

RÁZSÓ KATALIN DR., BODA ZOLTÁN DR.

Debreceni Egyetem OEC, II. sz. Belgyógyászati Klinika, Haemostaseológiai Tanszék, Debrecen

A RITKA TROMBÓZISOKRÓL

A MÉLYVÉNA TROMBÓZIS A VÉNÁS RENDSZER BÁRMELY SZAKASZÁN KIALAKULHAT, DE LEGGYAKRABBAN AZ ALSÓ VÉGTAGOK MÉLYVÉNÁIBAN FORDUL ELŐ, TÜDŐEMBÓLIÁVAL VAGY ANÉLKÜL. TROMBOTIKUS ESEMÉNY KIALAKULHAT A FELSŐ VÉGTAGON, A CEREBRÁLIS SZINUSZOKBAN ÉS A SPLANCHNIKUS VÉNÁKBAN IS. BÁR EZEK A TROMBÓZISOK RITKÁK, GYAKRAN SÚLYOS KLINIKAI ÁLLAPOTOT EREDMÉNYEZNEK, JELENTŐS MORTALITÁSSAL JÁRNAK. UGYANOLYAN KEZELÉST IGÉNYELNEK, MINT AZ ALSÓ VÉGTAGI MÉLYVÉNA TROMBÓZIS. ÉLETHOSSZIG TARTÓ ANTIKOAGULÁNS KEZELÉS CSAK SÚLYOS TROMBOFÍLIA ÉS ISMÉTLŐDŐ TROMBÓZISOK ESETÉN AJÁNLOTT.

Kulcsszavak: felső végtag véna trombózis, cerebrális szinusz trombózis, splachnikus véna trombózis

THE RARE THROMBOSES. THE VENOUS THROMBOSIS CAN INVOLVE ANY SECTION OF THE VENOUS SYSTEM, BUT THE MOST COMMON MANIFESTATION IS DEEP VEIN THROMBOSIS OF THE LOWER EXTREMITIES, WITH OR WITHOUT PULMONARY EMBOLISM. THROMBOSIS CAN ALSO INVOLVE OTHER VENOUS SITES, SUCH AS THE UPPER LIMBS, CEREBRAL SINUSES AND SPLACHNIC VEINS. ALTHOUGH RARE, THESE THROMBOTIC EVENTS ARE OFTEN SEVERE, ACCOUNTING FOR IMPORTANT MORTALITY. THE RARE THROMBOSES SHOULD NOT BE TREATED DIFFERENTLY FROM LOWER EXTREMITY DEEP VEIN THROMBOSIS. LIFELONG ANTICOAGULANT THERAPY IS RECOMMENDED ONLY IN CASES WITH SEVERE THROMBOPHILIA AND OF RECURRENT THROMBOSIS.

Keywords: upper extremity deep venous thrombosis, cerebral sinus vein thrombosis, splanchnic venous thrombosis

A mélyvéna trombózis (MVT) gyakori és napjainkban is aluldiagnosztizált kórkép. MVT bármely mélyvénában előfordulhat, de kialakulásának leggyakoribb helye az alsó végtag (az összes MVT >90%-a az alsó végtag vénáit érinti). Az egyéb helyeken, mint a felső végtagon, a cerebrális szinuszokban vagy a splachnikus vénákban kialakult mélyvéna trombózisok ritkák, de lokalizációjukból adódóan súlyos klinikai állapotot eredményeznek és jelentős mortalitással járnak (1).

MÉLYVÉNA TROMBÓZIS A FELSŐ VÉGTAGBAN

Az összes mélyvéna trombózis 4%-a és a felső végtagi mélyvéna trombózisok fele tünetmentesen zajlik. Érintheti a v. subclaviát, a v. axillaris és a v. brachialis. Fontosságát szövődményei határozzák meg. Akut szövődménye a

tüdőembólia ritkábban alakul ki, mint alsó végtagi mélyvéna trombózis esetén (3% vs. 12%), de ez ritkán fatális is lehet. Késői szövődménye, a poszt-trombotikus szindróma, amely az érintett végtag funkciókárosodásához és az egyén munkaképességének csökkenéséhez vezet, az összes eset 15-25%-ában fordul elő. Ennek elkerülése érdekében nagyon fontos a korai diagnózis és a megfelelő kezelés (2). A felső végtagi mélyvéna trombózis primer és szekunder formáit különítik el, amit az 1. táblázatban foglaltunk össze. Primer MVT-t okozhat a felső végtagon a „thoracic outlet syndrome” (TOS) kompressziós mechanizmussal. A nyaki borda helyi nyomás révén szintén v. axillaris vagy v. subclavia trombózist okozhat. Vállövi kompressziós szindrómában gyakori az ellenoldali v. axillaris és v. subclavia trombózisa is, éppen ezért azt céltartan keresni kell. A felső végtagi effort trombózis elterjedt neve

1. TÁBLÁZAT: A FELSŐ VÉGTAGI MÉLYVÉNA TROMBÓZIS FORMÁI

PRIMER:	→ "THORACIC OUTLET SYNDROME" (TOS)
	→ FELSŐ VÉGTAGI EFFORT TROMBÓZIS (PAGET-SCHRÖTTER-SZINDRÓMA)
	→ OVÁRIUM HIPERSTIMULÁCIÓS SZINDRÓMA
SZEKUNDER:	→ DIAGNOSZTIKUS V. TERÁPIÁS VÉNA KANÜLÁLÁST KÖVETŐEN
	→ PACEMAKER IMPLANTÁCIÓT KÖVETŐEN
	→ AZ ÉRINTETT VÉGTAG SÉRÜLÉSÉVEL ÖSSZEFÜGGÉSBE
	→ INTRAVÉNÁS DROG HASZNÁLATÁT KÖVETŐEN

a *Paget-Schrötter-szindróma*. Leggyakrabban fiatal, izmos férfiakban, fizikai megerőltetést (favágás, testedzés, hátizsák cipelése) követően hirtelen alakul ki. Viszonylag gyakori a felső végtagi mélyvéna trombózis azon nők körében, akiknél mesterséges megtermékenyítést alkalmaznak. A folyamat hátterében ovárium hiperstimulációs szindróma áll, amelynek következtében a peritoneális folyadékban magas ösztrogénszint alakul ki. Ez az ösztrogénben gazdag peritoneális folyadék a nyirokkeringés segítségével a v. subclavia és a v. jugularisba kerül, s lokálisan a véralvadás aktiválódását eredményezi, amelynek következtében kialakul a trombózis (3). A felső végtagi MVT háromnegyede szekunder forma, amelynek hátterében valamilyen kiváltó ok áll. A kiváltó okok között leggyakrabban orvosi ténykedés következményei szerepelnek: diagnosztikus és terápiás vénakanulálás, pacemaker-implantáció. Mindezek következtében nemcsak a direkt vénasérülés provokálja a trombózis kialakulását, hanem a beadott antibiotikumok, citosztatikumok, hipertóniás oldatok tartós infundálása is trombózis kialakulásához vezethet (4). Minél nagyobb a behelyezett katéter átmérője, illetve minél hosszabb a benntartásának időtartama, annál nagyobb a trombózis kialakulásának veszélye. A pacemaker-trombózis gyakorisága 10% (5). A veleszületett és szerzett trombofiliának is fontos szerepe van. Az antifoszfolipid antitestek jelenléte kiemelkedő. A protrombin G20210A-mutáció és a természetes antikoagulánsok deficienciája 5x-ös rizikónövekedést eredményez, míg az FV-Leiden mutáció heterozigóta formáiban 6x nagyobb az MVT kialakulásának az esélye (3). Azon nők körében, akiknél kimutatható a protrombin G20210A-mutáció és orális fogamzásgátlót szednek, 13x-osra nő az ösztrombózis rizikó (6). A felső végtagi MVT-k egyharmada daganatos megbetegedésekhez társul. A veszélyt tovább növeli, ha centrális vénás katétert is alkalmazunk (5). A felső végtagi MVT kialakulását elősegítő tényező az érintett végtag traumája, műtete, illetve rendszeres intravénás drog használata is. A felső végtagi MVT tünetei jól ismertek: az érintett végtag duzzanata, fáj-

dalma, feszülése, a bőr cianotikus elszíneződése, a kollaterális vénák tágulata, ami gyakran a nyakon és a mellkasfalon egyaránt megfigyelhető. Kezelése hasonló az alsó végtagi mélyvéna trombózis kezeléséhez. Trombolízis csak válogatott, súlyos esetekben ajánlott, pl. a munkaképesség elvesztésének a veszélye esetén. A kar felpolcolása, nyugalomba helyezése, néhány napig teljes dózisu kis mólsúlyú heparin (LMWH), majd átfedéssel elkezdett („ölelkező kezelés”) orális antikoaguláns kezelés (cél INR 2,0-3,0 közötti) javasolt, amelynek időtartama azonos az alsó végtagi mélyvéna trombózissal. Első felső végtagi mélyvéna trombózist követően, átmeneti rizikótényező esetén, 3-6 hónapos antikoaguláns kezelés, veleszületett és/vagy szerzett trombofilia esetén 12 hónapos kezelés ajánlott. Az alacsony ismétlődési ráta és a posztrombotikus szindróma ritkasága miatt tartós antikoaguláns terápia csak nagyon ritkán indokolt (7). Thoracic outlet szindrómában kimutatható szűkület esetén, megkísérelhető az I. borda transzaxilláris reszekciója a m. scalenus anterior, posterior és subclavia tapadásának átvágásával.

A CEREBRÁLIS VÉNÁK TROMBÓZISA

A cerebrális vénák trombózisa (CVT) változatos tünetekkel jelentkezhet: fejfájás, szédülés, letargia, fokális neurológiai tünetek, amelyek akár kómába is torkollhatnak. Korábban a CVT mortalitása lényegesen nagyobb volt. Napjainkban azonban a korszerű diagnosztikus és terápiás lehetőségeknek köszönhetően a prognózis lényegesen jobb. A CVT legjobb diagnosztikus eszköze az MR-angiográfia. Egy nagy összefoglaló tanulmány eredménye szerint (amely 19 klinikai tanulmány eredményeit összegzi), a CVT mortalitása 5,6% (0-15,2%) a kórházban töltött idő alatt és 9,4% (0-39%) az ezt követő időszakban. Ez sokkal kevesebb mint a korábbi 30-50%-os mortalitás (8). A betegek többsége teljesen vagy csekély maradandó károsodással gyógyul. A trombózis ismétlődése is csak 2,8%-ban figyelhető meg. A javuló klinikai eredmények az érzé-

kenyebb diagnosztikus módszerek, a korai diagnózis és az antikoaguláns terápia szélesebb körű alkalmazásának következménye (7).

A veleszületett trombofiliának és az orális kontraceptív szerek alkalmazásának kiemelt szerepe van a cerebrális vénás trombózis kialakulásában. Az FV-Leiden mutáció 5x-ösre, a G20210A protrombin polimorfizmus 10x-esre, az emelkedett homociszteinszint 4x-esre növeli a CVT rizikóját, amit tovább növel az orális fogamzásgátlók használata. A cerebrális vénák trombózisa gyakran az antifoszfolipid szindróma egyik megjelenési formája. Különösen lupus antikoaguláns pozitívítás lehet veszélyes (9).

Kezelése nem tér el az egyéb mélyvéna trombózis kezelésétől. Teljes dózisu heparin, átfedéssel bevezetett, majd tartós orális antikoaguláns alkalmazása indokolt (cél INR 2,0-3,0 közötti). Amennyiben nagy kiterjedésű cerebrális vérzés van jelen a CVT akut szakában, a korán indított antikoaguláns terápia súlyosbíthatja a beteg állapotát, ezért várakozás szükséges a vérzés stabilizálódásáig, illetve a vérzéses terület csökkenéséig. Csak ezt követően indulhat a heparin kezelés. Ha átmeneti kiváltó tényező következtében alakult ki CVT, akkor 6 hónapig, ha nem volt kiváltó tényező azonosítható, illetve enyhe trombofilia áll fenn (PC, PS-hiány, FV-Leiden- és FII polimorfizmus heterozigóta formái), akkor 12 hónapig ajánlott az orális antikoagulálás. Tartós, akár a beteg élete végéig alkalmazott antikoaguláns kezelés javasolható, ha súlyos trombofilia (antifoszfolipid antitestek, különösen LA esetén, antitrombin-III deficit, FV-Leiden-, FII polimorfizmus homozigóta formái, illetve kombinált trombofiliák) és visszatérő trombózisok igazolhatók (2). Minden esetben azonban egyénre szabottan kell döntenet, mérlegelve a vérzésveszélyt, a pontos gyógyszeresedés és a laboratóriumi ellenőrzés biztosítottságát. Mint minden antikoaguláns kezelés esetén, itt is időről időre újra kell értékelni a kezelés szükségességét (10).

SPLANCHNIKUS VÉNÁK TROMBÓZISAI

Klinikailag a legjelentősebbek: a v. portae trombózis, a v. hepatica trom-

bózis vagy *Budd–Chiari-szindróma* és a mezenterialis vénák trombóza. A helyes diagnózis felállítása nem könnyű feladat, mivel a leggyakoribb klinikai tünet – az erős felhasi fájdalom – nem specifikus. Hasi színes-doppler, CT- és MR-vizsgálatok segíthetnek a helyes diagnózis megállapításában. Érdekeség, hogy a v. portae trombózis gyakoribb a nyugati társadalmakban, míg a *Budd–Chiari-szindróma* Ázsiában (11). A splanchnikus vénák trombózisára hajlamosítanak a krónikus myeloproliferatív betegségek, a krónikus gyulladásos bélbetegségek, malignus alapbetegségek (hasnyálmirigyrák, hepatocelluláris karcinóma), paroxizmális nokturnális haemoglobinuria, Behcet-kór, az öröklött és a szerzett trombofiliás állapotok, mint az antifoszfolipid szindróma, a terhesség, a gyermekágyi periódus, az orális fogamzásgátlók szedése. A természetes antikoagulánsok (antitrombin, protein-C és protein-S) öröklött deficienciáját sokszor nehéz megállapítani, mivel ezen antikoagulánsok szerzett hiánya gyakran megfigyelhető a splanchnikus vénák trombóza esetén a máj szintetizáló funkciójának csökkenése következtében. A FV-Leiden mutáció jelenléte inkább v. hepatica, míg a protrombin G20210A-mutáció jelenléte elsősorban v. portae trombózis kialakulására hajlamosít (13). A májcirrhosis, a gyulladásos hasi folyamatok, mint a pancreatitis, hasi tályogok, diverticulitis, a porta-rendszer sebészi sérülései szintén szerepet játszanak a betegség kialakulásában. A nyugati társadalmakban a Philadelphia negatív krónikus myeloproliferatív betegségek a vezető okai a nem májcirrhosishoz társuló hasi vénás trombózisoknak. *Budd–Chiari-szindrómában* 50%-ban, extrahepatikus v. portae trombózisban 25%-ban fordulnak elő (7). A diagnózis felállítását sokszor nehezíti, hogy a portális hipertenzió és a hypersplenia elfedhetik az emelkedett sejtszámokat. Új diagnosztikus lehetőség a JAK2-gén V617F-mutáció kimutatása, amely *Budd–Chiari-szindróma* 40-60%-ában, a v. portae trombózisok 30-40%-ában igazolható (13–15). A JAK2-gén egyéb mutációinak (pl. 12. exon mutáció) előfordulása a splanch-

2. TÁBLÁZAT: A SPLANCHNIKUS VÉNÁK TROMBÓZISÁRA HAJLAMOSÍTÓ TÉNYEZŐK

- KRÓNIKUS MYELOPROLIFERATÍV BETEGSÉGEK,
- KRÓNIKUS GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK,
- MALIGNUS ALAPBETEGSÉGEK (HASNYÁLMIRIGYRÁK, HEPATOCELLULÁRIS KARCINÓMA),
- PAROXIZMÁLIS NOKTURNÁLIS HEMOGLOBULINURIA,
- BEHCET-KÓR,
- SZERZETT TROMBOFILIÁS ÁLLAPOTOK (ANTIFOSZFOLIPID SZINDRÓMA, TERHESSÉG, GYERMEKÁGYI PERIÓDUS, ORÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK SZEDÉSE),
- ÖRÖKLÖTT TROMBOFILIÁS ÁLLAPOTOK (ANTITHROMBIN-, PROTEIN C ÉS PROTEIN S DEFICIENCIA, FV-LEIDEN ÉS PROTROMBIN G20210A MUTÁCIÓ),
- MÁJCI RRHOSIS,
- GYULLADÁSOS HASI FOLYAMAT (PANCREATITIS, HASI TÁLYOG, CHOLECYSTITIS),
- A PORTA-RENDSZER SEBÉSZI SÉRÜLÉSE.

nikus vénák trombóza esetén nem jellemző (16).

A splanchnikus véna trombózis ritkása miatt a hosszú távú prognózis, a mortalitási adatok kevésbé ismertek. Csak kisszámú klinikai tanulmány adatai állnak rendelkezésre a kezelésről. Általánosságban megállapítható, hogy a *Budd–Chiari-szindróma* súlyosabb állapot mint a porta-rendszer trombózisai. A *Budd–Chiari-szindróma* májtranszplantációt igényelhet, ha a gyógyszeres kezelés vagy a transzjuguláris portoszisztémás shunt inefektív. A porta-rendszer trombózisát gyakran mellékleletként fedezik fel. Véna portae és v. hepatica trombózis akut szakában lokális vagy szisztémás trombolízis megkísérélhető. Elsősorban akkor érdemes törekedni trombolízis végzésére, ha a trombózis nem májcirrhosis talaján alakult ki (17). Egy tanulmányban 121 beteg 41 hónapos követéses vizsgálatát végezték el azzal a céllal, hogy az antikoaguláns kezelés hatékonyságát értékeljék. A véralvadást gátló kezelésben részesülő betegek 45%-ában észleltek rekanalizációt, recidívát egyet sem tapasztaltak, míg a kontrollcsoport 54 betegéből 10-ben recidíva fordult elő (7). Ezen eredmények alapján a szerzők tartós (a beteg élete végéig) antikoaguláns kezelést javasolnak a májvénák trombózisaiiban, különösen akkor, ha trombofília is igazolható. Ugyanakkor az antikoaguláns kezelés kétélű lehet, mivel a portális hipertenz-

zió következtében oesophagus varixok alakulnak ki, a splenomegalia és hypersplenia miatt gyakori a thrombocytopenia, és az alvadási faktorok csökkent szintézise. Utóbbi következménye a prothrombinidő „spontán” megnyúlása. Mindezek a tényezők a fokozott vérékenység irányában hatnak. Nagyszámú beteget magában foglaló tanulmány hiányában csak egyéni elbírálás jöhet szóba. <50 G/l trombocitaszám eseteiben nem ajánlott antikoaguláns terápia alkalmazása. Itt is minden esetben egyénre szabottan kell döntenet, mérlegelve a körülményeket és időről időre újraértékelve az antikoaguláns kezelés szükségességét (10).

A ritka trombózisok alapvetően ugyanolyan kezelést igényelnek, mint az alsó végtagi mélyvénás trombózisok, a kiváltó tényezők és a trombofília figyelembevételével. Nem tartják megalapozottnak azt az álláspontot, amit sokan képviselnek, hogy kritikus helyeken (cerebrális vénás szinusz, splanchnikus véna) kialakult első trombózis esetén élethosszig tartó antikoaguláns terápiát javasolnak, mivel nincs bizonyíték arra, hogy ezen trombózisok esetén az ismétlődés aránya nagyobb lenne, mint az alsó végtagi mélyvénás trombózis esetén. Ezen állapotok ritkása miatt nemzetközi regiszterek felállítása lenne szükséges abból a célból, hogy bizonyítékon alapuló ajánlásokat lehessen megfogalmazni.

IRODALOM

1. Lussana F, Dentali F, Ageno W, et al. Venous thrombosis at unusual sites and the role of thrombophilia. *Sem Thromb Haemost* 2007; 33: 582–587.
2. Kearon C, Kahn S, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed) *Chest* 2008; 133: 454S–455S.
3. Bauersachs RM, Manolopoulos K, Hoppe I, et al. The „Art“ behind the clot: solving the mystery. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 438–439.
4. Bernardi E, Pesavento R, Pradoni P. Upper extremity deep venous thrombosis. *Sem Thromb Haemost* 2006; 32: 729–736.
5. Boda Z.: Szokatlan lokalizációjú vénás trombózisok. (In: Vénás tromboembóliák – antikoaguláns terápia szerk. Boda Z.) *Medicina Könyvkiadó; Budapest: 2010. 129–137.*
6. Martinelli I, Battaglioli T, Bucciarelli P, et al. Risk factors and recurrence rate of primary deep vein thrombosis of the upper extremities. *Circulation* 2004; 110: 566–570.
7. Martinelli I, Franchini M, Mannucci PM. How I treat rare venous thromboses. *Blood* 2008; 112: 4818–4823.
8. Dentali F, Gianni M, Crowther MA, et al. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systemic review. *Blood* 2006; 108: 1129–1134.
9. Dentali F, Crowther MA, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2006; 107: 2766–2773.
10. Pfliegler Gy. A thromboemboliák kockázatának csökkentése és kezelése. *Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve Budapest: 2010. 99–103.*
11. Valla D. Hepatic venous outflow tract obstruction etiopathogenesis: Asia versus West. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: S2004–S211.
12. James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005; 434: 1144–1448.
13. Smalberg JH, Kruij MA, Janssen HA, et al. Hypercoagulability and hypofibrinolysis and risk of deep vein thrombosis and splanchnic vein thrombosis. Similarities and differences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 485–493.
14. Primignani M, Barosi G, Bergamaschi G, et al. Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders is splanchnic vein thrombosis. *Hepatology* 2006; 44: 1528–1534.
15. De Stefano V, Fiorini A, Rossi E, et al. Incidence of the JAK 2 V617F mutation among patients with splanchnic or cerebral venous thrombosis and without overt chronic myeloproliferative disorders. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 708–714.
16. De Stefano V, Martinelli I. Splanchnic vein thrombosis: clinical presentation, risk factors and treatment. *Intern Emerg Med* 2010; 5: 487–494.
17. Tornai I. Thrombózisok a gastroenterológiában. (In: *Thrombosis és vérzékenység szerk. Boda Z.) Medicina Könyvkiadó; Budapest: 2006. 441–448.*

