



Acta Médica Colombiana

ISSN: 0120-2448

actamedcolomb@etb.net.co

Asociación Colombiana de Medicina Interna
Colombia

Buitrago, Luis Eduardo; Casas, Claudia Patricia; Solano, María Helena
Trombosis inusuales y trombofilia. Un problema difícil de abordar. Experiencia de cuatro años
Acta Médica Colombiana, vol. 38, núm. 3, julio-septiembre, 2013, pp. 132-137
Asociación Colombiana de Medicina Interna
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=163128381008>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Trombosis inusuales y trombofilia Un problema difícil de abordar. Experiencia de cuatro años

Unusual thrombosis and thrombophilia A difficult problem to approach. Experience of four years

LUIS EDUARDO BUITRAGO, CLAUDIA PATRICIA CASAS, MARÍA HELENA SOLANO
• BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

Resumen

Existen territorios vasculares denominados sitios inusuales que pueden presentar eventos trombóticos: senos venosos, miembros superiores y lecho esplácnico, con consecuencias clínicas que pueden ser catastróficas. Se encuentran vacíos de conocimiento en el estudio de los factores involucrados en estas entidades.

Objetivo: escribir la frecuencia de trombofilia en pacientes que consultan por trombosis en sitios inusuales al servicio de hematología del Hospital San José, entre enero 2007 y diciembre 2011. Se describe la población en términos demográficos, género, edad, recurrencia, tratamientos empleados y complicaciones asociadas.

Métodos: es un estudio descriptivo serie de casos, se incluyeron las historias clínicas de pacientes mayores de 18 años con primer evento trombótico que compromete trayecto vascular en sitio inusual, asistentes a la consulta externa de hematología durante el periodo de estudio, los datos fueron extraídos de las historias clínicas de forma retrospectiva.

Resultados: en el estudio ingresaron 73 pacientes, mayoría mujeres (65.8%), la localización de la trombosis fue: senos venosos (47.9%), miembro superior (27.4%), lecho esplácnico (24%). Los factores de riesgo de mayor frecuencia fueron: embarazo (12.5%), consumo de anovulatorios orales (10.4%), tabaquismo (9.6%), puerperio (4.2%). Se encontró trombofilia en 57% de los pacientes con trombosis en sitios inusuales, siendo la más frecuente el síndrome antifosfolípidos.

Conclusiones: existe una frecuencia alta para trombofilia en pacientes con trombosis en sitio inusual, siendo el síndrome antifosfolípidos la causa más frecuente en nuestra serie. (**Acta Med Colomb 2013; 38: 132-137**).

Palabras clave: *trombosis miembros superiores, trombosis de senos venosos, venas mesentéricas, trombofilia.*

Abstract

There are vascular territories called unusual sites which may present thrombotic events: venous sinuses, upper limbs and splanchnic bed, with clinical consequences that can be catastrophic. Knowledge gaps are found in the study of the factors involved in these entities.

Objective: To describe the frequency of thrombophilia in patients who consult to the Hematology Service of San Jose Hospital due to thrombosis in unusual sites between January 2007 and December 2011. We describe the population in terms of demographics, gender, age, recurrence, treatments used and associated complications.

Methods: A case series descriptive study. We included the medical records of patients older than 18 years with first thrombotic event compromising a vascular unusual site, attending the outpatient hematology service during the study period. Data were extracted retrospectively from medical records.

Results: 73 patients entered the study; most were women (65.8%). Localization of thrombosis was: venous sinuses (47.9%), upper limb (27.4%), splanchnic bed (24.0%). The most frequent risk factors were: pregnancy (12.5%), use of oral contraceptives (10.4%), smoking (9.6%), postpartum (4.2%). Thrombophilia was found in 57% of patients with thrombosis in unusual sites. The most frequent diagnosis was antiphospholipid syndrome.

Dr. Luis Eduardo Buitrago: Residente II de Hematología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud; Dra. Claudia Patricia Casas: Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital San José; Dra. María Helena Solano: Profesora Titular, Jefe Servicio Hematología Hospital San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, D.C. (Colombia)
Correspondencia. Dr. Luis Eduardo Buitrago. Bogotá, D.C. (Colombia)
E-mail: luisduardobn46@gmail.com
Recibido: 26/X/012 Aceptado: 27/VI/2013

Conclusions: There is a high frequency of thrombophilia in patients with thrombosis in unusual site, being antiphospholipid syndrome the most common cause in our series. (**Acta Med Colomb 2013; 38: 132-137.**)

Keywords: *upper limb thrombosis, venous sinus thrombosis, mesenteric veins, thrombophilia.*

Introducción

La trombosis venosa constituye un síndrome clínico heterogéneo, con varios factores genéticos y adquiridos involucrados, siendo la trombosis en miembro inferior y territorio pulmonar los segmentos mayormente comprometidos con tasas de mortalidad y morbilidad ampliamente informados en la literatura (1-3); sin embargo, se pueden comprometer territorios vasculares denominados sitios inusuales: senos venosos, miembros superiores y lecho esplánico este último incluye trombosis de la vena porta, trombosis de vena hepática (síndrome Budd Chiari) y trombosis mesentérica. Existen vacíos de conocimiento en el estudio de los factores involucrados en estas entidades, reportando una incidencia anual para miembro superior de dos casos por 100000 personas y corresponde 5% de todas las trombosis (4-6), para senos venosos cinco casos por millón año (5, 7, 8). Respecto a recurrencia se reporta en cinco por 100 pacientes por año para trombosis de senos venosos (7); esta recurrencia es similar a la reportada para trombosis venosa profunda de miembros inferiores, según el trabajo Gosk con datos recolectados en Clínica Mayo entre 1978 y 2011 con una mortalidad de 2.8 por 100 pacientes año (9). A pesar de tener una incidencia baja cada evento puede llevar a compromiso importante sobre órganos vitales tales como sistema nervioso central y lecho esplánico, con tasas de mortalidad que pueden variar entre 5 y 30% dependiendo de las comorbilidades asociadas y severidad del evento (5, 7, 10). Se considera controversial el estudio de trombofilia en trombosis de sitios inusuales, algunos trabajos locales evidencian asociación de trombosis venosa profunda y trombofilia en la población colombiana (11), para el estudio de sitios inusuales se recurre a series internacionales que muestran asociación con trombofilia heredada en 34%, en una serie de 75 pacientes con trombosis venosa de miembros superiores; en el estudio de Martinelli que incluye 115 pacientes se reporta un OR de 6.2 (IC 95% 2.5-15.7) para mutación del Factor V de Leiden, OR 5.0 (95% IC 2.0-12.2), para mutación del gen de la protrombina G20210, OR 4.9 (IC 95% 1.-22.0) con una incidencia anual de recurrencia de 4.4% en paciente con trombofilia y 1.6% en pacientes sin trombofilia con un tiempo medio de anticoagulación de seis meses (4). Se ha reportado asociación entre trombosis de senos venosos y trombofilia, con especial relevancia en presencia de la mutación del Factor V Leiden, que incrementa en cinco veces el riesgo de presentar un evento trombótico, la mutación para la protrombina G20210 aumenta en 10 veces el riesgo y la hiperhomocisteinemia cuatro veces (7, 12). Es

interesante resaltar la asociación entre trombosis venosa cerebral, trombofilia heredada y consumo de anticonceptivos orales, sinergismo documentado en un metaanálisis reciente (13). Algunas organizaciones han intentado dar algunas directrices para el tratamiento de este tipo de entidad como el grupo SISET (Sociedad Italiana de Trombosis y Hemostasia) donde propone un tiempo mínimo de anticoagulación de tres a seis meses (14).

Los diferentes prestadores de servicios de salud que se enfrentan a esta situación clínica deben tener claridad sobre las distintas pruebas diagnósticas y sus valores de referencia según los estándares propuestos para determinar una trombofilia subyacente o un estado procoagulante persistente inherente o adquirido que pueda conllevar a cambios en la estrategia terapéutica, así como el tiempo óptimo de tratamiento y el riesgo de nuevos eventos. Los estudios observacionales no han podido establecer una fuerte asociación entre fenómenos de trombofilia y sitios inusuales; algunas series han reportado mayor riesgo de eventos trombóticos respecto a la población general, siendo las conductas actuales tomadas a partir de concepto de expertos (15-22).

El objetivo principal de este trabajo fue describir la frecuencia de trombofilia en pacientes que consultaron por trombosis en sitios inusuales al servicio de hematología del Hospital San José, entre enero 2007 y diciembre 2011. Se describió la población en términos demográficos, género, edad, con una descripción de variables de recurrencia, tratamientos empleados y complicaciones asociadas, adicionalmente se evaluará si las pruebas diagnósticas cumplen con los lineamientos internacionales para el diagnóstico de trombofilia (23-25). Se espera que la información suministrada facilite el ejercicio clínico del personal que se enfrenta al manejo de pacientes con trombosis en sitios inusuales.

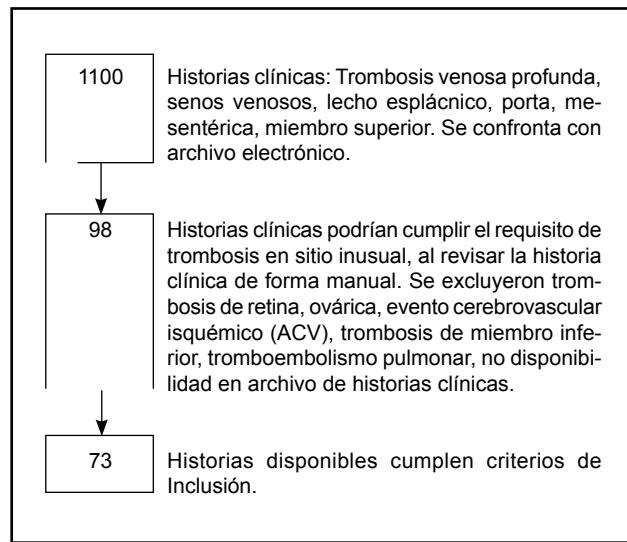
Métodos

Es un estudio descriptivo serie de casos, se incluyeron pacientes mayores de 18 años con primer evento trombótico que compromete trayecto vascular que involucre miembros superiores, vena mesentérica, porta, extrahepática o trombosis de senos venosos, que asistieron a la consulta externa de hematología durante el periodo comprendido entre enero de 2007 y diciembre 2011, la recolección de datos se realizó de forma retrospectiva. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de trombosis de miembros superiores asociadas a dispositivos intravasculares. La búsqueda de las historias clínicas se realizó de la siguiente manera: inicialmente, se seleccionaron las historias clínicas con códigos CIE 10 relacionados con el diagnóstico de trombosis (I80.2, I82.7,

D73.5, I74.8, G0.8), que corresponden a los diagnósticos de trombosis venosa profunda, trombosis esplénica y trombosis de senos venosos, de los cuales se obtuvieron 1100 historias clínicas. Posteriormente se confrontaron estas historias clínicas con el archivo electrónico del servicio de hematología, seleccionando los pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Por último se implementó el instrumento de recolección de información, se realizó revisión manual de la historia clínica, para obtener la información allí consignada. Las historias clínicas, 73 en total, fueron suministradas por el servicio de archivo del Hospital San José (Flujograma 1). Los datos recolectados se agruparon en cinco categorías: 1) Caracterización de los pacientes, que comprende: edad, sexo, sitio comprometido, presencia de trombofilia, forma en que se realizó el diagnóstico. 2) Pruebas diagnósticas solicitadas para determinar trombofilia. 3) Factores de riesgo asociados con trombosis. 4) Tipo de tratamiento, recurrencia y suspensión de la terapia. 5) Descripción de cumplimiento de estándares en el diagnóstico de trombofilia. El almacenamiento de los datos se realizó en la hoja electrónica de Excel. Con verificación por un segundo digitador para evitar errores en el paso de la información. El análisis de la información se realizó utilizando el programa estadístico Stata 12®. Se utilizó estadística descriptiva. Las variables cualitativas se presentaron como frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se analizaron con medidas de tendencia central y dispersión. El protocolo fue aprobado por el comité de ética en investigación con seres humanos de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud y se consideró un estudio sin riesgo de acuerdo con la resolución 8430 de la reglamentación colombiana.

Resultados

En el estudio se analizaron datos de 73 pacientes con edad media de 40 años (DE 14.2 años), siendo la mayoría mujeres (65.8%). El diagnóstico del evento se realizó en



Flujograma 1. Selección de los pacientes.

gran proporción de los pacientes de forma clínica (96%), con una localización de la trombosis en senos venosos (47.9%), miembro superior (27.4%), lecho esplánico (24%). Los factores de riesgo de mayor frecuencia embarazo (12.5%), consumo de anovulatorios orales (10.4%), tabaquismo (9.6%), neoplasia asociada (5.5%), puerperio (4.2%) (Tabla 1). Se encontró trombofilia en más de la mitad de los pacientes con trombosis en sitios inusuales (57%), siendo la más frecuente el síndrome antifosfolípidos en 27 casos, con prueba de anticoagulante lúpico positivo en 20 pacientes, los pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolípidos podían tener más de una prueba positiva (anticoagulante lúpico, anticardiolipinas IgG, IgM, B2GI) (Tabla 2).

El tratamiento con warfarina fue la terapia más frecuente (74%), seguido por la heparina de bajo peso molecular (21%). Se encontró tiempo de tratamiento mayor de 12 meses (85%), se suspendió la terapia por criterio médico en los pacientes con trombofilias menores o sin trombofilia (26%) (Tabla 3).

De los 42 pacientes con trombofilia, se encontraron 25 pacientes (60%) con compromiso de senos venosos, miembros superiores ocho pacientes (19%), mesentérica cinco pacientes (12%), vena porta cuatro pacientes (9.5%), siendo el síndrome antifosfolípidos la trombofilia más frecuente en todos los grupos. Para miembros superiores se encontró en dos pacientes el déficit de proteína S, en tercer lugar hiperhomocisteinemia y mutación para MTHFR un paciente con cada alteración, en senos venosos la segunda

Tabla 1. Características de la población n 73.

Edad, años promedio (DE)	40	(14.2)
menores de 40 años, n (%)	39	(53.4)
Sexo femenino, n (%)	48	(65.8)
Procedencia		
Urbano	72	(98.6)
Rural	1	(1.4)
Diagnóstico		
Clínico*†	70	(95.9)
Quirúrgico.†	3	(4.1)
Localización		
Senos venosos	35	(47.9)
Lecho esplánico.‡	18	(24.6)
Porta	7	(9.6)
Mesentérica	11	(15.1)
Extrahepática	0	0
Miembro superior	20	(27.4)
Factores de Riesgo		
Embarazo ¶	6/48	(12.5)
Puerperio	2/48	(4.2)
Toma de AO. §	5/48	(10.4)
Neoplasia	4	(5.5)
Tabaquismo	7	(9.6)

* Diagnóstico clínico apoyado con imágenes diagnósticas
 † En intraoperatorio o en pieza de patología compatible con trombosis
 ‡ El lecho esplánico se divide en porta, extrahepática, mesentérica, se describe el territorio comprometido .

Tabla 2. Resultados frecuencia de trombofilia en pacientes con trombosis en sitios inusuales.

Trombofilia n/número de pruebas realizadas (%)	42	(57.5)
Mutaciones		
THFR		
Homocigoto \ddagger	1/4	(25)
Heterocigoto	3/4	(75)
Factor V de Leiden		
Heterocigoto	1/26	(3.8)
Homocigoto	0/26	
Protrombina		
Heterocigoto	2/22	(9)
Homocigoto	0/22	
Síndrome anticuerpos antifosfolípidos. *	27/65	(41.5)
Anticardiolipinas IgG	7/54	(13)
Anticardiolipinas IgM	8/62	(13)
Anticoagulante lúpico	20/60	(33)
B2GI IgM	1/20	(5)
B2GI IgG	3/20	(15)
Déficit de proteína C	1/31	(3.2)
Déficit de proteína S	5/30	(16.6)
Déficit de antitrombina III	3/43	(7)
Factor VIII >200%	2/18	(11)
Hiperhomocisteinemia	4/28	(14.2)
Cumplimiento con estándar		
Anticoagulante lúpico \ddagger	10/20	(50)
El numerador corresponde al número de pruebas positivas y denominador corresponde al número de pruebas realizadas.		
* Los pacientes con síndrome antifosfolípidos podían tener más de una prueba positiva		
\ddagger se describieron las frecuencias dependiendo del número de pruebas realizadas a los pacientes, no a todos se les realizaron todos los laboratorios		
\ddagger confirmado mediante veneno de víbora de Russell, tiempo parcial de tromboplastina activado con resultado positivo		

trombofilia más frecuente fue la mutación para MTHFR con tres pacientes, dos mutaciones heterocigotas, una mutación homocigota, le sigue en frecuencia mutación para el gen de la protrombina en dos pacientes con mutaciones heterocigotas, dos pacientes con déficit de proteína S, antitrombina III; en el lecho esplácnico en segundo lugar se encontró hiperhomocisteinemia en dos pacientes, también se encontró niveles elevados de Factor VIII, déficit de antitrombina, proteína S y C cada uno con un paciente (Tabla 4). En algunas series se ha reportado el sinergismo entre trombofilia y factores de riesgo provocados, en nuestra serie identificamos tres pacientes con trombosis de senos venosos de los cuales dos tenían diagnóstico de síndrome antifosfolípidos y uno mutación para gen de la protrombina, el factor de riesgo asociado fue consumo de anovulatorios orales.

Discusión

La trombosis en sitio inusual sigue siendo un problema clínico de difícil abordaje, tiene implicaciones clínicas muy importantes con tasas de morbilidad y mortalidad, nuestra serie reunió 73 historias clínicas de pacientes con trombosis

Tabla 3. Resultados de tratamiento, recurrencias, duración.

Tratamiento n(%)		
Warfarina	54	(74)
Heparina de bajo peso molecular	15	(21)
Fondaparinux	2	(2.7)
Sin tratamiento	2	2.7)
Tiempo de tratamiento		
Más de 12 meses	62	(85)
De cero a tres meses	5	(6.9)
De seis a 12 meses	3	(4.1)
Recurrencia	3	(4.1)
Sitio de recurrencia		
Esplácnico	1	(1.4)
Miembro superior	2	(2.7)
Otros*	1	(1.4)
Se suspende tratamiento	23	(31)
Criterio médico	19	(26)
Sangrado mayor	4	(5.5)

* miembros inferiores, territorio pulmonar.

Tabla 4. Distribución de trombofilias de acuerdo a localización de trombosis.

Trombofilia	T. senos venosos 25 (60%)	T. miembro superior 8 (19%)	T. lecho esplácnico. -Mesenterica 5 (12%) -Porta 4 (9,5%)
	N	n	N
Mutación MTHFR	3	1	0
Mutación gen de la protrombina	2	0	0
Mutación Factor V Leiden	1	0	0
Déficit proteína S	2	2	1
Déficit proteína C	0	0	1
Hiperhomocisteinemia	0	1	2
Déficit Antitrombina III	2	0	1
Niveles Factor VIII elevados	0	0	1
Síndrome antifosfolípidos (SAF)	18	4	5
Comentario: se encuentran cinco pacientes con más de una prueba positiva que sugiere trombofilia combinada, así:			
Paciente 1: homocisteína – SAF. Localización senos venosos			
Paciente 2: Antitrombina III – SAF. Localización senos venosos			
Paciente 3: Antitrombina III – Homocisteína – SAF. Localización porta			
Paciente 4: Factor VIII – SAF. Localización porta			
Paciente 5: Proteína S – SAF. Localización senos venosos.			

en sitios inusuales, se resaltan los factores de riesgo relacionados con el sexo femenino como embarazo, puerperio y consumo de anovulatorios orales, las publicaciones internacionales reportan un tasa de 34.2 por 100000 embarazos (26, 27), en nuestra serie se identificó como factor de riesgo en las mujeres que presentaron trombosis en sitio inusual

embarazo en (12.5%), puerperio (4.2%), consumo de anovulatorios orales (10.4%), la frecuencia de trombofilia es variable en las diferentes series publicadas. En nuestra serie la frecuencia de trombofilia fue de 57% en los pacientes con trombosis en sitios inusuales, siendo el síndrome antifosfolípidos la trombofilia más frecuente en todos los grupos. Al realizar el análisis por territorio comprometido en los casos en que se pudo identificar trombofilia, para el sistema porta se identificaron cuatro pacientes (9.5%), mesentérica en cinco pacientes (12%), mientras que la serie de De Stefano V analiza trombosis en lecho esplácnico reporta trombofilia heredada en un 20-50%, con una prevalencia del 30-50% para neoplasia mieloproliferativa crónica mutación JAK 2 v617f (18, 28, 29), siendo este último uno de los factores de riesgo más importantes en la trombosis de lecho esplácnico; en nuestra serie no tenemos registros sobre esta variable ya que no fue incluida en el trabajo dado las dificultades para la realización de el examen JAK2 en su momento.

Se encontraron 25 pacientes (60%) con trombofilia para trombosis de senos venosos, de los cuales en tres casos se encontró sinergismo entre trombofilia y factor de riesgo provocado, se identificaron dos casos con síndrome antifosfolípidos y una mutación para gen de la protrombina siendo el consumo de anovulatorios orales el factor de riesgo asociado, datos acordes al alto riesgo de trombosis descrito para la asociación entre trombosis de senos venosos, trombofilia y factor de riesgo desencadenante ya reportado en el metaanálisis de Dentali, donde describe un incremento del riesgo de trombosis de senos venosos con el uso de anticonceptivos orales (OR 5.59; 95% IC 3.95 a 7.91; P < 0.01) y en presencia de la mutación del gen de la protrombina 20210A (OR de 9.27; IC 95 % 5.85 a 14.67 p 0.01).

En el análisis de trombosis de miembro superior nuestra serie identificó trombofilia en 19% para miembro superiores, incidencia un poco menor comparada con los resultados del trabajo de Linnemann en el análisis del registro MAISTHRO donde reportan un 32% (30).

En el análisis de tratamiento encontramos en la mayoría de casos la terapia con warfarina fue la más frecuente en 74% de acuerdo con los lineamientos de tratamiento propuestos para estas entidades (4, 7, 14, 22), se describió tiempo de tratamiento mayor de 12 meses en 85%, la suspensión de la terapia se documentó en 26% en casos de trombofilias menores o sin trombofilia documentada.

Nuestra serie reportó una recurrencia de 4.1%, se identificó síndrome antifosfolípidos en dos pacientes con territorios involucrados lecho esplácnico y miembro inferior, se consideró dado la irregularidad en el seguimiento de los pacientes por circunstancias ajenas a los objetivos del servicio, este resultado se debe interpretar con cautela y consideramos existe un sesgo de selección, se espera controlar este sesgo en una fase prospectiva del estudio. Se resalta que en algunos pacientes no se puede suspender anticoagulación a pesar de no documentar trombofilia por severidad del evento donde prima el criterio clínico. El análisis de la calidad de pruebas

diagnósticas se dificultó ya que no todas las historias clínicas describen las características del método empleado, por lo que se dio valor a la interpretación de la prueba por el hematólogo tratante y valores reportados en la historia clínica, se espera controlar este sesgo de selección e información en una fase prospectiva. El estudio de las trombosis en sitios inusuales sigue siendo un objetivo importante en la línea de investigación de trombosis y hemostasia del servicio de hematología del Hospital San José.

Se concluye que existe una frecuencia alta para trombofilia en pacientes con trombosis en sitio inusual, siendo el síndrome antifosfolípidos la más frecuente en nuestra serie. Se considera pertinente el estudio de trombofilia en esta situación clínica. En los casos de trombosis de lecho esplácnico se puede contemplar dentro del estudio de hipercoagulabilidad la solicitud de la mutación JAK 2 v617f apoyados en los resultados de series internacionales

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflicto de interés.

Agradecimientos

Agradecimiento al personal de archivo de historias clínicas y al departamento de sistemas del Hospital San José.

Agradecimiento al Departamento de Investigación del Hospital San José.

Referencias

1. Lussana F, Dentali F, Ageno W, Kampfhausen PW. Venous thrombosis at unusual sites and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost* 2007; **33(6)**: 582-587.
2. Margaglione M, Brancaccio V, De LD et al. Inherited thrombophilic risk factors and venous thromboembolism: distinct role in peripheral deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Chest* 2000; **118(5)**: 1405-1411.
3. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; **107(23 Suppl 1)**: 14-18.
4. Martinelli I, Battaglioli T, Bucciarelli P, Passamonti SM, Mannucci PM. Risk factors and recurrence rate of primary deep vein thrombosis of the upper extremities. *Circulation* 2004; **110(5)**: 566-570.
5. Martinelli I, De S, V. Rare thromboses of cerebral, splanchnic and upper-extremity veins. A narrative review. *Thromb Haemost* 2010; **103(6)**: 1136-1144.
6. Mai C, Hunt D. Upper-extremity deep venous thrombosis: a review. *Am J Med* 2011; **124(5)**: 402-407.
7. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Jr. et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; **42(4)**: 1158-1192.
8. Donadini MP, Ageno W. Unusual site thrombosis. *Semin Hematol* 2011; **48(4)**: 264-270.
9. Gosk-Bierska I, Wysokinski W, Brown RD, Jr. et al. Cerebral venous sinus thrombosis: Incidence of venous thrombosis recurrence and survival. *Neurology* 2006; **67(5)**: 814-819.
10. Martinelli I, Franchini M, Mannucci PM. How I treat rare venous thromboses. *Blood* 2008; **112(13)**: 4818-4823.
11. Torres JD, Cardona H, Alvarez L et al. Inherited thrombophilia is associated with deep vein thrombosis in a Colombian population. *Am J Hematol* 2006; **81(12)**: 933-937.
12. Dentali F, Gianni M, Crowther MA, Ageno W. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systematic review. *Blood* 2006; **108(4)**: 1129-1134.
13. Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2006; **107(7)**: 2766-2773.
14. Ageno W, Dentali F, Squizzato A et al. Evidence and clinical judgment: Treatment of cerebral vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2010; **103(6)**: 1109-1115.
15. Coutinho J, De Brujin SF, deVeber G, Stam J. Anticoagulation for cerebral venous sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **(8)**: CD002005.

16. Coutinho JM, Stam J. How to treat cerebral venous and sinus thrombosis. *J Thromb Haemost* 2010; **8**(5): 877-883.
17. Darwish MS, Plessier A, Hernandez-Guerra M et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 2009; **151**(3): 167-175.
18. De S, V, Martinelli I. Abdominal thromboses of splanchnic, renal and ovarian veins. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012; **25**(3): 253-264.
19. Dentali F, Galli M, Gianni M, Agno W. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis. a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008; **99**(4): 675-682.
20. Dentali F, Agno W, Witt D et al. Natural history of mesenteric venous thrombosis in patients treated with vitamin K antagonists: a multi-centre, retrospective cohort study. *Thromb Haemost* 2009; **102**(3): 501-504.
21. Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2010; **121**(17): 1896-1903.
22. Stam J, De Brujin SF, deVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD002005.
23. Margetic S. Diagnostic algorithm for thrombophilia screening. *Clin Chem Lab Med* 2010; **48** Suppl 1: S27-S39.
24. Middeldorp S. Evidence-based approach to thrombophilia testing. *J Thromb Thrombolysis* 2011; **31**(3): 275-281.
25. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; **4**(2): 295-306.
26. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 2005; **106**(3): 509-516.
27. Treadwell SD, Thanyi B, Robinson TG. Stroke in pregnancy and the puerperium. *Postgrad Med J* 2008; **84**(991): 238-245.
28. Fiorini A, Chiusolo P, Rossi E et al. Absence of the JAK2 exon 12 mutations in patients with splanchnic venous thrombosis and without overt myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol* 2009; **84**(2): 126-127.
29. Tondeur S, Boutruche S, Biron-Andreani C, Schved JF. Prevalence of the JAK2 V617F mutation associated with splanchnic vein thrombosis. A 10-year retrospective study. *Thromb Haemost* 2009; **101**(4): 787-789.
30. Linnemann B, Meister F, Schwonberg J, Schindewolf M, Zgouras D, Lindhoff-Last E. Hereditary and acquired thrombophilia in patients with upper extremity deep-vein thrombosis. Results from the MAISTHRO registry. *Thromb Haemost* 2008; **100**(3): 440-446.