

## Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

## Μαζική Πνευμονική Εμβολή και Ελκώδης Κολίτις

ΝΙΚΟΛΑΟΣ Β. ΚΑΥΚΑΣ, ΧΡΙΣΤΟΣ Χ. ΔΕΜΠΟΝΕΡΑΣ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Κ. ΜΠΑΜΠΑΛΗΣ

Καρδιολογική Κλινική ΓΝΑ ΚΑΤ

Λέξεις ευρετηρίου:  
Πνευμονική εμβολή,  
φλεγμονώδεις νόσοι  
εντέρου.

Ημερ. παραλαβής  
εργασίας:  
10 Απριλίου 2008·  
Ημερ. αποδοχής:  
24 Ιουνίου 2008

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Νικόλαος Β. Καυκάς

Μαρ. Αντύπα 18  
141 21 Ηράκλειο  
Αττικής  
e-mail:  
[kafkasncard@yahoo.gr](mailto:kafkasncard@yahoo.gr)

Περιγράφεται η περίπτωση ασθενούς πάσχοντος από ελκώδη κολίτιδα που υπέστη πνευμονική εμβολή που προκάλεσε καταπληξία. Στον ασθενή, παρά τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικής επιπλοκής λόγω της βασικής νόσου, χορηγήθηκε θρομβολυτική αγωγή. Η εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδα των κάτω άκρων και η πνευμονική εμβολή αποτελούν τα πιο συχνά θρομβοεμβολικά φαινόμενα των ασθενών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Η φλεγμονώδης και η θρομβωτική εξεργασία συνδέονται, δημιουργώντας φαύλο κύκλο. Η μεν φλεγμονώδης νόσος του εντέρου προδιαθέτει σε θρομβοεμβολικά επεισόδια, η δε θρόμβωση, αν δεν αποτελεί το αρχικό αίτιο, τουλάχιστον εμπλέκεται στη διατήρηση της φλεγμονώδους εξεργασίας στην ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn.

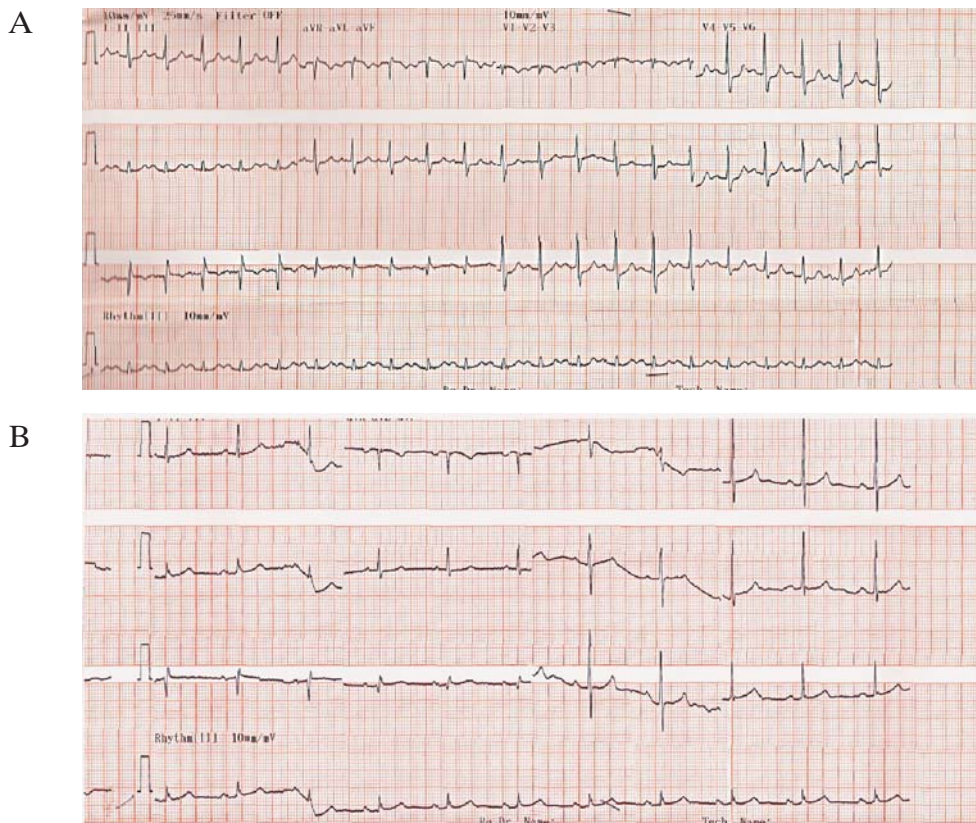
Οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (ΦΝΕ), της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn, αρχικά περιεγράφησαν το 1936.<sup>1</sup> Η εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδα (ΕΦΘ) των κάτω άκρων και η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) αποτελούν τα πιο συχνά θρομβοεμβολικά φαινόμενα των ασθενών με ΦΝΕ.<sup>2</sup> Έχουν αναφερθεί όμως και περιπτώσεις θρόμβωσης άλλων φλεβών και αρτηριών, με υπεροχή των φλεβικών θρομβώσεων,<sup>3</sup> όπως και περιπτώσεις μεταναστευτικής θρομβοφλεβίτιδας.<sup>4</sup> Από την άλλη πλευρά προτείνεται ότι η θρόμβωση και η ισχαιμία εμπλέκονται στην παθογένεια τόσο της ελκώδους κολίτιδας όσο και της νόσου του Crohn. Η φλεγμονώδης και η θρομβωτική εξεργασία συνδέονται δημιουργώντας φαύλο κύκλο, με άγνωστο παθοφυσιολογικό μηχανισμό. Η ΦΝΕ προδιαθέτει σε θρομβοεμβολικά επεισόδια και η θρόμβωση, αν δεν αποτελεί το αρχικό αίτιο, τουλάχιστον εμπλέκεται στη διατήρηση της φλεγμονώδους εξεργασίας στη ΦΝΕ.<sup>5-7</sup>

**Α**νδρας ηλικίας 43 ετών προσήλθε αιτιώμενος δύσπνοια προσπαθείας σταδιακά επιδεινούμενης από 3ημέρου. Από το ατομικό του αναμνηστικό αναφέρεται ελκώδης κολίτιδα, διαγνωσθείσα με κολονοσκόπηση και λήψη βιοψιών από το τελικό τμήμα του παχέος εντέρου προ 4-ετίας. Ο ασθενής βρισκόταν υπό αγωγή, από διμήνου, με πρεδνιζολόνη και μεσαλαζίνη, με περιοδικές υφέσεις και εξάρσεις της νόσου, σε δοσολογία 5 mg και 750 mg ημερησίως αντίστοιχα.

Από την κλινική εξέταση κατά την εισαγωγή του διαπιστώθηκε ρυθμικός, ταχύς και μικρού εύρους αρτηριακός σφυγμός, η αρτηριακή πίεση ήταν 90/70 mm Hg και η καρδιακή συχνότητα ήταν 135 παλμοί/λεπτό. Ο ασθενής παρουσίαζε

ταχύπνοια (22 αναπνοές ανά λεπτό) και μετωπιαία εφίδρωση. Οι περιφερικές σφύξεις ήταν ψηλαφητές σε όλες τις θέσεις ομότιμα. Τα κάτω άκρα δεν παρουσίαζαν οίδημα και το δέρμα είχε φυσιολογική θερμοκρασία χωρίς ερυθρότητα ή κυάνωση. Από την ακρόαση των πνευμόνων διαπιστώθηκε μικρή μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος αμφοτερόπλευρα. Στην ακρόαση της καρδιάς, οι καρδιακοί τόνοι ήταν ευκρινείς, με ακουστό τρίτο και τέταρτο τόνο και επίταση του πνευμονικού στοιχείου του δευτέρου τόνου. Σε κατακεκλιμένη θέση σε γωνία 45° σημειώθηκε αύξηση του ύψους του σφυγμού της έσω σφαγίτιδας. Τα υποχόνδρια όργανα ήταν αφηλάφητα.

Στο ΗΚΓ (Εικόνα 1) ο ρυθμός ήταν



Εικόνα 1. ΗΚΓ (Α) εισαγωγής και (Β) μετά τη θρομβόλυση.

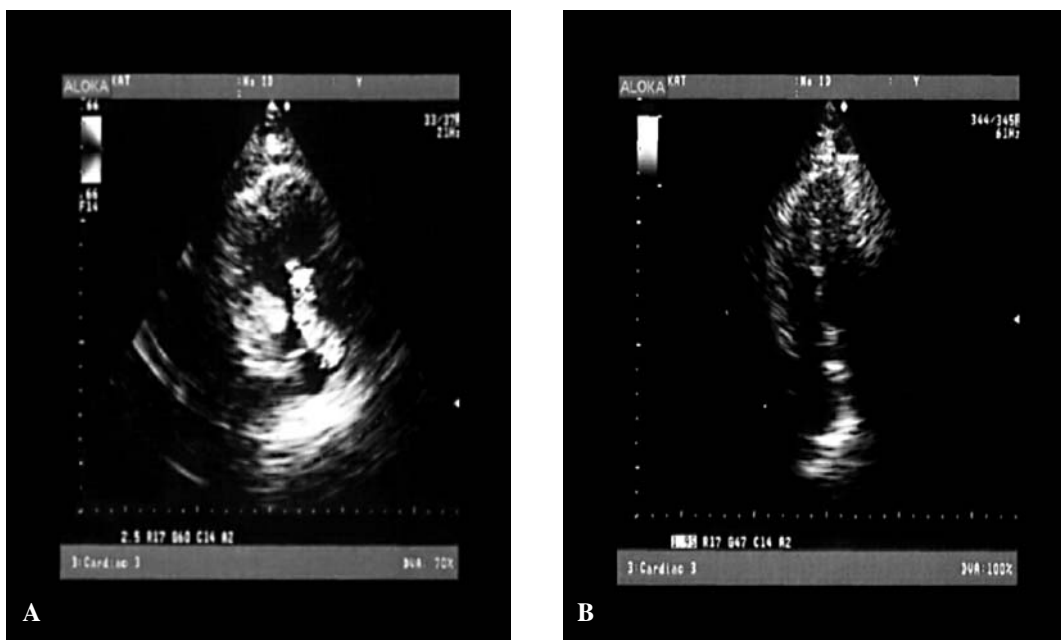
φλεβοκομβικός, με συχνότητα 135 σφ/λεπτό. Η ακτινογραφία θώρακα στην οπισθοπρόσθια προβολή έδειξε φυσιολογικού μεγέθους καρδιαγγειακή σκιά και προβολή του κώνου της πνευμονικής αρτηρίας αριστερά. Τα αέρια αίματος ανέδειξαν υποξαιμία και υποκαπνία. Στο διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα (Εικόνα 2) παρατηρήθηκε αύξηση του μεγέθους της δεξιάς κοιλίας, σημαντικού βαθμού υποκινησία του ελευθέρου τοιχώματος αυτής, με συννοδό αλλοίωση της τριγωνικής δομής της και η συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας, υπολογιζόμενη από την ανεπάρκεια της τριγλώχινος βαλβίδας, ήταν 60 mm Hg.

Σύμφωνα με το ιστορικό του ασθενούς, την κλινική εξέταση και τον παραπάνω έλεγχο τέθηκε ισχυρή υποψία για πνευμονική εμβολή, για την επιβεβαίωση της οποίας διενεργήθηκε αξονική τομογραφία θώρακα με ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού (Εικόνα 3), η οποία ανέδειξε παρουσία ελλειμμάτων πλήρωσης στους κύριους κλάδους της πνευμονικής αρτηρίας αμφοτερόπλευρα, σε τμηματικούς και λοβαίους κλάδους και απουσία πλευριτικής συλλογής και διογκωμένων λεμφαδένων. Σε υπερηχογραφικό έλεγχο αγγείων των κάτω άκρων

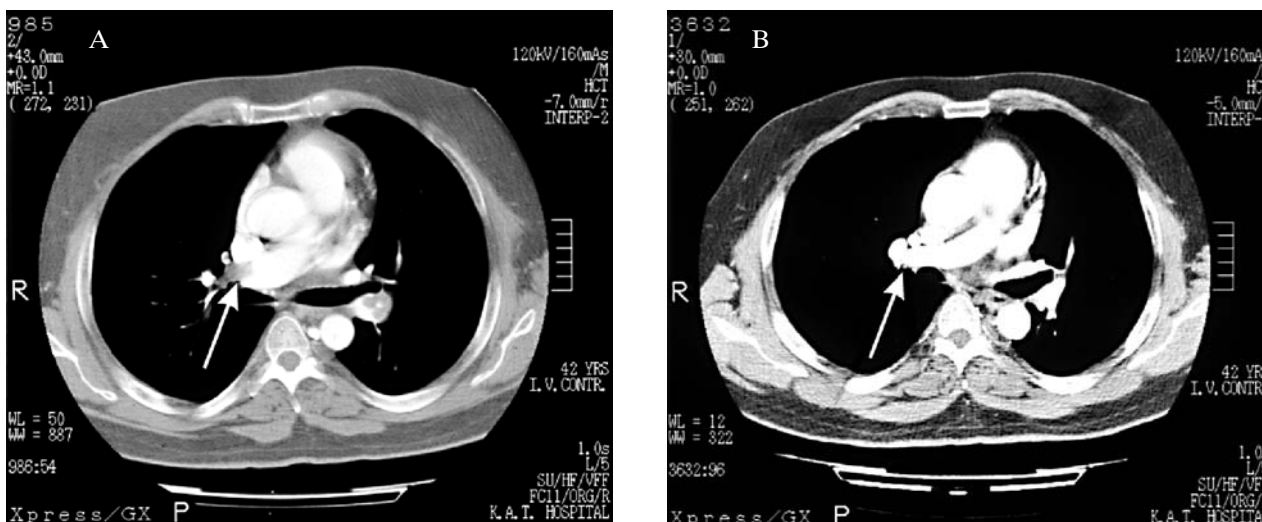
διαπιστώθηκε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση των δεξιών γαστροκνημίων φλεβών.

Ο εργαστηριακός έλεγχος κατά την εισαγωγή του ασθενούς ανέδειξε: Ht: 42%, Hb: 13,8 g/dl, WBC: 8600/mm<sup>3</sup> (Πολ: 65%, Λεμφ: 28%, Μον: 5%), PLT: 287000/mm<sup>3</sup>, ΤΚΕ: 31 mm/h, BNP: 325 pg/ml, CPK: 56 U/L, Τροπονίνη-I: 0,03 ng/ml, ινωδογόνο: 0,85 g/l, D-dimer: 5,0 mg/l, CRP: 0,924 mg/dl. Ο λοιπός εργαστηριακός έλεγχος ήταν φυσιολογικός.

Ο ασθενής, δεδομένης της διάγνωσης και της αιμοδυναμικής αστάθειας που παρουσίαζε, υποβλήθηκε σε θρομβόλυση με αλτεπλάση (100 mg σε 2 ώρες) και τέθηκε σε αντιπηκτική αγωγή με κλασική ηπαρίνη ενδοφλεβίως (με στόχο χρόνο μερικής θρομβοπλαστικής 2-2,5 φορές μεγαλύτερο της τιμής ελέγχου), ενώ παράλληλα συνεχίστηκε η χορήγηση χαμηλής δόσης πρεδνιζολόνης που ελάμβανε από μηνών. Το ΗΚΓ, το υπερηχογράφημα και η αξονική τομογραφία θώρακος μετά τη θρομβόλυση φαίνονται στις εικόνες 1B, 2B, 3B αντίστοιχα. Η αξονική τομογραφία θώρακος έδειξε σαφή μείωση των ελλειμμάτων πλήρωσης στους κύριους κλάδους της πνευμονικής αρτηρίας με αποτέλεσμα τη μείωση του αιμοδυναμικού φορτίου της δεξιάς κοιλίας και αντί-



**Εικόνα 2.** Υπερηχογράφημα (Α) εισαγωγής και (Β) μετά τη θρομβόλυση. (Α) Υποκνησία ελεύθερου τοιχώματος ΔΚ, ανεπάρκεια τριγλώχινος βαλβίδος, (Β) Βελτίωση κινητικότητας ελεύθερου τοιχώματος ΔΚ. Μείωση ανεπάρκειας τριγλώχινος βαλβίδος. (ΔΚ: Δεξιά κοιλία)



**Εικόνα 3.** Αξονική τομογραφία θώρακα (Α) εισαγωγής και (Β) μετά τη θρομβόλυση.

στοιχα της καρδιακής συχνότητας. Ανταποκρίθηκε στη θεραπευτική αγωγή χωρίς να παρουσιάσει επιπλοκές και εξήλθε βελτιωμένος σε καλή γενική κατάσταση, λαμβάνοντας κουμαρινικά αντιπηκτικά σύμφωνα με τις οδηγίες για τη θεραπεία και πρόληψη της ΠΕ.

### Συζήτηση

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται τρεις περιπτώσεις

θρομβόλυσης ασθενών με ΦΝΕ που είχαν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή/και μαζική πνευμονική εμβολή<sup>8-10</sup> και στη μια περίπτωση χρειάστηκε να γίνει μετάγγιση λόγω μαζικής αιμορραγίας.<sup>10</sup>

Η υπερπηκτικότητα είναι σπάνια αλλά αποδεδειγμένα υφίσταται σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn και οδηγεί σε θρομβοεμβολικές επιπλοκές (ΕΦΘ και ΠΕ) με θνητότητα περίπου 25%.<sup>11</sup> Η επίπτωση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων ποικίλλει ανάλογα με τις μελέτες.<sup>12-14</sup> Σε κλινι-

κές μελέτες η συχνότητα των θρομβοεμβολικών επεισοδίων είναι 1-8%, ενώ στις νεκροτομικές μελέτες είναι 41%.<sup>15</sup> Ίσως η διαφορά αυτή υφίσταται, διότι στις νεκροτομικές μελέτες εξακριβώνονται υποκλινικά θρομβοεμβολικά επεισόδια. Σε μελέτη της Mayo Clinic μεταξύ 7.199 ασθενών με ΦΝΕ, 92 (1,3%) εμφάνισαν θρομβοεμβολικά επεισόδια, εκ των οποίων 66 (0,9%) ήταν εν ΕΦΘ και ΠΕ. Δύο πρόσφατες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την αυξημένη επίπτωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΦΝΕ.<sup>11</sup> Σε αυτές, ασθενείς με ΦΝΕ είχαν τρεις φορές αυξημένο κίνδυνο ΕΦΘ ή ΠΕ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.<sup>12,16</sup> Οι Bernstein και συν. υπολόγισαν την επίπτωση ΕΦΘ ή ΠΕ σε 40/10.000 άτομα-χρόνια για ασθενείς με νόσο του Crohn και σε 50/ 10.000 άτομα-χρόνια για ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.<sup>16</sup> Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι η μεγαλύτερη σχετική αύξηση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων παρατηρήθηκε σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 40 ετών. Οι Michsler και συν συνέκριναν ασθενείς με ΦΝΕ με ομάδα αναφοράς ασθενών με άλλη φλεγμονώδη νόσο (ρευματοειδή αρθρίτιδα, κοιλιακή νόσο) και βρήκαν ότι η ομάδα αναφοράς είχε λιγότερα θρομβοεμβολικά επεισόδια.<sup>12</sup>

Παράγοντα κινδύνου για θρομβοεμβολική νόσο ίσως αποτελεί η ενεργός ή μη νόσος καθώς η ενεργός νόσος συσχετίζεται με αυξημένη πηκτικότητα.<sup>14,17</sup> Αντίθετα το 1/3 των θρομβοεμβολικών επιπλοκών συμβαίνει σε ασθενείς με μη ενεργό νόσο.<sup>14</sup> Ο ασθενής μας βρισκόταν σε ενεργό φάση της νόσου.

Οι διαταραχές που οδηγούν σε θρόμβωση είναι αποτέλεσμα κληρονομικών και επίκτητων ανωμαλιών. Πολλές από αυτές τις διαταραχές συνδέονται με τις ΦΝΕ και τουλάχιστον στο 1/3 των ασθενών με ΦΝΕ που έχουν υποστεί θρομβοεμβολική επιπλοκή,

ανευρίσκεται προθρομβωτική ανωμαλία.<sup>17</sup> Ακόμη σε μελέτη με 116 ασθενείς με ΦΝΕ βρέθηκε ότι δεν είχαν μόνο μία προθρομβωτική ανωμαλία αλλά συνδυασμό επίκτητων ή κληρονομικών διαταραχών.<sup>18</sup> Πρέπει να προστεθεί ότι αυτοί οι ασθενείς πολλές φορές έχουν και άλλους παράγοντες που προδιαθέτουν σε θρόμβωση, όπως αφυδάτωση, ακινησία και ανάγκη για χειρουργική επέμβαση. Οι διαταραχές του αιμοστατικού μηχανισμού που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΦΝΕ φαίνονται στον Πίνακα 1. Πολλές από αυτές τις διαταραχές σχετίζονται με το αν η νόσος είναι ενεργός ή μη και έχουν πολλές αιτίες.<sup>15</sup> Για παράδειγμα η υπερομοκυστεϊναιμία προδιαθέτει σε θρόμβωση και ασθενείς με ΦΝΕ έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν υπερομοκυστεϊναιμία από ό,τι υγιείς εθελοντές<sup>19</sup> και μπορεί να οφείλεται σε διάφορες αιτίες όπως έλλειψη βιταμίνης Β12, Β6 (συνήθεις σε ασθενείς με ΦΝΕ)<sup>20</sup> ή στη θεραπεία με σουλφασαλαζίνη και μεθοτρεξάτη.<sup>21,22</sup>

Σημαντικός είναι επίσης ο ρόλος των διαταραχών του ενδοθηλίου και της μείωσης της αντιπηκτικής δράσης του που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί, εάν η διαταραχή αυτή αποτελεί αιτία ή αποτέλεσμα της φλεγμονώδους εξεργασίας.<sup>15</sup>

Οι κυτοκίνες διαδραματίζουν πρωταρχικό ρόλο στην παθογένεια των ΦΝΕ και έχουν σημαντική επίδραση στον καταρράκτη της πήξης. Ίσως συμβάλλουν στην προθρομβωτική κατάσταση αυτών των ασθενών.<sup>23</sup> Ο ιστικός νεκρωτικός παράγοντας (TNF-α) μειώνει την πρωτεΐνη C και αυξάνει τον ιστικό παράγοντα (TF) και τον παράγοντα von Willebrand. Η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) αυξάνει τον ιστικό παράγοντα (TF) και μειώνει τις πρωτεΐνες C και S. Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) προάγει τη θρομβοκύτωση.<sup>23,24</sup>

**Πίνακας 1.** Διαταραχές αιμοστατικού μηχανισμού σε ασθενείς με ΦΝΕ

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΦΝΕ	
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΗΞΗΣ	ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ
Ινωδογόνο	Αναστολείς ενεργοποιητών πλασμινογόνου
↑	↑
Παράγοντας V	ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ
↑	Θρομβοκύτωση
Παράγοντας VIII	↑
↑	Αύξηση ενεργοποίησης και συσσώρευσης αιμοπεταλίων
Παράγοντας IX	↑
↑	PLAs
Παράγοντας XIII	ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ
↓	Παράγοντας von Willebrand's
↓	↑
Πρωτεΐνη S	Ενδοθηλιακά αντισώματα
↓	↑
Αντιθρομβίνη III	ΠΙΘΑΝΟΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
↓	Ομοκυστεΐνη
↑	↑
Ιστικός παράγοντας	Λιποπρωτεΐνη α (Lpa)
↑	↑
Θρομβομοδουλίνη	
↓	
Ενεργοποιητής πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης	
↑	

Η αλληλεπίδραση μεταξύ φλεγμονής και αιμόστασης δεν επηρεάζει μόνο τον πηκτικό μηχανισμό αλλά και τη λειτουργία των αιμοπεταλίων στα οποία παρατηρείται αυξημένη ενεργοποίηση.<sup>13</sup> Παρατηρείται, *in vitro*, αυτόματη συγκόλληση των αιμοπεταλίων στο 30% από τους ασθενείς με ΦΝΕ και καθόλου από υγιείς εθελοντές. Ακόμη το κολλαγόνο, το αραχιδονικό οξύ, η διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) προκαλούν περισσότερο εκσεσημασμένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων ασθενών με ενεργό ΦΝΕ από ό,τι σε υγιείς εθελοντές. Δείκτης ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων αποτελεί ο παράγοντας CD40 ligand και βρίσκεται αυξημένος σε ασθενείς με ΦΝΕ.<sup>25</sup> Ο παράγοντας CD40L έχει προθρομβωτικές ιδιότητες, παίζει ρόλο στη σταθεροποίηση του θρόμβου και αυξημένα επίπεδα αυτού αποτελούν παράγοντα κινδύνου για αγγειακά επεισόδια.<sup>26</sup>

Μελέτες έχουν δείξει ότι συνδεδεμένα αιμοπετάλια και λευκοκύτταρα (LA) είναι εντονότερα ενεργοποιημένα από ό,τι μόνα τους. Τα PLAs είναι αυξημένα σε ασθενείς με ασταθή στεφανιαία σύνδρομο,<sup>27</sup> συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και ρευματοειδή αρθρίτιδα.<sup>28</sup> Τελευταία έχει βρεθεί ότι ασθενείς με ΦΝΕ έχουν αυξημένο αριθμό PLAs<sup>29</sup> και πιθανόν συμβάλλουν στα θρομβοεμβολικά φαινόμενα με την αύξηση της δημιουργίας θρόμβων με τη συστηματική κυκλοφορία τους και την αυξημένη παραγωγή ιστικού παράγοντα (TF).

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών είναι δύσκολη λόγω των αυτόματων αιμορραγιών που εμφανίζουν. Η μαζική αιμορραγία παρατηρείται στο 3% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και χρειάζεται επείγουσα κολεκτομή. Η αιμορραγία συνεχίζεται παρόλα αυτά στο 12% και μετά την επέμβαση.<sup>30</sup>

Γενικά ο ρόλος της ηπαρίνης στην ελκώδη κολίτιδα είναι υπό αμφισβήτηση, αν και έχει προταθεί ως θεραπεία στην υποτροπιάζουσα ελκώδη κολίτιδα, κυρίως λόγω των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων των γλυκοζαμινογλυκανών, διευκολύνοντας τη δράση των αυξητικών παραγόντων που είναι απαραίτητη για την αναγέννηση του βλεννογόνου και την επιδιόρθωσή του.<sup>31</sup> Δύο μελέτες κυρίως ασχολήθηκαν με το θέμα αυτό και η μεν πρώτη<sup>32</sup> έδειξε όφελος από τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη η δε δεύτερη όχι μόνον δεν έδειξε όφελος αλλά αντίθετα έδειξε αύξηση των αιμορραγιών.<sup>33</sup> Η διαφορά των δύο μελετών ήταν ότι στην πρώτη οι ασθενείς ελάμβαναν μεσαλαμίνη, όπως ο ασθενής μας, ενώ στη δεύτερη όχι. Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους δεν φαίνεται να έχουν θέση στη θεραπευτική φαρέτρα της ελκώδους κολίτιδας.<sup>34</sup> Γενικά η προφυλακτική

χορήγηση ηπαρίνης συνιστάται σε ασθενείς με ΦΝΕ που εισέρχονται στο νοσοκομείο και βρίσκονται σε παρατεταμένη κατάκλιση και είναι απαραίτητη η καλή ενυδάτωση και η ταχεία κινητοποίησή τους.<sup>35</sup>

Θρομβολυτικοί παράγοντες, έχουν χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ενεργό ελκώδη κολίτιδα και μαζική ΠΕ<sup>10</sup> ή ΕΦΘ.<sup>8,9</sup> Γενικότερα η θρομβόλυση είναι σωτήρια σε ασθενείς που βρίσκονται σε καρδιογενή καταπληξία λόγω ΠΕ<sup>36</sup> και οι αντενδείξεις στα θρομβολυτικά γίνονται σχετικές σε τέτοιες συνθήκες.<sup>36</sup> Ακόμη ωφελούνται από τη θρομβόλυση ασθενείς με ΠΕ, φυσιολογική αρτηριακή πίεση αλλά δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας.<sup>37</sup> Η θρομβόλυση α) διευκολύνει τη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας λόγω λύσης του ανατομικού κωλύματος, β) προλαμβάνει την απελευθέρωση της σεροτονίνης και άλλων νευροορμονικών παραγόντων που επιδεινώνουν την πνευμονική υπέρταση και γ) διαλύει θρόμβους στα κάτω άκρα και μειώνει τη πιθανότητα υποτροπής της πνευμονικής εμβολής.

Η χρήση κουμαρινικών αντιπηκτικών χρειάζεται μεγάλη προσοχή σε ενεργό νόσο λόγω της πρόκλησης μεγάλων αιμορραγιών.<sup>9</sup> Από την άλλη η συχορήγηση σουλφασαλαζίνης ή αζαθειοπρίνης αυξάνει την αντίσταση στα κουμαρινικά αντιπηκτικά<sup>38</sup> ενώ η χρήση γλυκοκορτικοειδών μειώνει την ινωδολυτική δράση του οργανισμού και προδιαθέτει σε θρομβώσεις.

Συμπερασματικά, προφλεγμονώδεις καταστάσεις συνυπάρχουν συχνά με προθρομβωτικές. Η θρόμβωση και η φλεγμονή συνδέονται σε σημαντικό βαθμό, δημιουργώντας φαύλο κύκλο, με όχι απόλυτα διευκρινισμένο παθοφυσιολογικό μηχανισμό.<sup>39</sup> Η αντιμετώπιση ασθενών με ενεργό ελκώδη κολίτιδα και μαζική ΠΕ αποτελεί μια πρόκληση για τον θεράποντα ιατρό. Στη μαζική ΠΕ η σημασία της αντένδειξης για θρομβόλυση ή άλλη θεραπευτική παρέμβαση είναι σχετική και έχει σχέση με την ισχυρή αναγκαιότητα της ένδειξης.

## Βιβλιογραφία

1. Bargen J, Barker N. Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. *Arch Intern Med.* 1936; 58: 17-31.
2. Jackson LM, O'Gorman PJ, O'Connell J, Cronin CC, Cotter KP, Shanahan F. Thrombosis in inflammatory bowel disease: clinical setting, procoagulant profile and factor V Leiden. *Q J Med.* 1997; 90: 183-188.
3. Jain S, Bhatt P, Muralikrishna K, Malhotra P, Kumari S, Varma S. Extensive Arterial and Venous Thrombosis in a Patient With Ulcerative Colitis-A Case Report. *General Medicine.* 2005; 7: 10.

4. Elliott HL. Thrombophlebitis migrans: a further systemic complication of ulcerative colitis. *Postgrad Med J.* 1980; 56: 207-208.
5. Hatoun OA, Binion DG, Otterson MF, et al. Acquired microvascular dysfunction in inflammatory bowel disease: loss of nitric oxide-mediated vasodilation. *Gastroenterology.* 2003; 125: 58-69.
6. Crespo I, Murphy J, Wong RK. Superior mesenteric venous thrombosis masquerading as Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1994; 89: 116-118.
7. Dhillon AP, Anthony A, Sim R, et al. Mucosal capillary thrombi in rectal biopsies. *Histopathology.* 1992; 21: 127-133.
8. Pogliani EM, Bozzan A, Radaelli F. Thrombolytic therapy for venous thrombosis in patients with gastrointestinal diseases. *Pharmatherapeutica.* 1982; 3: 268-273.
9. Van Vanwoert JH, Thomson RC, Cangemi JR, Metzger PP, Blackshear JL, Fleming CR. Streptocinase therapy for extensive venous thrombosis in a patient with severe ulcerative colitis. *Mayo Clinic Proc.* 1990; 65: 1144-1149.
10. Elikowski W, Malec M, Lawandowska M. Massive pulmonary embolism in a patient with ulcerative colitis and hyperhomocysteinaemia-a case report. *Kardio Pol.* 2006; 64: 405-409.
11. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc.* 1986; 61: 140-145.
12. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut.* 2004; 53: 542-548.
13. Webberley MJ, Hart MT, Melikian V. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: role of platelets. *Gut.* 1993; 34: 247-251.
14. Novotny DA, Rubin RJ, Siezac FA, et al. Arterial thromboembolic complications of inflammatory bowel disease: report of three cases. *Dis Colon Rectum.* 1992; 35: 193-196.
15. Irving P, Pasi J, Rampton D. Thrombosis and Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2005; 3: 617-628.
16. Bernstein C, Blanchard J, Houston D, Wajda A. The Incidence of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism among Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2001; 85: 430-434.
17. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 97-101.
18. Magro F, Dinis-Ribeiro M, Araujo FM, et al. High prevalence of combined thrombophilic abnormalities in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 15: 1157-1163.
19. Cattaneo M, Vecchi M, Zighetti M, et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with inflammatory bowel disease: a pathogenic link with thromboembolic complications? *Thromb Haemost.* 1998; 80: 542-545.
20. Saibeni S, Cattaneo M, Vecchi M, et al. Low vitamin B(6) plasma levels, a risk factor for thrombosis, in inflammatory bowel disease: role of inflammation and correlation with acute phase reactants. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 112-117.
21. Haagsma CJ, Blom HJ, Van Riel PLCM, et al. Influence of sulphasalazine, methotrexate and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1999; 58: 79-84.
22. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1042-1050.
23. Joseph L, Fink LM, Hauer-Jensen M. Cytokines in coagulation and thrombosis: a preclinical and clinical review. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13: 105-116.
24. Schafer AI. Thrombocytosis. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1211-1219.
25. Danese S, De la Motte C, Sturm A, et al. Platelets trigger a CD40-dependent inflammatory response in the microvasculature of inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology.* 2003; 124: 1249-1264.
26. Schonbeck U, Varo N, Libby P, et al. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation.* 2001; 104: 2266-2268.
27. Furman MI, Barnard MR, Krueger LA, et al. Circulating monocyte-platelet aggregates are an early marker of acute myocardial infarction. *J Am Coll Card.* 2001; 38: 1002-1006.
28. Joseph JE, Harrison P, Mackie JM, et al. Increased circulating platelet-leucocyte complexes and platelet activation in patients with antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Br J Haematol.* 2001; 115: 451-459.
29. Irving PM, Macey MG, Webb L, et al. Formation of platelet-leucocyte aggregates in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004; 10: 361-372.
30. Robert JH, Sachar DB, Aufses AH, Greenstein AJ. Management of severe hemorrhage in ulcerative colitis *Am J Surg.* 1990; 159: 550-555
31. Papa A, Danese A, Gasbarrini A, et al. Review article: potential therapeutic applications and mechanisms of action of heparin in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14: 1403-1409.
32. Ang YS, Mahmud N, White B, et al. Randomized comparison of unfractionated heparin with corticosteroids in severe active inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1015-1022.
33. Panes J, Esteve M, Cabre E, et al. Comparison of heparin and steroids in the treatment of moderate and severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2000; 119: 903-908.
34. Bloom S, Kiilerich S, Lassen MR, et al. Low molecular weight heparin (tinzaparin) vs placebo in the treatment of mild to moderately active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19: 871-878.
35. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2004; 53(Suppl 5): V1-V16.
36. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism European Society of Cardiology. *European Heart Journal.* 2000; 21: 1301-1336.
37. N.Kucher, CM Luder, T. Dornhofer, S. Windecker, B. Meier, OM Hess. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *European Heart Journal.* 2003; 24: 366-376.
38. Teefy AM, Martin JE, Kovacs MJ. Warfarin resistance due to sulfasalazine. *Ann Pharmacother.* 2001; 35: 506.
39. Hugh James Freeman. Venous thromboembolism with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterology.* 2008 February 21; 14: 991-993.