b>
2.1 Στόχος ανασκόπησης .....	10
2.2 Κριτήρια ένταξης (Πίνακας PICO).....	10
2.3 Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA) .....	10
2.4 Εξαγωγή δεδομένων .....	12
2.5 Ορισμοί.....	12
<b>Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα .....</b>	<b>13</b>
3.1 Επιλογή μελετών .....	13
3.2 Επιλογή ασθενών .....	13
3.3 Σύνθεση αποτελεσμάτων.....	14
<b>Κεφάλαιο 4 Συζήτηση.....</b>	<b>22</b>
<b>Βιβλιογραφία .....</b>	<b>25</b>

# Γενικό Μέρος

## Κεφάλαιο 1

### Εισαγωγή

#### 1.1 Παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία

Η παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ) είναι μια σπάνια, επίκτητη διαταραχή του μυελού των οστών που εκδηλώνεται με αιμολυτική αναιμία, θρόμβωση και κυτταροπενίες του περιφερικού αίματος. Η συχνότητα εμφάνισης της ΠΝΑ υπολογίζεται σε 1–1,5 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο άτομα παγκοσμίως. Παρατηρείται πιο συχνά στην Ασία παρά στις δυτικές χώρες<sup>1,2</sup>. Σε ασθενείς με ΠΝΑ τα αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα και οι κυτταρικοί απόγονοί τους έχουν μειωμένες ή απύσες πρωτεΐνες αγκυρωμένες με γλυκοζυλοφωσφατιδυλινοσιτόλη (GPI) στην κυτταρική επιφάνεια. Η απώλεια των συνδεδεμένων με το GPI αναστολέων του συμπληρώματος, CD55 και CD59, στα ερυθρά αιμοσφαίρια οδηγεί σε χρόνια διαρκή ή/και παροξυσμική ενδαγγειακή αιμόλυση και σε τάση για δημιουργία θρόμβων, δυσλειτουργία οργάνων και υποκυτταρικό ή δυσπλαστικό μυελό των οστών. Μερικοί ασθενείς με ΠΝΑ έχουν κλινικά σημαντική πιθανότητα να εμφανίσουν απλαστική αναιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο<sup>2</sup>. Μια σωματική μετάλλαξη (γλυκάνη φωσφατιδυλινοσιτόλης τάξης A [PIGA]) η οποία είναι υπεύθυνη για την ανεπάρκεια της πρωτεΐνης άγκυρας GPI έχει ανακαλυφθεί<sup>3,4,5</sup> και πιο πρόσφατα, ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που αναστέλλει την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, το eculizumab έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την αιμόλυση, μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης θρόμβωσης και βελτιώνει την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με ΠΝΑ<sup>6</sup>.

Τα θρομβωτικά επεισόδια αποτελούν σημαντικούς παράγοντες νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με ΠΝΑ. Οι θρομβώσεις σε ασθενείς με ΠΝΑ μπορεί να εντοπίζονται σε οποιοδήποτε σημείο. Φλεβικές θρομβώσεις παρατηρούνται συχνότερα από τις αρτηριακές θρομβώσεις<sup>7</sup>. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες για θρομβωση στους ασθενείς με ΠΝΑ συμπεριλαμβάνουν την απελευθέρωση ελεύθερης αιμοσφαιρίνης, η οποία ενεργοποιεί το ενδοθήλιο και ελαττώνει το μονοξείδιο του αζώτου (NO). Επιπλέον, η μεσολαβούμενη από το συμπλήρωμα λύση των κυττάρων του αίματος με έλλειψη γλυκοζυλοφωσφατιδυλινοσιτόλης (GPI) έχει



ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση των μικροσωματιδίων στην κυκλοφορία και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Επιπρόσθετα, παρατηρείται ανεπάρκεια ινωδολυτικών παραγόντων όπως ο υποδοχέας ουροκινάσης, του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (u-PAR) και αντιπηκτικών παραγόντων όπως ο αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα (TFPI) και ενδεχομένως, η πρωτεΐνη 3 (PR3) <sup>8</sup>. Δεν είναι γνωστό αν η θεραπεία με eculizumab, ή η μακροχρόνια προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή μπορούν να εμποδίσουν την εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων.

Δεν υπάρχουν πολλά διαθέσιμα δεδομένα που να πραγματεύονται το φάσμα το θρομβωτικών επιπλοκών σε ασθενείς με ΠΝΑ. Σε μια μακροχρόνια αναδρομική μελέτη και μετα-ανάλυση δεδομένων από το 1953 έως το 2006 περιγράφονται οι θέσεις εντόπισης, οι παράγοντες κινδύνου και η έκβαση των θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΠΝΑ <sup>10</sup>.

Μια άλλη αναδρομική ανασκόπηση περιγράφονται τα θρομβωτικά επεισόδια και οι επιπλοκές σε περιπτώσεις ασθενών με ΠΝΑ που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη και με την λοχεία<sup>11</sup>.

Οι περισσότερες μελέτες που αφορούν την περιγραφή και την διερεύνηση των θρομβώσεων σε ασθενείς με ΠΝΑ αφορούν συνήθως περιγραφή μεμονωμένων περιπτώσεων ασθενών, μικρές μελέτες από ένα μόνο κέντρο και πιο σπάνια πολυκεντρικές μελέτες κούρτης.

# Ειδικό Μέρος (Συστηματική ανασκόπηση)

## Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/Methods

### 2.1 Στόχος ανασκόπησης

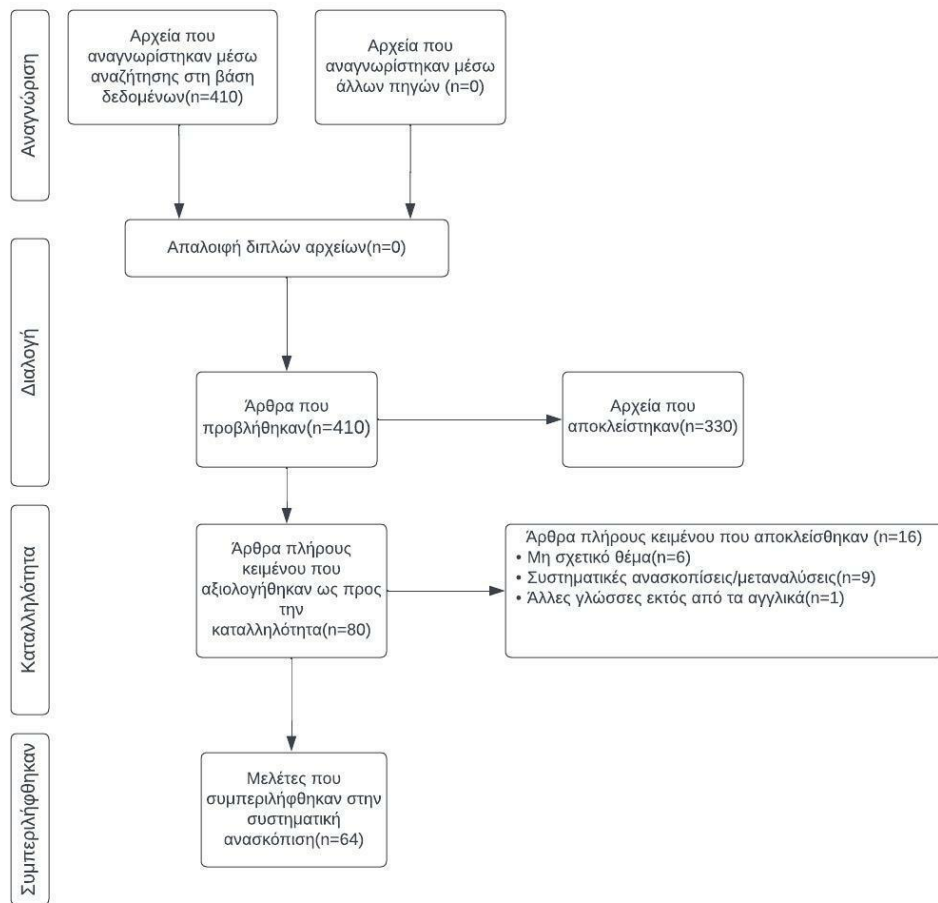
Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν ο καθορισμός του φάσματος των θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΠΝΑ. Δόθηκε έμφαση στην εντόπιση των θρομβώσεων, στον τύπο του θρομβωμένου αγγείου, αρτηρία ή και φλέβα, και στον πληθυσμό ενδιαφέροντος εστιάζοντας στο φύλο και στην ηλικία.

### 2.2 Κριτήρια ένταξης (Πίνακας PICO)

<b>Patient/population</b> Πληθυσμός	Ασθενείς με επιβεβαιωμένη ή πρωτοδιαγνωσθείσα ΠΝΑ
<b>Intervention</b> Παρέμβαση/Εκθεση	Έκθεση σε θρομβωτικό επεισόδιο(ένα ή περισσότερα)
<b>Comparison</b> Σύγκριση	(Δεν πραγματοποιήθηκε σύγκριση)
<b>Outcomes</b> Αποτελέσματα	Θέση θρομβωτικού επεισοδίου, τύπος αιμοφόρου αγγείου, φύλο και ηλικιακή κατανομή ασθενών

Πίνακας 1. Πίνακας PICO

### 2.3 Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA)



**Διάγραμμα 1. Τεχνική Prisma**

## 2.4 Εξαγωγή δεδομένων

Για την ανασκόπηση του φάσματος των θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΠΝΑ, αναζητήθηκαν στη βιβλιογραφία άρθρα από τη βάση δεδομένων Pub Med με χρονικό περιορισμό από το 2007 έως σήμερα. Επιλέχθηκαν 64 πρωτότυπες μελέτες που είχαν δημοσιευτεί κατά βάση στην αγγλική γλώσσα και αφορούσαν αποκλειστικά ασθενείς με διαγνωσμένη ή νεοδιαγνωσθείσα ΠΝΑ. Δεν υπήρχε περιορισμός όσον αφορά στην ηλικία και στο φύλο των ασθενών με ΠΝΑ, Για τους σκοπούς της αναζήτησης, χρησιμοποιήθηκαν λέξεις-κλειδιά που σχετίζονται με τη θρόμβωση στην ΠΝΑ “θρόμβωση και ΠΝΑ” καθώς και οι λέξεις “θρομβωτικά επεισόδια και ΠΝΑ”, “ισχαιμικά επεισόδια και ΠΝΑ”, “έμφρακτα σε ΠΝΑ” . Δόθηκε έμφαση στη θέση εντόπισης του θρομβωτικού γεγονότος, στον τύπο του θρομβωμένου αγγείου δηλαδή εάν πρόκειται για φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση και σε πληθυσμιακά δεδομένα εστιάζοντας κυρίως στο φύλο και στην ηλικία. Τα δεδομένα καταγράφηκαν και επεξεργάστηκαν σε βιβλία εργασίας στο πρόγραμμα Excel του λογισμικού της Microsoft.

## 2.5 Ορισμοί

Οι ορισμοί που χρησιμοποιήθηκαν είναι:

ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

Α: Άνδρες

Γ: Γυναίκες

ΚΚΦ: Κάτω Κοίλη Φλέβα

ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Max: maximum-μέγιστος/η

Min: minimum=ελάχιστος/η

NA: δεν γνωρίζουμε

ΕΒΦΘ: Εν τω βάθην φλεβική θρόμβωση

ΠΕ: πνευμονική εμβολή

ΠΝΑ: Παροξυσμική Νυχτερινή Αιμοσφαιρινουρία

## **Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα**

### 3.1 Επιλογή μελετών

Ογδόντα πρωτότυπες μελέτες κρίθηκαν ως προς την καταλληλότητα τους. Στις μελέτες αυτές συμπεριλαμβανόταν ανασκοπήσεις, μελέτες κοόρτης και αναφορές περιπτώσεων που περιείχαν δεδομένα μεμονωμένων ασθενών σχετικά με το σημείο της θρόμβωσης, τον τύπο του αγγείου, το φύλο και την ηλικία των ασθενών με θρόμβωση και ΠΝΑ. Εξήντα τέσσερα άρθρα (13 μελέτες κοόρτης και 51 αναφορές περιπτώσεων) περιείχαν δεδομένα για 127 περιπτώσεις θρομβωτικών επεισοδίων σε 117 ασθενείς με ΠΝΑ. Οι μελέτες όπου δεν περιγραφόταν με σαφήνεια η εντόπιση του θρομβωτικού επεισοδίου δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. (παράρτημα 1)

### 3.2 Επιλογή ασθενών

Επομένως, αξιολογήθηκαν 127 περιπτώσεις θρομβωτικών επεισοδίων σε 117 ασθενείς με γνωστή ή νεοδιαγνωσθείσα ΠΝΑ. Σε δέκα από αυτούς παρατηρήθηκαν περισσότερα του ενός θρομβωτικά επεισόδια. Συγκεκριμένα, οκτώ ασθενείς είχαν ενδοκοιλιακές θρομβώσεις σε παραπάνω από μία θέσεις και δύο ασθενείς με θρομβοεμβολική νόσο εμφάνισαν ΠΕ μαζί με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση. Από τις 127 περιπτώσεις θρομβωτικών επεισοδίων, 67 περιπτώσεις (53%) αφορούσαν γυναίκες και 36 περιπτώσεις (28%) αφορούσαν άνδρες. Δεν υπήρχαν στοιχεία όσον αφορά το φύλο σε 24 περιπτώσεις. Αναφορικά με την ηλικία των ασθενών με ΠΝΑ οι οποίοι εμφάνισαν θρομβωτική επιπλοκή, ο μέσος όρος ήταν 40.99 έτη. Ο ασθενής μικρότερης ηλικίας ήταν 14 ετών και εμφάνισε θρόμβωση εγκεφαλικών αρτηριών. Ο μεγαλύτερης ηλικίας ασθενής ήταν 82 ετών και είχε θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών. Δεν υπήρχαν διαθέσιμα στοιχεία για την ηλικία σε 20 ασθενείς. (παράρτημα 2)

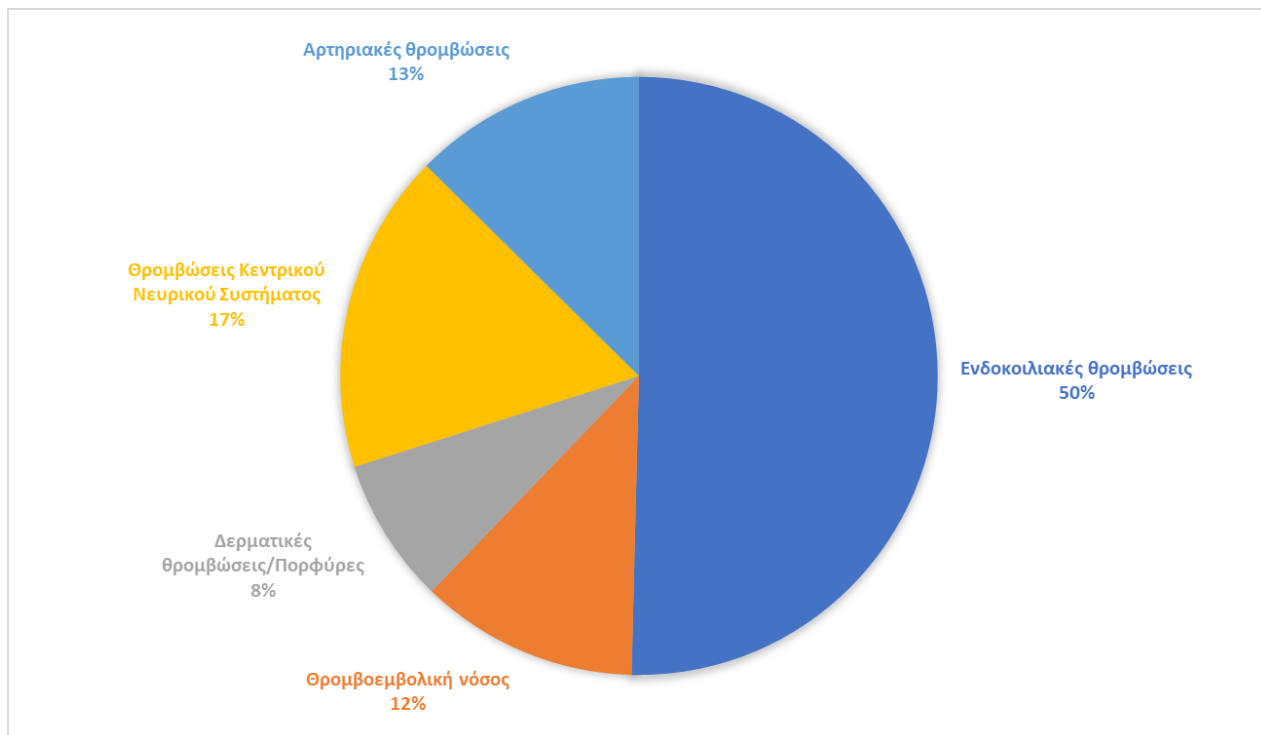
### 3.3 Σύνοψη αποτελεσμάτων

Είναι εύκολο να παρατηρήσει κανείς, ότι υπάρχουν σημαντικές ποσοστιαίες διαφορές όσον αφορά τον τύπο του αγγείου που εμφανίζει θρόμβωση και ακολούθως στις θέσεις που λαμβάνουν χώρα τα θρομβωτικά επεισόδια. (πίνακας 3, διάγραμμα 2) Η πλειοψηφία των θρομβωτικών επεισοδίων (87%) αφορούν φλεβικές θρομβώσεις, ενώ αρτηριακές θρομβώσεις παρατηρήθηκαν σε μικρότερο ποσοστό (13%).

Όσον αφορά τις φλεβικές θρομβώσεις ποσοστό 50% του συνολικού αριθμού εντοπίζονται στην ενδοκοιλιακή χώρα. Ακολουθούν, οι θρομβώσεις του ΚΝΣ (17% των συνολικών θρομβώσεων), η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και ΠΕ) (12% των συνολικών θρομβώσεων) και τέλος οι δερματικές θρομβώσεις (8% των συνολικών θρομβώσεων).

Θέση Θρόμβωσης	Αριθμός Περιπτώσεων
1 Ενδοκοιλιακές θρομβώσεις	64
Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΕΒΦΘ & ΠΕ)	15
2 Δερματικές θρομβώσεις	10
Θρομβώσεις Κεντρικού Νευρικού Συστήματος	22
3 Αρτηριακές θρομβώσεις	16
Σύνολο Περιπτώσεων	127

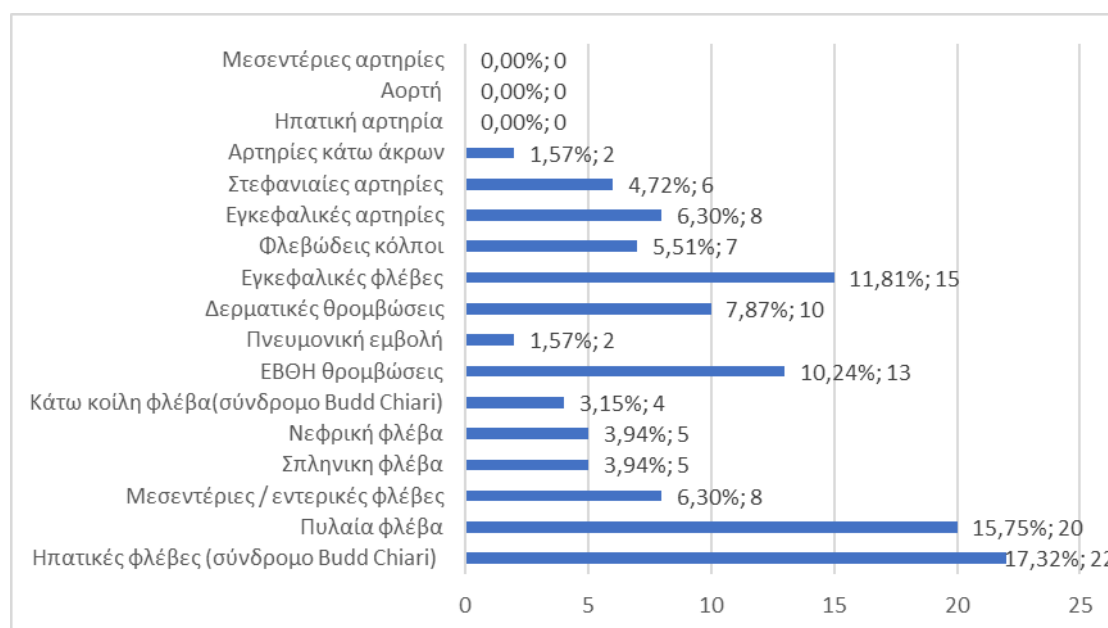
**Πίνακας 2. Καταμέτρηση Περιπτώσεων αναλόγως θέσεως**



**Διάγραμμα 2. Ποσοστιαία Κατανομή Θρομβωτικών επεισοδίων αναλόγως θέσεως**

Επιπρόσθετα, όσον αφορά τις ενδοκοιλιακές θρομβώσεις, τα περισσότερα επεισόδια εντοπίζονται στις ηπατικές φλέβες (22 από τις 64 περιπτώσεις των ενδοκοιλιακών θρομβώσεων) και μόλις 4 θρομβωτικά επεισόδια στην ΚΚΦ. Επομένως, 26 περιπτώσεις θρομβωτικών επεισοδίων, ποσοστό 20.47% επί του συνόλου αφορούν το σύνδρομο Budd-Chiari. Οι θρομβώσεις στην πυλαία φλέβα παρατηρήθηκαν σε 20 περιπτώσεις (15.75%). Θρόμβωση των μεσεντέριων φλεβών παρατηρήθηκε σε επτά ασθενείς και ένας ασθενής εμφάνισε θρόμβωση των εντερικών φλεβών. Θρόμβωση στη νεφρική φλέβα εμφάνισαν πέντε ασθενείς, ενώ ίδιος αριθμός ασθενών εμφάνισαν θρόμβωση στην σπληνική φλέβα. Θρομβώσεις του ΚΝΣ παρατηρήθηκαν σε 17.32%. Θρομβώσεις σε εγκεφαλικές φλέβες εντοπίστηκαν σε 15 περιπτώσεις ενώ σε επτά περιπτώσεις παρατηρήθηκε θρόμβωση φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου η πλειονότητα των οποίων αφορούσε τον άνω οβελιαίο κόλπο. Φλεβική θρομβοεμβολική νόσο εμφάνισαν 13 ασθενείς (11.81%). Σε δυο περιπτώσεις παρατηρήθηκε ΠΕ. Παρατηρήθηκαν επίσης 10 περιπτώσεις δερματικών θρομβώσεων επιπλεγμένες με εξέλκωση και νέκρωση του δέρματος (7.87%).

Αρτηριακά θρομβωτικά επεισόδια παρατηρήθηκαν σε 16 περιπτώσεις. Οκτώ περιπτώσεις (6.3%) αφορούσαν σε εγκεφαλικά έμφρακτα και ΑΕΕ. Θρόμβωση των στεφανιαίων αρτηριών παρατηρήθηκε σε 6 περιπτώσεις που αντιπροσωπεύουν το 4.72%. Θρομβώσεις αρτηριών κάτω άκρων παρατηρήθηκαν σε δυο ασθενείς. Ο αριθμός των θρομβωτικών επεισοδίων βάσει ακριβούς τοπογραφίας συνοψίζονται στο διάγραμμα 3.

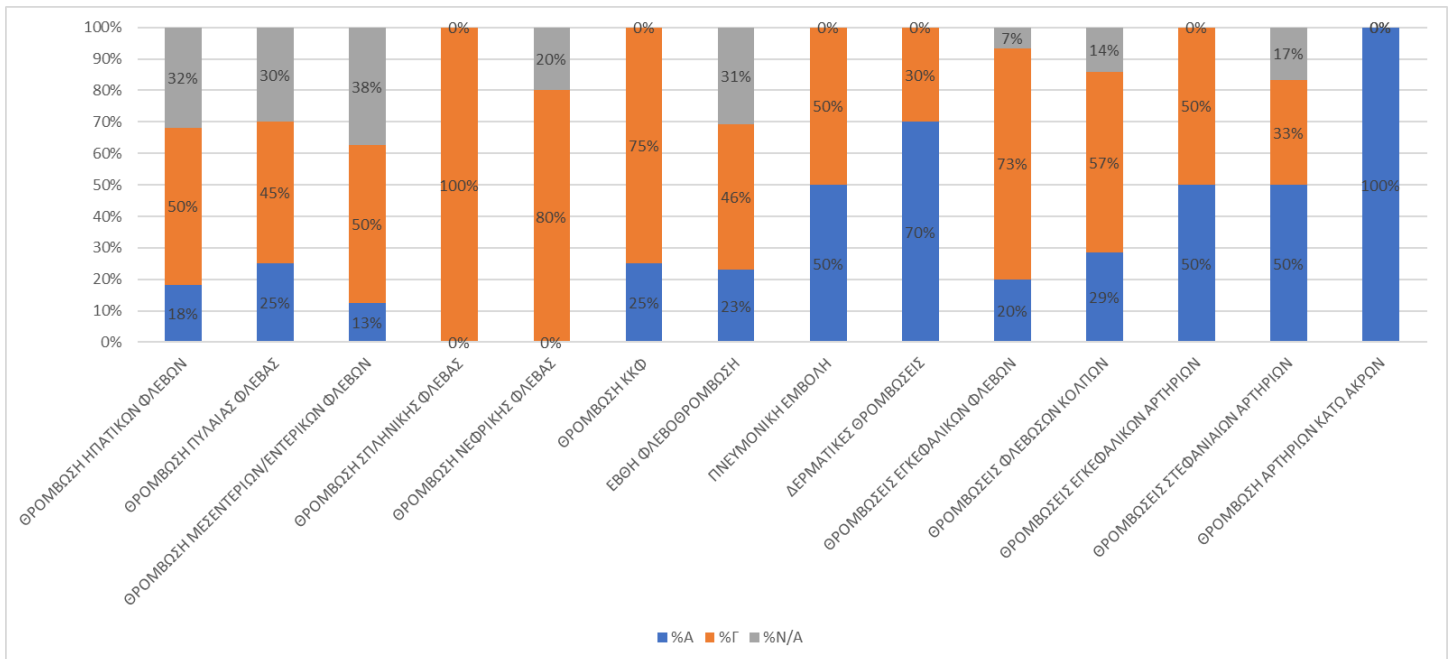


**Διάγραμμα 3. Αριθμός των θρομβωτικών επεισοδίων βάσει ακριβούς θέσης**

67 από τα θρομβωτικά επεισόδια (53%) αφορούσαν γυναίκες, ενώ 36 επεισόδια (28%) εμφανίστηκαν σε άνδρες. Επιμέρους ανάλυση των θρομβωτικών επεισοδίων με βάση την ακριβή τους θέση (παράρτημα 2), υπάρχει σημαντική διαφορά στην θέση εντόπισης του θρομβωτικού επεισοδίου μεταξύ των δύο φύλων. Οι γυναίκες εμφανίζουν συνηθεστέρα ενδοκοιλιακές θρομβώσεις σε δύο συγκεκριμένες θέσεις που αφορούν την σπληνική και την νεφρική φλέβα. Επιπρόσθετα, οι γυναίκες εμφανίζουν συχνότερα θρομβώσεις εγκεφαλικών φλεβών και φλεβωδών κόλπων με ποσοστά 73% και 57% αντίστοιχα.

Οι άνδρες εμφανίζουν συχνότερα θρομβώσεις του δέρματος. Υπεροχή των ανδρών παρατηρείται επίσης στα στεφανιαία αρτηριακά θρομβωτικά επεισόδια. Τα ακριβή ποσοστά των θρομβωτικών γεγονότων μεταξύ των δύο φύλων παρατίθενται στο διάγραμμα 4.





**Διάγραμμα 4. Ποσοστιαία κατανομή θρομβωτικών επεισοδίων μεταξύ των δύο φύλων**



αα	Κατηγορία	Θέση Θρόμβωσης	Αριθμός Περιπτώσεων(έως 2006) (Ziakas et al)	Αριθμός Περιπτώσεων(2007-σήμερα)	Αριθμός Περιπτώσεων (2007-σήμερα)	% Εγκύων Σε σχέση με τις περιπτώσεις του δείγματος	Μελέτες
1.1	Ενδοκοιλιακές θρομβώσεις	Ηπατικές φλέβες (σύνδρομο Budd Chiari)	147	22	3	14%	Sahin et al <sup>12</sup> , Friedmann et al <sup>13</sup> , Gioia S <sup>14</sup> , He et al <sup>15</sup> , Afredj N <sup>16</sup> , Chatzidavid et al <sup>17</sup> , Goren Sahin et al <sup>18</sup> , Guibert et al <sup>19</sup> , Noji et al <sup>20</sup> , Alashkar et al(2018) <sup>21</sup> , Abou Antoun et al <sup>22</sup> , Shindo et al <sup>23</sup> , Tufano et al <sup>24</sup> , Terreni et al <sup>25</sup> , Yedibela et al <sup>26</sup> , Chang et al <sup>27</sup> , Alashkar et al(2020) <sup>28</sup>
1.2	Ενδοκοιλιακές θρομβώσεις	Πυλαία φλέβα	37	20	1	5%	Alashkar et al(2018) <sup>21</sup> Chang et al <sup>27</sup> , Goren Sahin et al <sup>18</sup> , Ahluwalia et al <sup>29</sup> , Demir et al <sup>30</sup> , Ageno et al <sup>31</sup> , Tremblay et al <sup>32</sup> , Abideen et al <sup>33</sup> , Al Dossari et al <sup>34</sup> , Sarwar et al <sup>35</sup> ,
1.3	Ενδοκοιλιακές θρομβώσεις	Μεσεντέριες / εντερικές φλέβες	26	8	2	25%	Daldoul <sup>36</sup> , Sahin et al <sup>12</sup> , Sarwar et al <sup>35</sup> , Ageno et al <sup>31</sup> , Goren Sahin et al <sup>18</sup> , Tezcaner et al <sup>37</sup> , Guibert et al <sup>19</sup> , Al-Dossari et al <sup>34</sup>
1.4	Ενδοκοιλιακές θρομβώσεις	Σπληνική φλέβα	21	5	1	20%	Guibert et al <sup>19</sup> , Chatzidavid et al <sup>17</sup> , Magnan et al <sup>38</sup> , Uzun et al <sup>39</sup> , Demir et al <sup>30</sup>
1.5	Ενδοκοιλιακές θρομβώσεις	Νεφρική φλέβα	12	5		0%	Uzun et al <sup>39</sup> , Chatzidavid et al <sup>17</sup> , Charry et al <sup>40</sup> , Alashkar et al(2018) <sup>21</sup>
1.6	Ενδοκοιλιακές θρομβώσεις	Κάτω κοίλη φλέβα(σύνδρομο Budd Chiari)	26	4		0%	Shindo et al <sup>23</sup> , Malik et al <sup>41</sup> , Ain et al <sup>42</sup> , Alashkar et al(2018) <sup>21</sup>
2.1	Θρομβοεμβολική νόσος	ΕΒΘΗ θρομβώσεις	54	13	1	8%	Gessoni et al <sup>43</sup> , Pravdic et al <sup>44</sup> , Goren Sahin et al <sup>18</sup> , Alashkar et al(2018) <sup>21</sup>
2.2	Θρομβοεμβολική νόσος	Πνευμονική εμβολή	26	2	1	50%	Alashkar et al(2018) <sup>21</sup> , Gessoni et al <sup>43</sup>

αα	Κατηγορία	Θέση Θρόμβωσης	Αριθμός Περιπτώσεων(έως 2006) (Ziakas et al)	Αριθμός Περιπτώσεων(2007-2022)	Αριθμός Περιπτώσεων (2007-σήμερα)	% Εγκύων Σε σχέση με τις περιπτώσεις του δείγματος	Μελέτες
4.1	Θρομβώσεις Κεντρικού Νευρικού Συστήματος	Εγκεφαλικές φλέβες	51	15	1	7%	Shrestha et al <sup>55</sup> , Maezono et al <sup>56</sup> ,Guibert et al <sup>19</sup> ,Tufano et al <sup>24</sup> ,Barcellini et al <sup>57</sup>
4.2	Θρομβώσεις Κεντρικού Νευρικού Συστήματος	Φλεβώδεις κόλποι	25	7	1	14%	Memon et al <sup>58</sup> ,Mistra et al <sup>59</sup> ,Napolitano et al <sup>60</sup> ,Ishihara-Kawase et al <sup>61</sup> , Bi et al <sup>62</sup> ,Melo et al <sup>63</sup>
5.1	Αρτηριακές θρομβώσεις	Εγκεφαλικές αρτηρίες	18	8	1	13%	Tejada et al <sup>64</sup> , Azevedo et al <sup>65</sup> , Gervasi et al <sup>66</sup> , Meira et al <sup>67</sup> , Tiu et al <sup>68</sup> ,Guibert et al <sup>19</sup> ,Yang et al <sup>69</sup>
5.2	Αρτηριακές θρομβώσεις	Στεφανιαίες αρτηρίες	12	6		0%	Reinhart et al <sup>70</sup> ,Taniguchi et al <sup>71</sup> ,Alashkar et al(2018) <sup>21</sup> ,Quinquenel et al <sup>72</sup> , Li et al <sup>73</sup> , Vrancic et al <sup>74</sup> ,
5.3	Αρτηριακές θρομβώσεις	Αρτηρίες κάτω άκρων	0	2		0%	Alashkar et al(2018) <sup>21</sup> ,Bhusal et al <sup>75</sup>
5.4	Αρτηριακές θρομβώσεις	Ηπατική αρτηρία	5	0			
5.5	Αρτηριακές θρομβώσεις	Αορτή	1	0			
5.6	Αρτηριακές θρομβώσεις	Μεσεντέριες αρτηρίες	2	0			

#### Παράρτημα 1

α.α	Κατηγορία συμβάντος(2007-2022)	Αριθμός περιπτώσεων	A	Γ	NA	%A	%Γ	%NA	Μέσος όρος ηλικίας	Min Ηλικία	Μαx Ηλικία
1	ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΗΠΑΤΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ	22	4	11	7	18%	50%	32%	33,08	15	61
2	ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΠΥΛΑΙΑΣ ΦΛΕΒΑΣ	20	5	9	6	25%	45%	30%	35,64	22	52
3	ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΜΕΣΕΝΤΕΡΙΩΝ/ΕΝΤΕΡΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ	8	1	4	3	13%	50%	38%	39,80	22	58
4	ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΣΠΛΗΝΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ	5	0	5	0	0%	100%	0%	35,00	18	51
5	ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ	5	0	4	1	0%	80%	20%	42,20	21	56
6	ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΚΦ	4	1	3	0	25%	75%	0%	34,50	12	73
7	ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΦΛΕΒΟΘΡΟΜΒΩΣΗ	13	3	6	4	23%	46%	31%	46,67	32	73
8	ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ	2	1	1		50%	50%	0%	35,50	34	37
9	ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ/ΠΟΡΦΥΡΕΣ	10	7	3		70%	30%	0%	47,80	22	66
10	ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ	15	3	11	1	20%	73%	7%	56,93	20	82
11	ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ ΦΛΕΒΩΣΩΝ ΚΟΛΠΩΝ	7	2	4	1	29%	57%	14%	31,50	25	44
12	ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ	8	4	4		50%	50%	0%	34,25	14	57
13	ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ	6	3	2	1	50%	33%	17%	49,40	33	73
14	ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΑΡΤΗΡΙΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ	2	2			100%	0%	0%	35,00	32	38
<b>Σύνολο</b>		<b>127</b>	<b>36</b>	<b>67</b>	<b>24</b>	<b>28%</b>	<b>53%</b>	<b>19%</b>	<b>40,99</b>		

**Παράρτημα 2**

## Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Η ΠΝΑ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων που είναι δυνατό να εντοπίζονται τόσο σε συνηθισμένες θέσεις (φλέβες των άκρων και των πνευμόνων) όσο και σε ασυνήθιστες θέσεις όπως οι ηπατικές φλέβες (σύνδρομο Budd-Chiari), οι φλεβώδεις κόλποι και οι φλέβες του εγκεφάλου και οι μεσεντέριες φλεβες<sup>76</sup>. Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος εντοπίζεται σε ιδιαίτερες ανατομικές θέσεις, όπως, η εγκεφαλική και η σπλαχνική κυκλοφορία και αποτελεί την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με ΠΝΑ. Στην παρούσα ανασκόπηση αναζητήθηκε και προσδιορίστηκε η ποικιλομορφία των θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΠΝΑ όσον αφορά την θέση του θρομβωτικού επεισοδίου, το είδος της θρόμβωσης, αν εντοπίζεται σε φλεβικό ή αρτηριακό σκέλος, στο φύλο και στην ηλικία των ασθενών τη στιγμή του θρομβωτικού συμβάντος.

Η θρόμβωση των ηπατικών φλεβών και της ΚΚΦ ήταν η πιο συχνή (20.47%) θρομβωτική επιπλοκή της ΠΝΑ στην παρούσα μελέτη. Οι εγκεφαλικές θρομβώσεις και οι θρομβώσεις των φλεβωδών κόλπων ήταν ο δεύτερος πιο συχνός τύπος θρόμβωσης. Η πλειοψηφία των ασθενών με ευρήματα θρόμβωσης των εγκεφαλικών φλεβών (11 ασθενείς με ΠΝΑ) ήταν νευρολογικά ασυμπτωματικοί ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε εγκεφαλική μαγνητική αγγειογραφία στα πλαίσια screening για ερευνητικούς σκοπούς.<sup>57</sup> Τα αποτελέσματα της παρούσας ανασκόπησης έρχονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα προηγούμενης της μελέτης οι οποίοι πραγματοποίησαν μια εκτενή ανασκόπηση σχετικά με τα σημεία θρόμβωσης, τους κινδύνους και τα αποτελέσματα σε ασθενείς με ΠΝΑ. Άγνωστο παραμένει γιατί υπάρχει μία τάση επιλογής των ηπατικών φλεβών στη θρόμβωση σε ασθενείς με ΠΝΑ. Μια υπόθεση που δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί αφορά στην εγγενή υπερπηκτική κατάσταση της ΠΝΑ η οποία ενισχύεται από την παρουσία των παραγόντων πήξης που συντίθενται από το ήπαρ, σε υψηλή συγκέντρωση στην ηπατική φλέβα<sup>77</sup>.

Η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας φαίνεται να είναι η δεύτερη κοινή θέση ενδοκοιλιακής θρόμβωσης και η τρίτη σε σειρά συχνότητας σύμφωνα με την παρούσα μελέτη. Η θρόμβωση του μεσεντέριου φλεβικού δέντρου μπορεί να επηρεάσει είτε τις μικρές περιφερικές μεσεντέριες φλέβες, προκαλώντας παροδική εντερική ισχαιμία και προκαλώντας επαναλαμβανόμενα επεισόδια κοιλιακού άλγους, με πυρετό, απόφραξη και αιμορραγία από το ορθό είτε την άνω μεσεντέρια φλέβα με συνέπεια οξύ πόνο και σοβαρή ισχαιμία.<sup>78</sup> Οκτώ ασθενείς στην παρούσα αναδρομική μελέτη εμφάνισαν θρομβωτικό επεισόδιο σε περισσότερες από μία θέσεις στην κοιλιακή χώρα. Η συνύπαρξη θρόμβωσης των ηπατικών φλεβών και της κάτω κοίλης φλέβας των μεσεντερίων φλεβών και των σπληνικών αγγείων (σπληνομεγαλία, έμφρακτα) μπορεί να περιπλέξει την κλινική εικόνα.<sup>79,80</sup>

Η πνευμονική εμβολή δεν φάνηκε ότι συσχετίζεται με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση καθώς μόνο δύο ασθενείς βρέθηκε να έχουν ΠΕ και ταυτόχρονα και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, ευρήματα παρόμοια με άλλη ανασκόπηση<sup>10</sup>. Ως εκ τούτου, η *in situ* δημιουργία θρόμβων στο πνευμονικό αγγείο είναι πιθανότερη, και όχι η μετανάστευση θρόμβων από άλλες τοποθεσίες, μια υπόθεση που δεν έχει επιβεβαιωθεί<sup>81</sup>.

Οι αρτηριακές θρομβώσεις είναι λιγότερο συχνές από τις φλεβικές θρομβώσεις<sup>10</sup>, γεγονός που φάνηκε και στην παρούσα ανασκόπηση. Συνήθως οι θρομβώσεις στις εγκεφαλικές και στις στεφανιαίες αρτηρίες. Η πιο συχνή κλινική εκδήλωση της εγκεφαλικής αρτηριακής θρόμβωσης, η οποία έχει επιβεβαιωθεί και από άλλες μελέτες<sup>82</sup> ήταν αυτή του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η δεύτερη κοινή θέση της αρτηριακής θρόμβωσης είναι η στεφανιαία αρτηρία με όλα τα συμπτώματα του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Σπανίως, έχει παρατηρηθεί θρόμβωση στις μεσεντέριες αρτηρίες<sup>83</sup>, στις ηπατικές αρτηρίες και στην αορτή<sup>84</sup> με επέκταση στις νεφρικές αρτηρίες. Στην παρούσα ανασκόπηση δεν επιβεβαιώνεται θρομβωτικό επεισόδιο στις παραπάνω θέσεις. Παρά τον σχετικά χαμηλό επιπολασμό των αρτηριακών θρομβώσεων στην ΠΝΑ, φαίνεται ότι σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο θανάτου. Αν και η συσχέτιση της ΠΝΑ και της αρτηριακής θρόμβωσης παραμένει ασαφής, πρέπει να υπογραμμισθεί ότι τα αρτηριακά θρομβωτικά επεισόδια παρατηρούνται κυρίως σε νεαρούς ασθενείς (ο μέσος όρος ηλικίας των ΑΕΕ ήταν τα 34 ετη, ο μέσος όρος των στεφανιαίων συνδρόμων τα 49). Αυτό υποστηρίζει την υπόθεση ότι η αρτηριακή θρόμβωση στην ΠΝΑ μπορεί να εμφανιστεί *in situ* στις αρτηρίες χωρίς να υπάρχει σημαντική προδιάθεση για αθηροσκληρωτική νόσο<sup>85</sup>.

Δώδεκα θρομβωτικά επεισόδια καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας που αφορούσαν τις ηπατικές φλέβες, την πυλαία φλέβα, τις μεσεντέριες φλέβες, την σπληνική φλέβα, τις αρτηρίες και τις φλέβες του ΚΝΣ, την πνευμονική εμβολή, και την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Η θρόμβωση των ηπατικών φλεβών παρατηρήθηκε με αυξημένη συχνότητα.. Παρόμοια αποτελέσματα, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ανευρέθηκαν και σε προηγούμενη ανασκόπηση όπου η θρόμβωση των ηπατικών φλεβών είναι η συχνότερη εντόπιση κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας. Δεδομένου του ότι η μητρική και η περιγεννητική θνησιμότητα μπορεί να αυξηθούν έως 20% και 10% αντίστοιχα<sup>86</sup> η εγκυμοσύνη σε γυναίκες που πάσχουν από ΠΝΑ πρέπει να αντιμετωπίζεται με πολύ μεγάλη προσοχή.

Παρά την πρόοδο, στην κατανόηση και στην διαχείριση της θρόμβωσης στην ΠΝΑ, η θνητότητα φαίνεται ότι σε μεγάλο βαθμό εξαρτάται από την θέση εντοπισής του θρομβωτικού συμβάντος. Οι θρομβώσεις των ηπατικών και των εγκεφαλικών φλεβών αντιπροσωπεύουν δυνητικά καταστροφικά γεγονότα και απαιτούν έγκαιρη αναγνώριση και επιθετική διαχείριση. Η χρήση του αναστολέα του συμπληρώματος *eculizumab* εκτός από την μείωση των αναγκών για μεταγγίσεις

και την συχνότητα των αιμολυτικών επεισοδίων έχει δειχθεί ότι έχει μειώσει σημαντικά και το ποσοστό των θρομβωτικών συμβάντων<sup>87</sup>. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η θρόμβωση έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί την πλειοψηφία των θανάτων στους ασθενείς με ΠΝΑ, αναμένεται ότι η θεραπεία με eculizumab, μπορεί να αυξήσει το προσδόκιμο ζωής αυτών των ασθενών. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών ώστε να επιβεβαιωθεί ή να αποκλεισθεί η ευνοϊκή επίδραση της θεραπείας αυτής στην επίπτωση και την σοβαρότητα των θρομβώσεων



## **Βιβλιογραφία**

- [1] Brodsky, R.A. (2014). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, [online] 124(18), pp.2804–2811.
- [2] Hill, A., DeZern, A. E., Kinoshita, T., & Brodsky, R. A. (2017). Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nature reviews. Disease primers*, 3, 17028.
- [3] Takeda, J., Miyata, T., Kawagoe, K., Iida, Y., Endo, Y., Fujita, T., Takahashi, M., Kitani, T. and Kinoshita, T. (1993). Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell*, 73(4), pp.703–711.
- [4] Bessler, M., Mason, P.J., Hillmen, P., Miyata, T., Yamada, N., Takeda, J., Luzzatto, L. and Kinoshita, T. (1994). Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene. *The EMBO Journal*, 13(1), pp.110–117.
- [5] Miyata, T., Takeda, J., Iida, Y., Yamada, N., Inoue, N., Takahashi, M., Maeda, K., Kitani, T. and Kinoshita, T. (1993). The Cloning of PIG-A, a Component in the Early Step of GPI-Anchor Biosynthesis. *Science*, 259(5099), pp.1318–1320.
- [6] Rother, R.P., Rollins, S.A., Mojcik, C.F., Brodsky, R.A. and Bell, L. (2007). Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nature Biotechnology*, [online] 25(11), pp.1256–1264.
- [7] Hill, A., Kelly, R. J., & Hillmen, P. (2013). Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 121(25), 4985–5105.
- [8] Van Bijnen, S. T., Van Heerde, W. L., & Muus, P. (2012). Mechanisms and clinical implications of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 10(1), 1–10.
- [9] Emadi, A., & Brodsky, R. A. (2009). Successful discontinuation of anticoagulation following eculizumab administration in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *American journal of hematology*, 84(10), 699–701.
- [10] Ziakas, P. D., Poulou, L. S., Rokas, G. I., Bartzoudis, D., & Voulgarelis, M. (2007). Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risks, outcome. An overview. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 5(3), 642–645.

- [11] Al-Dosari, Y. M., Al-Zahrani, H., Al-Mohareb, F., & Hashmi, S. (2021). Pregnancy with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Case Series with Review of the Literature. *Saudi journal of medicine & medical sciences*, 9(2), 178–189.
- [12] Sahin, F., Yilmaz, A. F., Ozkan, M. C., Gokmen, N. M., & Saydam, G. (2015). PNH is a debilitating, fatal but treatable disease: same disease, different clinical presentations. *American journal of blood research*, 5(1), 30–33.
- [13] Friedmann, I. and Balayla, J. (2017). Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in a patient with primary Budd–Chiari syndrome: a contraceptive challenge. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 22(2), pp.152–155.
- [14] Gioia, S. (2020). Small hepatic veins Budd-Chiari syndrome and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria - The association of two rare entities: a case report. *Pathologica*, 112(02), pp.102–104.
- [15] He, C., Yin, Z., Niu, J., Bai, M., Yang, Z., Wu, K., Fan, D., Qi, X., Wu, F., Ren, W. and Han, G. (2013). Thrombotic risk factors in Chinese Budd-Chiari syndrome patients. *Thrombosis and Haemostasis*, 109(05), pp.878–884.
- [16] Afredj, N. (2015). Aetiological factors of Budd-Chiari syndrome in Algeria. *World Journal of Hepatology*, 7(6), p.903.
- [17] Chatzidavid, S., Giannakopoulou, N., Diamantopoulos, P.T., Gavriilaki, E., Katsiampoura, P., Lakiotaki, E., Sakellariou, S., Viniou, N.-A. and Dryllis, G. (2021). JAK2V617F positive polycythemia vera with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and visceral thromboses: a case report and review of the literature. *Thrombosis Journal*, 19(1).
- [18] Goren Sahin, D., Akay, O.M., Keklik, M., Okan, V., Karakus, A., Demir, C., Erkurt, M.A., Ilkkilic, K., Yildirim, R., Akgun Cagliyan, G., Aksu, S., Dogu, M.H., Dal, M.S., Karakus, V., Gemici, A.I., Terzi, H., Kelkitli, E., Sivgin, S., Unal, A. and Yilmaz, M. (2021). Clinical characteristics and therapeutic outcomes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients in Turkey: a multicenter experience. *Annals of Hematology*, 100(7), pp.1667–1675.
- [19] de Guibert, S., Peffault de Latour, R., Varoqueaux, N., Labussiere, H., Rio, B., Jaulmes, D., Eveillard, J.-R. ., Dulucq, S., Stoppa, A.-M. ., Bouscary, D., Girodon, F., Bonnotte, B., Laskri, D.,

Socie, G. and Lamy, T. (2011). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and pregnancy before the eculizumab era: the French experience. *Haematologica*, 96(9), pp.1276–1283.

[20] Noji, H., Shichishima, T., Okamoto, M., Shichishima-Nakamura, A., Matsumoto, H., Tajima, H., Ogawa, K. and Maruyama, Y. (2007). Microvascular thrombosis in the hepatic vein of a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *International Journal of Hematology*, 86(3), pp.216–221.

[21] Alashkar, F., Schemuth, H. P., Nensa, F., Göbel, J., Vance, C., Forsting, M., Dührsen, U., Schlosser, T. W., & Röth, A. (2018). The Role of Whole-Body Magnetic Resonance Imaging (WB-MRI) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Scientific reports*, 8(1), 13458.

[22] Abou Antoun, S., El-Haddad, B., Wehbe, E. and Schulz, T. (2008). Lysis and thrombosis: Manifestation of the same disease. *American Journal of Hematology*, 83(6), pp.505–507.

[23] Shindo, S., Motohashi, S., Kaga, S., Inoue, H., Matsumoto, M. and Shindo, H. (2007). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: complete resolution of an occluding inferior vena caval thrombus. *Abdominal Imaging*, 32(6), pp.754–757.

[24] Tufano, A., Macarone Palmieri, N., Cimino, E., Alfinito, F. and Cerbone, A.M. (2008). Budd-Chiari syndrome in a paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patient with previous cerebral venous thrombosis. *Internal and Emergency Medicine*, 4(1), pp.75–77.

[25] Terreni, N., Vangeli, M., Raimondo, M.L., Tibballs, J.M., Patch, D. and Burroughs, A.K. (2007). Late Intrahepatic Hematoma Complicating Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Budd-Chiari Syndrome. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 30(5), pp.1065–1069.

[26] Yedibela, S., & Hohenberger, W. (2008). Liver transplant for Budd-Chiari syndrome caused by paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*, 6(3), 180–183.

[27] Chang, C.Y., Singal, A.K., Ganeshan, S.V., Schiano, T.D., Lookstein, R. and Emre, S. (2007). Use of splenic artery embolization to relieve tense ascites following liver transplantation in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Liver Transplantation*, 13(11), pp.1532–1537.

- [28] Alashkar, F., Saner, F.H., Vance, C., Schmücker, U., Herich-Terhürne, D., Dührsen, U., Königer, A. and Röth, A. (2020). Pregnancy in Classical Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Aplastic Anemia–Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A High-Risk Constellation. *Frontiers in Medicine*, 7.
- [29] Ahluwalia, J., Naseem, S., Sachdeva, M.U.S., Bose, P., Bose, S.K., Kumar, N., Thapa, B.R., Varma, N. and Chawla, Y.K. (2014). Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria is rare cause for thrombosis of the intra-abdominal veins in the ethnic Indian population - results from FLAER-based flowcytometry screening. *European Journal of Haematology*, 92(5), pp.435–443.
- [30] DEMİR, C., EBİNÇ, S. and EKİNCİ, Ö. (2020). Presence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in patients with idiopathic portal vein thrombosis: a single-center study. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*, 50(5), pp.1344–1349.
- [31] Ageno, W., Dentali, F., De Stefano, V., Barco, S., Lerede, T., Bazzan, M., Piana, A., Santoro, R., Duce, R., Poli, D., Martinelli, I., Siragusa, S., Barillari, G., Cattaneo, M., Vidili, G., Carpenedo, M., Rancan, E., Giaretta, I. and Tositto, A. (2014). Clonal populations of hematopoietic cells with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria phenotype in patients with splanchnic vein thrombosis. *Thrombosis Research*, 133(6), pp.1052–1055.
- [32] Tremblay, D., Naymagon, L., Troy, K., Cromwell, C., Edwards, C., Schiano, T., Kremyanskaya, M. and Mascarenhas, J. (2020). The utility of thrombophilia testing in patients with newly diagnosed portal vein thrombosis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 31(3), pp.213–218.
- [33] Abideen, Z. U., Jafar, M. S., Hameed, N., & Malik, A. (2017). Haemoglobinuria And Portal Venous Thrombosis In A Young Male. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*, 29(2), 353–354.
- [34] Al-Dosari, Y., Al-Zahrani, H., Al-Mohareb, F. and Hashmi, S. (2021). Pregnancy with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A case series with review of the literature. *Saudi Journal of Medicine and Medical Sciences*, 9(2), p.178.
- [35] Sarwar, S., Chaudhry, M., & Ali, N. (2016). Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Type III Presenting as Portal and Mesenteric Vein Thrombosis in a Young Girl. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*, 26(11), 106–108.

- [36] Daldoul S. (2014). L'ischémie intestinale au cours de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne: l'embarras du choix [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and intestinal ischemia: a very wide choice]. *Journal des maladies vasculaires*, 39(4), 274–277.
- [37] Tezcaner, T., Ekici, Y., Kirnap, M., Kural, F. and Moray, G. (2014). Delayed duodenal obstruction after intramural hematoma in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*, 5(9), pp.605–607.
- [38] Magnan, H., Kayton, M.L., DiMichele, D.M., Araten, D.J., Kernan, N.A. and Boulad, F. (2009). Splenic infarction and subsequent splenic rupture in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and heparin-induced thrombocytopenia. *Pediatric Blood & Cancer*, 53(3), pp.472–474.
- [39] UZUN, S., ALPAY, N., OZTURK, G.B., SAKA, B., YENEREL, M., ERTEN, N., KARAN, M.A. and TAŞCIOĞLU, C. (2008). A case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria presenting with intra-abdominal bleeding due to splenic rupture, developing renal infarct. *International Journal of Laboratory Hematology*, 30(3), pp.248–253.
- [40] de Charry, C., de Charry, F., Lemoigne, F., Lamboley, J.-L., Pasquet, F. and Pavic, M. (2012). Infarctus rénal veineux, une complication de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. *Néphrologie & Thérapeutique*, 8(7), pp.537–539.
- [41] Malik, I., Bhatia, V., Kumar, K., Sibal, A. and Goyal, N. (2019). Pediatric Hepatic Venous Outflow Tract Obstruction: Experience from a Transplant Center. *Indian Pediatrics*, 56(11), pp.965–967.
- [42] Ain, Q. U., Saleem, H., Iqbal, S., & Ghayas, R. (2018). A Case Of Thrombosis Due To Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Presenting At An Early Age. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*, 30(1), 138–139.
- [43] Gessoni, G., Canistro, R., Bergamini, L., Valverde, S., Gessoni, F., Nani, G., Beggio, S., Spillare, P. and Tregnaghi, A. (2015). Postpartum thrombotic complication in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 26(4), pp.458–463.

- [44] Pravdic, Z., Mitrovic, M., Bogdanovic, A., Virijevic, M., Sabljic, N., Pantic, N. and Vukovic, N.S. (2021). COVID-19 Presented with Deep Vein Thrombosis in a Patient with Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. *Hämostaseologie*, 41(05), pp.397–399.
- [45] Watt, S.G., Winhoven, S., Hay, C.R.M. and Lucas, G.S. (2007). Purpura fulminans in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal of Haematology*, 137(4), pp.271–271.
- [46] Otters, E.F.M., Zarafonitis, G., Steenbergen, E.J., Valk, P.G.M. and Muus, P. (2014). Rapidly evolving skin manifestations due to progressive thrombosis in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria resolved with prompt initiation of eculizumab. *British Journal of Dermatology*, 171(4), pp.908–910.
- [47] Genç, V., Kayilioğlu, I., Karaca, S., Kocaay, F., Selvi, O., Abbas Yilmaz, A. and Unal, E. (2010). Myofascial Necrosis as a Complication of Central Venous Catheterization in a Patient with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *The Journal of Vascular Access*, 11(4), pp.362–363.
- [48] Salim, O., Yücel, O.K., Karatas, G., Alan, S., Bassorgun, C.I. and Undar, L. (2015). Cutaneous thrombosis as the presenting finding of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal of Haematology*, 171(3), pp.296–296.
- [49] Patir, P., Isik, Y., Turk, Y., Ugur, M.C., Ceylan, C., Gorgun, G., Mete Gokmen, N., Saydam, G. and Sahin, F. (2015). Necrotizing Fasciitis in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Case Reports in Hematology*, 2015, pp.1–5.
- [50] Zhao, H. and Shattil, S. (2013). Cutaneous thrombosis in PNH. *Blood*, 122(19), pp.3249–3249.
- [51] Nagase, K., Okawa, T., Otsu, M., Miura, Y., Misago, N. and Narisawa, Y. (2012). Extensive Cutaneous Ulcerations and Necrosis Associated With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Archives of Dermatology*, 148(5).
- [52] Rompoti, N., Hillen, U., Rösch, A. and Dissemond, J. (2016). Purpura fulminans related to paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *European Journal of Dermatology*, 26(4), pp.397–398.
- [53] Yamada, T., Kurashige, Y., Tokuyama, M., Kawai, M., Ota, T., Ikoma, N., Shirasugi, Y., Ando, K. and Mabuchi, T. (2016). Zonal cutaneous ulceration and necrosis of the lower abdomen

- due to cutaneous thrombosis associated with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *The Journal of Dermatology*, 44(9), pp.1073–1074.
- [54] Alves, J., Barreiros, H., Matos, D. and Coelho, R. (2012). Cutaneous thrombosis related to paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Clinical report. *Dermatology Online Journal*, 18(11).
- [55] Shrestha, G.S., Poudyal, B.S., Sedain, G., Mahmud, K.I. and Acharya, N. (2016). Cerebral venous thrombosis presenting with intracerebral hemorrhage in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 20(2), pp.117–119.
- [56] Maezono, K., Tanaka, E., Ashida, S., Ogura, S., Nakahara, Y. and Nagakane, Y. (2022). Brain infarction and cerebral venous thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: case report. *Rinsho Shinkeigaku*, 62(1), pp.27–32.
- [57] Barcellini, W., Scola, E., Lanfranconi, S., Grottaroli, M., Binda, F., Fattizzo, B., Zaninoni, A., Valcamonica, G., Cinnante, C.M., Boschetti, C., Buoli, M., Altamura, C.A., Bresolin, N., Triulzi, F., Zanella, A. and Cortelezzi, A. (2018). Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (Pnh): Brain Mri Ischemic Lesions In Neurologically Asymptomatic Patients. *Scientific Reports*, 8(1).
- [58] Memon, A., Khan, R., Rauf, M.U. and Shafique, K. (2014). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria presenting as cerebral venous sinus thrombosis: a case report. *International Archives of Medicine*, 7(1), p.39.
- [59] Misra, U.K., Kalita, J., Bansal, V. and Nair, P.P. (2008). Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria presenting as cerebral venous sinus thrombosis. *Transfusion Medicine*, 18(5), pp.308–311.
- [60] Napolitano, M., Santoro, R.C., Nicolosi, D., Calafiore, V., Triolo, A., Raso, S., Parrinello, L., Rizzo, G., Sottilotta, G., Siragusa, S. and Giuffrida, G. (2020). Peripheral circulating cells with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria phenotype after a first episode of cerebral sinus vein thrombosis: Results from a multicentre cross-sectional study. *Thrombosis Research*, 185, pp.85–87.
- [61] Ishihara-Kawase, K., Ohtsuki, T., Sugihara, S., Tanaka, H., Nakamura, T., Kimura, A. and Matsumoto, M. (2010). Cerebral Sinus Thrombosis and Heparin-induced Thrombocytopenia in a Patient with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Internal Medicine*, 49(10), pp.941–943.

- [62] Bi S, Fan J, Dong J, Liu Q. An unusual cause of cerebral venous sinus thrombosis. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.( 2011). *Neurosciences (Riyadh)*. (3):267-9.
- [63] Melo, A., Gorgal-Carvalho, R., Amaral, J., Marques, M. C., Andrade, J., Guimarães, J. T., & Guimarães, M. (2011). Clinical management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in pregnancy: three case reports. *Blood transfusion* (1), 99–103.
- [64] Tejada J, Hernández-Echebarría L, Sandoval V, Mostaza JL. Isquemia cerebral como manifestación inicial de un caso de hemoglobinuria paroxística nocturna [Cerebral ischemia as first manifestation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria].( 2007). *Neurologia*.(7),471-474.
- [65] Azevedo, L., Costa, M.R., Fonseca, A.C. and Pinho e Melo, T. (2016). Recurrent cerebral ischaemic events in the setting of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *BMJ Case Reports*, p.bcr2015213603.
- [66] Gervasi, F., D'Amelio, L., Trizzino, A., Ferraro, F., Russo, D., Santangelo, G., Cardella, F., Trizzino, A., Marco, F. D., & Farruggia, P. (2017). Cerebral Stroke in a Teenage Girl with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Hematology reports*, 9(2), 7012.
- [67] Meira, A.T., Froehner, G.S., Trindade, A.P., Bazan, S.G.Z., Braga, G.P. and Bazan, R. (2017). Multiple Lacunar Infarcts in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 26(10), pp.e199–e202.
- [68] Tiu, R., Yacoub, H., Maciejewski, J. and Sila, C.A. (2009). Recurrent Ischemic Stroke in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria or Missed Patent Foramen Ovale? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 18(5), pp.409–410.
- [69] Yang, H.S., Park, S.H., Choi, J.R. and Kim, J.-G. (2013). Isolated central retinal artery occlusion as an initial presentation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and successful long-term prevention of systemic thrombosis with eculizumab. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 57(5), pp.424–428.
- [70] Reinhart, W.H. (2010). Auf dem schmalen Grat zwischen Thrombosen und Verbluten. *Therapeutische Umschau*, 67(12), pp.609–612.



- [71] Taniguchi A, Ikezoe T, Takeuchi A, Togitani K, Yoshimoto M, Tanioka K, Kitaoka H, Yokoyama A. (2014). Successful eculizumab treatment for multiple coronary thrombosis complicated in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Rinsho Ketsueki*. 55(8), pp.965-969.
- [72] Quinquenel, A., Maestruggi, Q., Lecoq-Lafon, C., Régis, P. de L., Delmer, A. and Servettaz, A. (2017). Atypical presentation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated by eculizumab. *Medicine*, 96(12), p.e6403.
- [73] Li, G., Hu, R. and Gao, Y. (2019). Acute myocardial infarction in a Chinese patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Medicine*, 98(33), p.e16657.
- [74] Vrancic, J.M., Cervetti, M.R., Benavides, J. and Navia, D. (2019). Off-Pump Coronary Revascularization Using Bilateral Internal Thoracic Arteries in A Patient with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Case Report. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 34(4).
- [75] Bhusal, K., Kadel, P.B., Bhandari, K., Aryal, S., Gyawali, N., Kushwaha, A., Shrestha, K.R. and Shrestha, A. (2021). Popliteal artery thrombosis as a rare complication of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*, 87, p.106445.
- [76] Hoekstra, J., Leebeek, F. W., Plessier, A., Raffa, S., Darwish Murad, S., Heller, J., Hadengue, A., Chagneau, C., Elias, E., Primignani, M., Garcia-Pagan, J. C., Valla, D. C., Janssen, H. L., & European Network for Vascular Disorders of the Liver (2009). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari syndrome: findings from a cohort study. *Journal of hepatology*, 51(4), 696–706.
- [77] Ganguli, S. C., Ramzan, N. N., McKusick, M. A., Andrews, J. C., Phyliky, R. L., & Kamath, P. S. (1998). Budd-Chiari syndrome in patients with hematological disease: A therapeutic challenge. *Hepatology*, 27(4), 1157-1161.
- [78] Ziakas, P., Poulou, L. and Pomoni, A. (2008). Thrombosis in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria at a Glance: A Clinical Review. *Current Vascular Pharmacology*, 6(4), pp.347–353.
- [79] Gayer, G., Zandman-Goddard, G., Raanani, P., Hertz, M. and Apter, S. (2001). Widespread abdominal venous thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosed on CT. *Abdominal Imaging*, 26(4), pp.414–419.

- [80] Tsatalas, C., Margaritis, D., Pantelidou, D., Kotsianidis, I., Karayiannakis, A.J., Spanoudakis, E., Kartasis, Z., Kaloutsi, V., Polychronidis, A., Manavis, I. and Bourikas, G. (2003). Splenectomy for Massive Splenic Infarction Unmasks Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Acta Haematologica*, 110(4), pp.193–196.
- [81] Heller, P.G., Grinberg, A.R., Lencioni, M., Molina, M.M. and Roncoroni, A.J. (1992). Pulmonary Hypertension in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Chest*, 102(2), pp.642–643.
- [82] Poulou, L., Vakrinou, G., Pomoni, A., Michalakis, K., Karianakis, G., Voulgarelis, M. and Ziakas, P. (2007). Stroke in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Patterns of disease and outcome. *Thrombosis and Haemostasis*, 98(09), pp.699–701.
- [83] Steinberg, D., Carvalho, A.C., Chesney, C.M. and Colman, R.W. (1975). Platelet hypersensitivity and intravascular coagulation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *The American Journal of Medicine*, 59(6), pp.845–850.
- [84] McBane, R.D., Panneton, J.M. and Bate, W.W. (2001). Aortic Thrombosis as a Complication of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Circulation*, 104(1).
- [85] Yamazaki, T., Suzuki, K., Sumi, M., Yanaka, K., Kojima, H. and Matsumura, A. (2005). Cerebral Embolism as a Complication of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *European Neurology*, 53(4), pp.217–220.
- [86] Ray, J.G., Burows, R.F., Ginsberg, J.S. and Burrows, E.A. (2000). Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and the Risk of Venous Thrombosis: Review and Recommendations for Management of the Pregnant and Nonpregnant Patient. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, 30(3), pp.103–117.
- [87] Hillmen, P., Muus, P., Dührsen, U., Risitano, A.M., Schubert, J., Luzzatto, L., Schrezenmeier, H., Szer, J., Brodsky, R.A., Hill, A., Socié, G., Bessler, M., Rollins, S.A., Bell, L., Rother, R.P. and Young, N.S. (2007). Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 110(12), pp.4123–4128.