



Collana di Aggiornamenti

NUMERO **6**

AMBROGI
CIAMMAICHELLA
DE PAOLA
FREZZOTTI
MAGNANTI
MAIDA
MECCA
MORICONI
PATRIZI
CERQUA

**AGENESIA
DELLA VENA
CAVA INFERIORE
ASSOCIATA
A TROMBOFILIA
EREDITARIA.
DESCRIZIONE
DI UN CASO**

II PARTE



Collana di Aggiornamenti

AGENESIA DELLA VENA CAVA INFERIORE ASSOCIATA A TROMBOFILIA EREDITARIA. DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO.

(II PARTE)

AMBROGI CESARE, CIAMMAICHELLA MAURIZIO MARIA,
DE PAOLA GIUSEPPE, FREZZOTTI ANTONIO,
MAGNANTI MASSIMO, MAIDA ROSA, MECCA MARIA LUISA,
MORICONI LUCA, PATRIZI CARLA, CERQUA GIANNANTONIO

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente

A. DE LAURENZI

Vice-Presidenti

R. PICARDI, G. DE SIMONE

Tesoriere

E. GIOVANNINI

Consiglieri Elettivi e di Diritto

S. CADEMARTORI, L. CARDILLO, A. CENTRA,
E. MAROVELLO, M. MORETTI, S. PAVONCELLO,
L. PERSICO, Q. PIACEVOLI, C. SBIROLI,
L. BENEDETTELLI, F. CONDÒ, G.M. IADAROLA,
M. LUMINARI, G. NISTICÒ, T. PELLEGRINI,
A. PERRONE, G. VISCO

Revisori dei Conti

P. COLOMBO, G. VASSALLO, F. DE SANTIS

Consulente Amministrativo

S. RIJLI

COMITATO REDAZIONALE

Direttore Responsabile

A. DE LAURENZI

Direttore Scientifico

G. VISCO

Redazione

L. CARDILLO, G. DI PIETROANTONIO,
D. MANFELLOTTO, S. PAVONCELLO, L. PERSICO,
V. RULLI, G. VISCO

Coordinamento redazionale

P. COLLETTA

Stampa

NUOVA EDITRICE GRAFICA S.r.l.

INDICE

AGENESIA DELLA VENA CAVA INFERIORE ASSOCIATA A TROMBOFILIA EREDITARIA. DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO	4
INTRODUZIONE	4
CASISTICA	4
DISCUSSIONE	5
CONCLUSIONI.....	9
SOMMARIO.....	9
ICONOGRAFIA	10
BIBLIOGRAFIA.....	17

AGENESIA DELLA VENA CAVA INFERIORE ASSOCIATA A TROMBOFILIA EREDITARIA. DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO. II PARTE

AUTORI

AMBROGI CESARE

Direttore S.C. Radiologia Vascolare Interventistica
A.C.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

CIAMMAICHELLA MAURIZIO MARIA

Dirigente Medico, Responsabile U.A.S.
"Trombosi Venosa Profonda ed Embolia Polmonare"
U.O.C. Medicina Interna I per l'Urgenza
Direttore: Dott. Giannantonio Cerqua
Dipartimento di Emergenza ed Accettazione
A.C.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

DE PAOLA GIUSEPPE

Dirigente Medico, U.O.C. Medicina Interna I per l'Urgenza
Direttore: Dott. Giannantonio Cerqua
A.C.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

FREZZOTTI ANTONIO

Dirigente Medico, S.C. Angiologia
Direttore: Prof. C. Allegra
A.C.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

MAGNANTI MASSIMO

Dirigente Medico, U.O.C. Medicina Interna I per l'Urgenza
Direttore: Dott. Giannantonio Cerqua
A.C.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

MAIDA ROSA

Responsabile U.O.S. Breve Osservazione
U.O.C. Medicina Interna I per l'Urgenza
Direttore: Dott. Giannantonio Cerqua
Dipartimento di Emergenza ed Accettazione
A.C.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

MECCA MARIA LUISA

Dirigente Medico Radiologo
S.C. Radiodiagnostica I per l'Urgenza
Direttore: Dott. Riccardo Di Segni
Dipartimento di Diagnostica per Immagini
A.C.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

MORICONI LUCA

Dirigente Medico, Responsabile UAS "Dolore Toracico"
S.C. Medicina Interna I^o per l'Urgenza
Direttore: Dott. G. Cerqua
A.C.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

PATRIZI CARLA

Dirigente Medico, Responsabile S.S. "Sub-Intensiva C",
S.C. Medicina Interna I^o per l'Urgenza
Direttore: Dott. G. Cerqua
A.C.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

CERQUA GIANNANTONIO

Direttore U.O.C. Medicina Interna I per l'Urgenza
Dipartimento di Emergenza ed Accettazione
Coordinatore D.E.A.
A.C.O. S. Giovanni Addolorata, Roma

INTRODUZIONE

Nel numero precedente di questa Collana di Aggiornamenti, il nostro gruppo di studio aveva descritto un caso di agenesia della vena cava inferiore associata a trombofilia tipo MTHFR+, a ridotta omocisteinemia e plasminogenemia, aumento del fattore VIII C e presenza di mutazione Leiden.

Segnaliamo ora un secondo caso nel quale l'agenesia della vena cava è associata ad una diversa predisposizione trombofilica.

CASISTICA

Presentiamo il caso di un giovane di 16 anni con agenesia della cava inferiore, trombosi venosa profonda dell'arto inferiore destro ed ipoplasia renale sinistra.

Giunge alla nostra osservazione in Pronto Soccorso riferendo turgore ingravescente dell'arto inferiore destro dopo un trauma contusivo-distrattivo alla coscia destra (mentre era in elevazione durante una partita di pallavolo aveva riportato una contusione alla coscia). Dall'anamnesi non si evincono dati rilevanti in quanto il paziente non aveva malattie pregresse degne di nota, né allergie a farmaci, e non era stato mai sottoposto ad interventi chirurgici. Aveva condotto una vita regolare, praticando sport a livello non agonistico (pallavolo, calcio, sci). In famiglia non vi sono affezioni degne di nota. Ha un fratello gemello in apparente buona salute.

All'esame obiettivo il paziente si presenta in condizioni generali buone. La cute è calda ed asciutta. All'auscultazione del torace non si apprezzano

rumori patologici. La pressione arteriosa è 120/80 mmHg (bilaterale). La frequenza cardiaca è di 95 b/m. I toni cardiaci sono netti con pause libere. La SpO₂ è 95%. L'addome è molle, trattabile, non dolente né dolorabile su tutto l'ambito. La peristalsi è valida. Non si apprezzano tumefazioni pulsanti addominali. I polsi periferici sono validi e simmetrici. Non si apprezzano focalità neurologiche. Non vi sono segni di meningismo. Si apprezza turgore dell'arto inferiore destro con cute arrossata, dolente e termotatto aumentato. Si osserva positività dei segni di Bauer, Homans, Denke a destra. È presente fovea. Non si osserva circolo vicariante superficiale. La temperatura cutanea è di 37,8°C.

Il paziente viene sottoposto in Pronto Soccorso ai seguenti esami:

- **ELETTROCARDIOGRAMMA:** Ritmo sinusale, 90 b/m
- **ESAME EMOCROMOCITOMETRICO:** Nei limiti
- **D-DIMERO:** 3,45 microgr./mL (valore normale < 0,25 microgr./mL)
- **RX TORACE:** Non lesioni pleuroparenchimali in fase attiva. Ombra cardiovascolare nei limiti
- **ECOCOLORDOPPLER ASSE VENOSO POPLITEO-FEMORO-ILIACO-CAVALE:** Trombosi venosa profonda massiva della iliaca destra (**Foto 1**), femorale (**Foto 2**) e poplitea destra (**Foto 3**). Trombosi venosa della safena interna di coscia (**Foto 4**). Trombosi venosa parziale cavale inferiore (**Foto 5**).

Alla luce dei reperti ottenuti si decide per il ricovero ed il paziente è sottoposto a:

- **STUDIO MARKER TROMBOFILICI:** Lo studio dei marker trombofilici rivela positività MTHFR C677T genotipo eterozigote con omocisteina normale (12 micromoli/l vn <15 micromoli/l), rPCA normale e deficit della proteina S (60% vn=70%-140%), deficit della proteina C coagulativa (42% vn=70%-140%).
- **TC TORACO-ADDOMINALE CON MDC:** Ipoplasia del rene sinistro; aspetto ipertrofico del rene destro. Regolare l'effetto nefrografico e l'eliminazione del mezzo di contrasto bilateralmente. La vena cava inferiore si visualizza nel suo tratto distale preatriale ed a sede retroepatica fino alla confluenza delle vene sovraepatiche; nel re-

stante tratto addominale si osservano multiple strutture vascolari di aspetto tortuoso ed ectasico da riferire a circoli collaterali. In particolare si evidenzia struttura vascolare venosa ectasica e tortuosa che dallo spazio iliaco destro si porta verso l'alto circondando in parte il rene destro e confluenza con gli altri circoli collaterali. Ectasia delle vene iliache profonde, dei plessi venosi lombari, delle vene azygos ed emiazygos. Le vene iliache esterne bilateralmente si visualizzano solo per un tratto oltre il quale confluiscono in vasi collaterali. Trombosi della vena iliaca esterna di destra nel tratto visualizzato e della vena femorale superficiale omolaterale.

La ricostruzione coronale della TC Spirale con MDC visualizza la vena cava inferiore solo nel suo tratto distale preatriale fino allo sbocco in atrio destro e parzialmente nel tratto intraepatico. Mancata visualizzazione della vena cava inferiore nel restante tratto addominale. Presenza di multipli vasi tortuosi ed ectasici come per circoli collaterali. Struttura venosa ipertrofica a sede para-aortica sinistra compatibile con vena emiazygos. Ectasia venosa perirenale destra (**Foto 6**).

- **ANGIO-RM ADDOME CON MDC:** Esame eseguito con sequenze FLASH T1-pesate assiali e con sequenze TRUE FISP assiali e coronali; angio-RM con sequenze FLASH 3D coronali dopo MDC e ricostruzioni MIP.

La fase arteriosa della fase angiografica non mostra alterazioni di calibro e decorso dell'aorta addominale e delle arterie iliache; normali le emergenze del tronco celiaco e della mesenterica superiore. L'arteria renale destra presenta calibro nei limiti superiori della norma con decorso normale; l'arteria renale sinistra presenta calibro uniformemente ridotto senza stenosi ostiali ed ha un decorso estremamente ridotto. Il quadro riflette la condizione dei due reni con evidenza di rene piccolo armonico a sinistra con normale effetto nefrografico ed eliminazione del contrasto e rene destro di volume aumentato che ha normalmente escreto il MDC. Non ectasia delle vie escretrici.

Le sequenze acquisite nella fase venosa non mostrano sicura visualizzazione della vena cava inferiore se non nel tratto distale preatriale, dalla confluenza delle vene sovraepatiche. Nel tratto a monte retroepatico il vaso appare marcatamente

ipoplasico così come nel decorso addominale ove nella sede della cava si rilevano strutture vascolari tortuose ed ectasiche dovute verosimilmente a circoli collaterali così come appaiono notevolmente ectasici i circoli venosi perivertebrali. Si apprezza voluminosa struttura venosa che descrive un arco a convessità inferiore e che si porta dall'altezza della regione lombare prima in basso e poi in alto passando posteriormente e circondando in parte il rene destro fino a confluire con gli altri circoli collaterali. Si rileva inoltre a sinistra dell'aorta struttura vascolare visibile in fase venosa che potrebbe essere compatibile con l'emiazigos. Non si ottiene alcuna visualizzazione dei vasi iliaci di destra mentre a sinistra la vena iliaca esterna è visualizzabile solo per un tratto al di sopra del quale sembra sfioccarsi in circoli collaterali (**Foto 7**).

• **CAVOGRAFIA:** L'esame effettuato per via transfemorale sinistra mostra: agenesia della vena cava inferiore con presenza di circolo vicariante di tipo embrionale paravertebrale (**Foto 8**) a cui afferiscono i principali vasi venosi distrettuali e che confluisce nella vena azygos e pervietà della vena cava inferiore intraepatica (**Foto 9**).

Il paziente viene sottoposto a trattamento con eparina sodica ed acenocumarina. L'arto inferiore destro viene bendato con Viscopaste e Tensoplast. In dimissione è stata consigliata terapia in cronico con anticoagulanti orali.

DISCUSSIONE

Anche questo secondo caso clinico costituisce un evento raro nella letteratura scientifica per i seguenti motivi: modalità di presentazione, predisposizione trombofilica, difetto vascolare.

Modalità di presentazione clinica.

A causa di un trauma contusivo-distrattivo subito durante un incontro di pallavolo a carico dell'arto inferiore destro (elevazione con distrazione delle strutture muscolo-vascolari e contusione sul 3° superiore coscia destra versante interno per un colpo ricevuto) il paziente nota un turgore ingravescente dell'arto inferiore destro con impaccio alla deambulazione e dolore. Per tale motivo si reca presso il Pronto Soccorso e

viene sottoposto agli accertamenti del caso.

Predisposizione trombofilica.

Lo studio dei marker trombofilici rivela positività MTHFR C677T genotipo eterozigote con omocisteina normale (12 micromoli/l vn <15 micromoli/l), deficit della proteina S (60% vn=70%-140%) e della proteina C coagulativa (42% vn=70%-140%) con rPCA normale (ratio maggiore di 3.2). Analizziamo nel dettaglio le singole alterazioni.

MTHFR ED OMOCISTEINA. Per ciò che concerne questo aspetto, si rinvia alla voce bibliografica 40.

DEFICIT PROTEINE C-S. Negli ultimi decenni sono stati individuati e descritti numerosi importanti meccanismi anticoagulanti naturali che modulano i processi della coagulazione ed assicurano che i livelli di attivazione della coagulazione, in situazioni di normalità, rimangano adeguatamente bassi. Inoltre, in risposta a stimoli trombogeni, come un danno vascolare, i meccanismi anticoagulanti naturali mantengono sotto controllo la formazione del trombo, permettendola "in situ", ma prevenendo una diffusione generalizzata dell'attivazione della coagulazione. L'inefficacia di tali meccanismi porta ad un'eccessiva ed incontrastata formazione di trombina con la formazione di trombosi patologica.

I tre principali meccanismi anticoagulanti naturali identificati "in vivo" sono: la via eparina-anti-trombina, la via proteina C-trombomodulina-proteina S, l'inibitore del fattore tissutale.

Sistema dell'antitrombina: l'antitrombina (AT già denominata ATIII) fa parte della famiglia delle serpine che sono inibitori delle proteasi seriniche. L'AT è sintetizzata nell'epatocita, ha un peso molecolare di 58 kd ed è presente nel plasma ad una concentrazione media di 140 microgr./ml. Oltre ad inattivare la trombina, inibisce altre proteasi seriniche della cascata coagulativa (fattori XIIa, XIa, IXa e Xa). Inoltre inibisce il fattore VIIa legato al fattore tissutale. L'azione naturale dell'AT consiste nel deprime la funzione di enzimi procoagulanti a più livelli nella cascata della coagulazione. L'inibizione è determinata dalla formazione di complessi stechiometrici 1:1 con i vari enzimi. L'AT e la trombina

interagiscono tramite un sito argininico reattivo all'estremità carbossi-terminale dell'AT ed il sito attivo serinico della trombina formando un complesso stabile enzima-inibitore. Analoghi meccanismi avvengono con le altre proteasi seriniche che divengono pertanto incapaci di interagire con il loro substrato zimogeno. L'interazione AT-trombina avviene ad un ritmo assai lento in assenza di eparina ma è accelerata di 1000 volte in sua presenza. Ciò rende evidente il meccanismo alla base delle proprietà anticoagulanti dell'eparina. Quest'ultima accelera l'interazione tra AT e le altre proteasi seriniche ma in modo meno potente. L'eparina si lega reversibilmente a residui di lisina vicino alla zona amino-terminale dell'AT, inducendo una variazione allosterica nel sito reattivo che aumenta la capacità di complessarsi con il sito serinico attivo della trombina. L'eparina funziona quindi come un catalizzatore dell'interazione fra AT e le proteasi seriniche in quanto, dopo la formazione del complesso, può staccarsi dall'AT e legarsi ad un'altra molecola di AT iniziando un nuovo ciclo di complessazione. L'eparina è un glicosaminoglicano solforato che è presente nei granuli intracellulari dei mastociti. Questi ultimi sono ampiamente distribuiti nei tessuti interstiziali di vari organi quali il polmone, l'apparato gastroenterico che, infatti, rappresentano le sorgenti estrattive dell'eparina. Vi sono poche evidenze che l'eparina contenuta nei mastociti contribuisca al normale funzionamento dei meccanismi correlati all'attività dell'AT "in vivo". Piuttosto vi sono studi che dimostrano che un altro proteoglicano, l'eparansolfato, è sintetizzato dall'endotelio e contiene le strutture polisaccaridiche necessarie a legarsi all'AT catalizzandone l'effetto inibitorio "in vivo". La presenza di eparansolfato dimostrata sulla superficie endoluminale dell'endotelio e nel subendotelio è, quindi, considerata un importante meccanismo legato alla presenza di AT per mantenere quest'ultimo in una situazione di tromboresistenza. Il ruolo fisiologico del meccanismo eparansolfato-AT nella patogenesi della trombosi è dimostrato in molte situazioni cliniche nelle quali l'attività di tale meccanismo è ridotta. La più evidente di tali condizioni è costituita dal deficit ereditario di AT. È stata infatti

ampiamente dimostrata la predisposizione alla trombosi nei soggetti che hanno un deficit congenito eterozigote di AT ereditato come carattere autosomico dominante. In tali individui i livelli plasmatici di AT sono il 30%-60% del normale. Il livello di attività del nostro paziente è del 120% (vn=80%-120%). Altre situazioni cliniche, oltre al deficit ereditario, in cui si può avere riduzione dei livelli di AT sono l'epatopatia grave (ridotta sintesi) e la coagulazione intravascolare disseminata (aumentato consumo).

Sistema proteina C-S: la proteina C è una glicoproteina vitamina K-dipendente, sintetizzata dall'epatocita con un peso molecolare di 62 kd. È presente nel plasma ad una concentrazione di circa 4 microgr./ml. Circola nel plasma in forma di due catene, leggera e pesante, unite da un singolo legame disolfurico. La proteina C è uno zimogeno che per essere attivo, richiede la conversione a proteina C attivata (APC). L'APC esplica la sua azione anticoagulante principalmente clivando ed inattivando due cofattori attivati, il fattore Va ed il fattore VIIIa. Pertanto, la sua azione determina un effetto inibitorio sull'attivazione del fattore X e della protrombina. Tale attività avviene sulle superfici fosfolipidiche dove questi cofattori esplicano la loro azione procoagulante. È anche documentato che l'APC stimoli il sistema fibrinolitico. La trombina è il solo enzima che abbia rilevanza fisiologica nell'attivazione della proteina C ad APC. Questa attivazione è generalmente molto lenta ma viene accelerata di oltre 10000 volte "in vivo" quando la trombina si lega ad un suo recettore ad alta affinità sulla superficie endoteliale: la trombomodulina. La trombina si lega alla trombomodulina in rapporto 1:1 portando ad un cambiamento conformazionale della trombina che ne modifica la specificità per il substrato. La trombina legata alla trombomodulina ha una ridotta capacità di convertire il fibrinogeno in fibrina, di attivare il fattore V o di indurre attivazione delle piastrine, se paragonata alla trombina circolante. Il meccanismo proteina C-trombomodulina funziona, quindi, come regolatore negativo di una libera formazione di trombina, contribuendo a mantenere l'endotelio in uno stato di tromboresistenza.

La proteina S è un altro cofattore che contribuisce al funzionamento del sistema proteina C-trombomodulina. Agisce come cofattore nell'inattivazione APC-dipendente dei fattori Va ed VIIIa. È una proteina vitamina K-dipendente sintetizzata dall'epatocita con un peso molecolare di 69 kd ed una normale concentrazione nel plasma di circa 23 microgr./ml. La proteina S è reperibile nel plasma in due forme che esistono in equilibrio tra loro: quella libera (non legata) che costituisce il 40% della proteina S totale e quella legata alla C4b-binding protein, una componente del sistema del complemento. La C4b-binding protein è considerata una proteina della fase acuta: essa regola la funzione della proteina S in quanto solo la frazione libera di quest'ultima è attiva come cofattore per l'APC. Al contrario delle altre proteine vitamina K-dipendenti la proteina S non è uno zimogeno di una proteasi serinica e non richiede quindi un'attivazione proteolitica per fungere da cofattore della APC. La proteina S forma un complesso stechiometrico con l'APC in presenza di ioni calcio su superficie fosfolipidica ed accelera il clivaggio dei fattori Va ed VIIIa da parte dell'APC aumentando il legame di quest'ultima con le membrane cellulari dove avvengono queste reazioni. La proteina S può anche inibire l'attività della protrombinasi indipendentemente dall'azione dell'APC semplicemente competendo con la protrombina per il suo legame col fattore Va. Il ruolo antitrombotico fisiologico del meccanismo proteina C-trombomodulina-proteina S è confermato da numerose situazioni cliniche nelle quali tale meccanismo è deficitario. Vi è solida dimostrazione di un aumentato rischio tromboembolico venoso nei soggetti con deficit ereditario di proteina C e proteina S come nel caso del nostro giovane paziente. Entrambi i deficit sono trasmessi come carattere autosomico dominante. I soggetti eterozigoti hanno valori funzionali plasmatici di proteina C tra il 40% ed il 60% come nel nostro caso. I soggetti con deficit eterozigote di proteina S hanno valori di proteina libera di circa il 50% del normale come nel caso da noi descritto.

La resistenza alla proteina C attivata è stata identificata in un numero elevato (dal 40% al

60%) dei soggetti trombofilici senza altre anomalie note. Alla base di tale alterazione vi è un'anormalità nella molecola del fattore V che risulta più resistente all'azione inibitoria dell'APC. Tale alterazione è dovuta alla sostituzione in posizione 506 di un'arginina con una glutamina. Questo è il sito iniziale di clivaggio del fattore Va da parte dell'APC. Il fattore mutato, resistente all'azione dell'APC, è noto come fattore di Leiden ed è presente in una larga parte della popolazione sana con ampie variazioni etniche. In Italia la prevalenza della mutazione allo stato eterozigote è del 3-4%. Pertanto, non è infrequente l'identificazione di soggetti omozigoti per tale mutazione che, a dimostrazione della rilevanza del meccanismo dell'APC nella prevenzione della trombogenesi, hanno un rischio tromboembolico assai più rilevato. Nel nostro caso il paziente non presentava positività per fattore V Leiden ed aveva una resistenza alla proteina C attivata di 2.26 (ratio > 3.2).

Inibitore della via del fattore tessutale: un altro anticoagulante naturale che ha un ruolo potenziale nella regolazione della trombogenesi "in vivo" è l'inibitore della via del fattore tessutale (tissue factor pathway inhibitor, TFPI). Il TFPI è una proteina di 276 aminoacidi sintetizzata primariamente nelle cellule endoteliali e nei megacariociti. Ha un peso molecolare di circa 40 kd ed è presente nel plasma ad una concentrazione di circa 100 ng/ml. Sono state identificate 4 frazioni intravascolari di TFPI: il 75% del pool totale è legato alla superficie endoteliale ed è rilasciabile nel plasma in seguito alla somministrazione di eparina esogena; il 20% presente nel plasma legato a lipoproteine; il 2-3% circola nel plasma in forma libera non legata; il 2-3% è presente sulle piastrine e può essere rilasciato in seguito all'esposizione ad agonisti come la protrombina. Quando il fattore tessutale viene esposto al fattore VII si forma il complesso fattore VIIa/fattore tessutale che determina poi la conversione del fattore X a fattore Xa. Il TFPI inibisce queste interazioni enzima-substrato in un processo a due tempi che determina la formazione di un complesso quaternario composto da fattore Xa/TFPI/fattore VIIa/fattore tessutale. Per la sua capacità di inibire sia il fattore Xa che il VIIa/fattore tessutale

sulla superficie endoteliale, il TFPI svolge una funzione cruciale nel mantenere l'endotelio in uno stato di tromboresistenza.

▶ Difetto vascolare.

Anche sul difetto vascolare, si rinvia alla voce bibliografica 40.

▶ CONCLUSIONI

Anche il secondo caso da noi descritto presenta, come anomalia vascolare, l'agenesia della vena cava inferiore con trombosi venosa profonda dell'arto inferiore destro ma, questa volta, associata ad ipoplasia renale sinistra e ad un diverso tipo di presentazione trombofilica.

▶ SOMMARIO

Gli Autori hanno esaminato un raro caso di agenesia della vena cava inferiore in un giovane di 16 anni con sindrome trombofilica del tipo MTHFR C677T (genotipo eterozigote) con omocisteina ed rPCA normali e deficit della proteina S e della proteina C coagulativa, trombosi venosa profonda dell'arto inferiore destro, ipoplasia renale sinistra. Il caso clinico descritto si distingue, inoltre, per la modalità di esordio e le caratteristiche cliniche di presentazione.

▶ SUMMARY

Another unusual case concerning a 16 year old male with inferior vena cava agenesis and thrombophilic syndrome characterized by: a) MTHFR C677T positivity, b) S and C coagulative proteins deficiency, c) normal rPCA values, deep venous thrombosis and left kidney hypoplasia. A peculiar event of symptoms and clinical presentation were both present.

▶ KEY-WORDS:

Vena cava inferiore, agenesia, trombofilia, deficit proteina C ed S, MTHFR, omocisteina.

▶ ICONOGRAFIA

- Foto 1:

Ecodoppler asse venoso popliteo-femoro-iliaco destro. Trombosi venosa profonda massiva della iliaca destra.



Foto 1



• Foto 2:

Ecodoppler asse venoso popliteo-femorale-iliaco destro. Trombosi venosa profonda massiva della femorale destra.

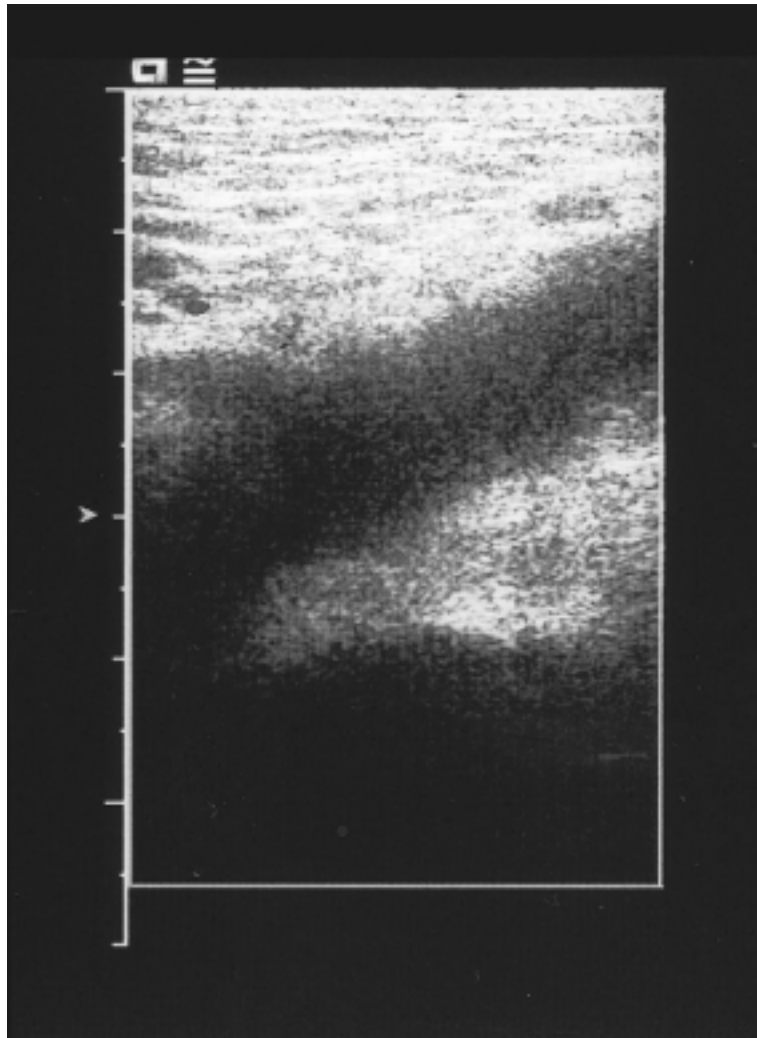


Foto 2

• Foto 3:

Ecodoppler asse venoso popliteo-femoro-iliaco destro. Trombosi venosa profonda massiva poplitea destra.

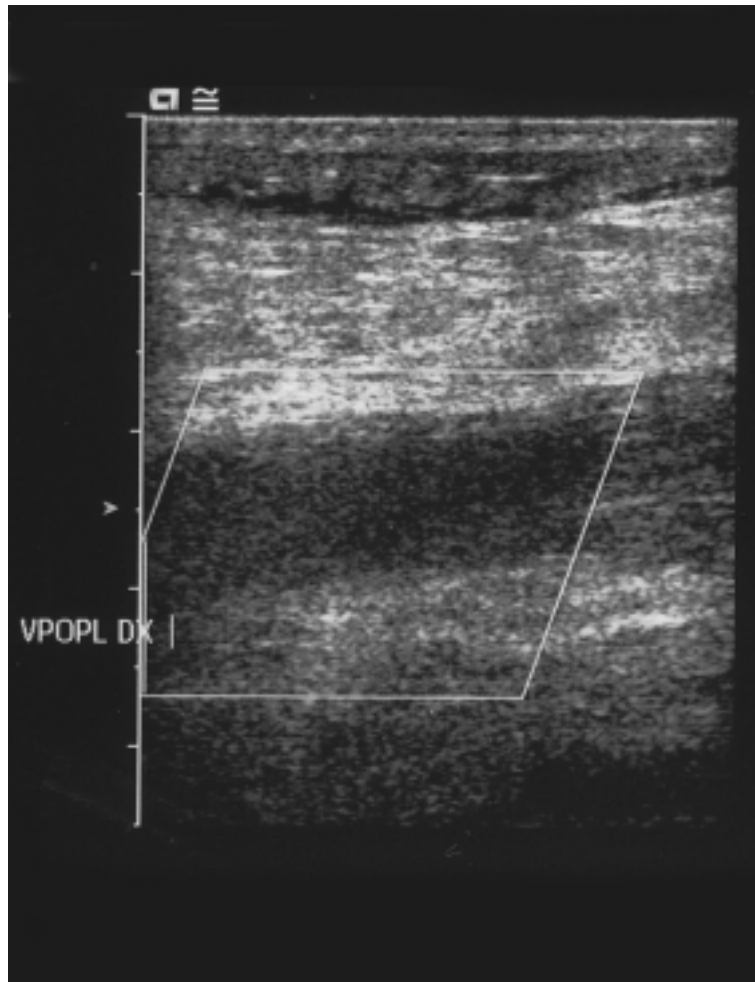


Foto 3



• Foto 4:

Ecodoppler safena interna destra. Trombosi venosa della safena interna di coscia.

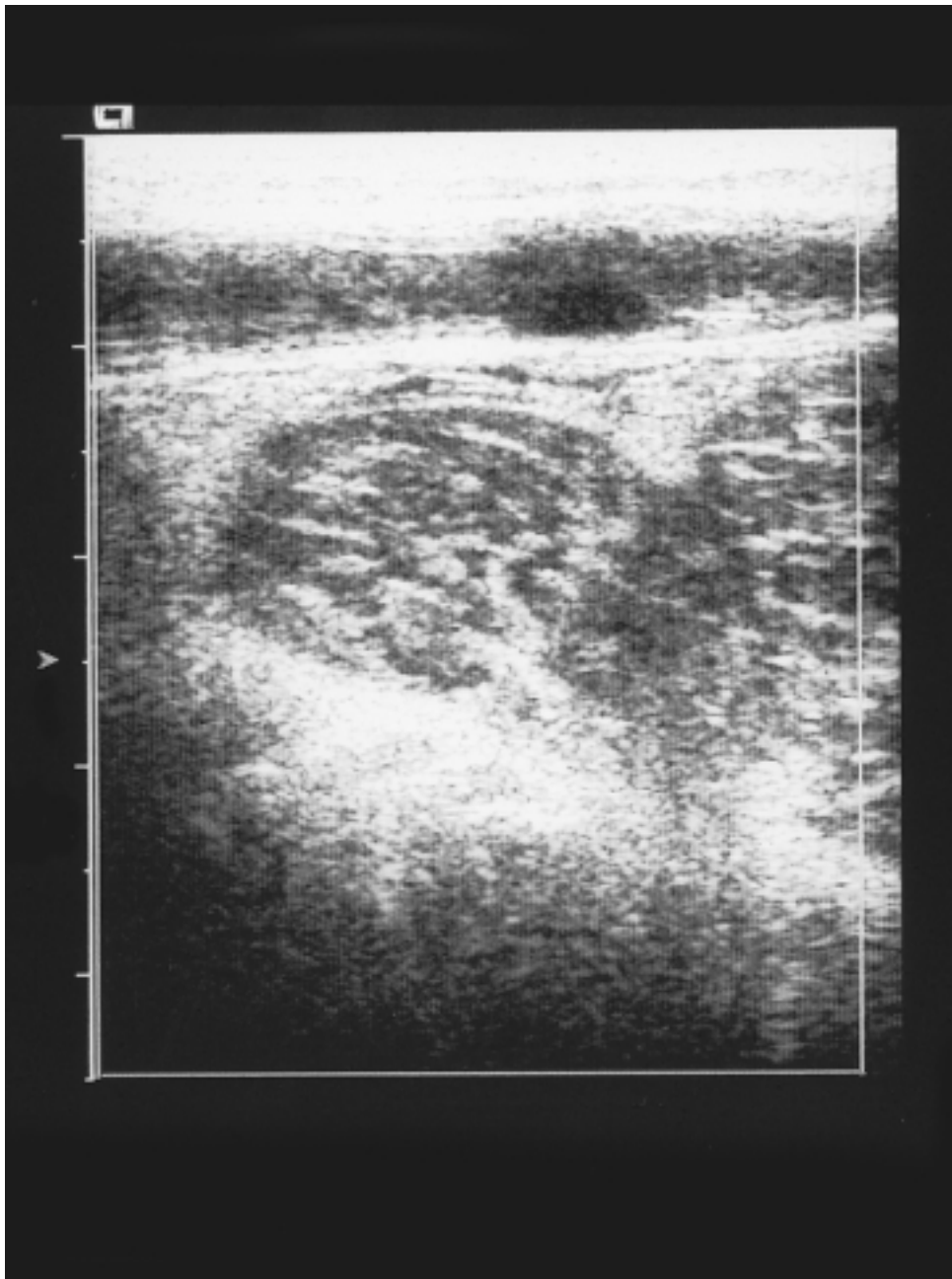


Foto 4

- Foto 5:

Ecocolordoppler vena cava inferiore. Trombosi venosa parziale cavale inferiore.

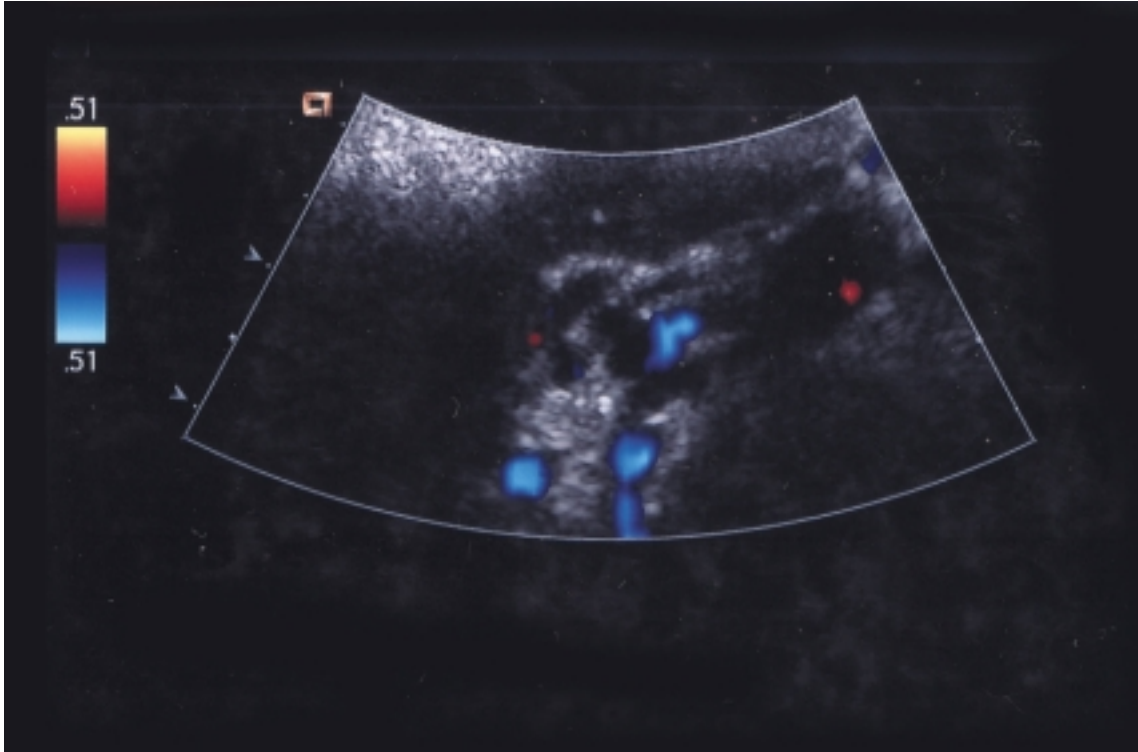


Foto 5

- Foto 6:

TC Spirale con MDC: ricostruzione coronale.

La vena cava si visualizza solo nel suo tratto distale preatriale fino allo sbocco in atrio destro e parzialmente nel tratto intraepatico. Mancata visualizzazione della vena cava inferiore nel restante tratto addominale. Presenza di multipli vasi tortuosi ed ectasici come per circoli collaterali. Struttura venosa ipertrofica a sede para-aortica sinistra compatibile con vena emiazygos. Estasia venosa perirenale destra.

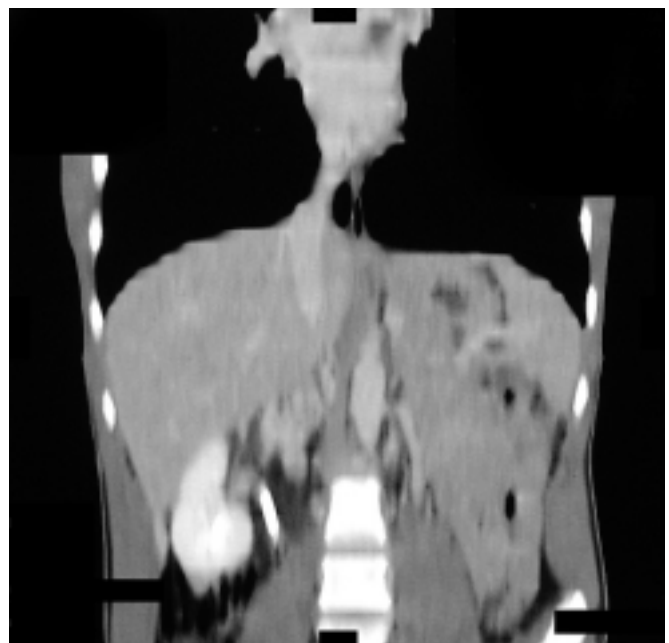


Foto 6

• Foto 7:

ANGIO-RM ADDOME. Esame eseguito con sequenze FLASH T1-pesate assiali prima e dopo MDC e con sequenze TRUE FISP assiali e coronali; angio-RM con sequenze FLASH 3D coronali dopo MDC e ricostruzioni MIP.

La fase arteriosa della fase angiografica non mostra alterazioni di calibro e decorso dell'aorta addominale e delle arterie iliache; normali le emergenze del tronco celiaco e della mesenterica superiore. L'arteria renale destra presenta calibro nei limiti superiori della norma con decorso normale; l'arteria renale sinistra presenta calibro uniformemente ridotto senza stenosi ostiali ed ha un decorso estremamente ridotto. Il quadro riflette la condizione dei due reni con evidenza di rene piccolo armonico a sinistra con normale effetto nefrografico ed eliminazione del contrasto e rene destro di volume aumentato che ha normalmente escretto il MDC. Non ectasia delle vie escretrici.

Le sequenze acquisite nella fase venosa non mostrano sicura visualizzazione della vena cava inferiore se non nel tratto distale preatriale, dalla confluenza delle vene sovraepatiche. Nel tratto a monte retroepatico il vaso appare marcatamente ipoplasico così come nel decorso addominale ove nella sede della cava si rilevano strutture vascolari tortuose ed ectasiche dovuti verosimilmente a circoli collaterali così come appaiono notevolmente ectasici i circoli venosi perivertebrali. Si apprezza voluminosa struttura venosa che descrive un arco a convessità inferiore e che si porta dall'altezza della regione lombare prima in basso e poi in alto passando posteriormente e circondando in parte il rene destro fino a confluire con gli altri circoli collaterali. Si rileva inoltre a sinistra dell'aorta struttura vascolare visibile in fase venosa che potrebbe essere compatibile con l'emiazzygos. Non si ottiene alcuna visualizzazione dei vasi iliaci di destra mentre a sinistra la vena iliaca esterna è visualizzabile solo per un tratto al di sopra del quale sembra sfioccarsi in circoli collaterali.

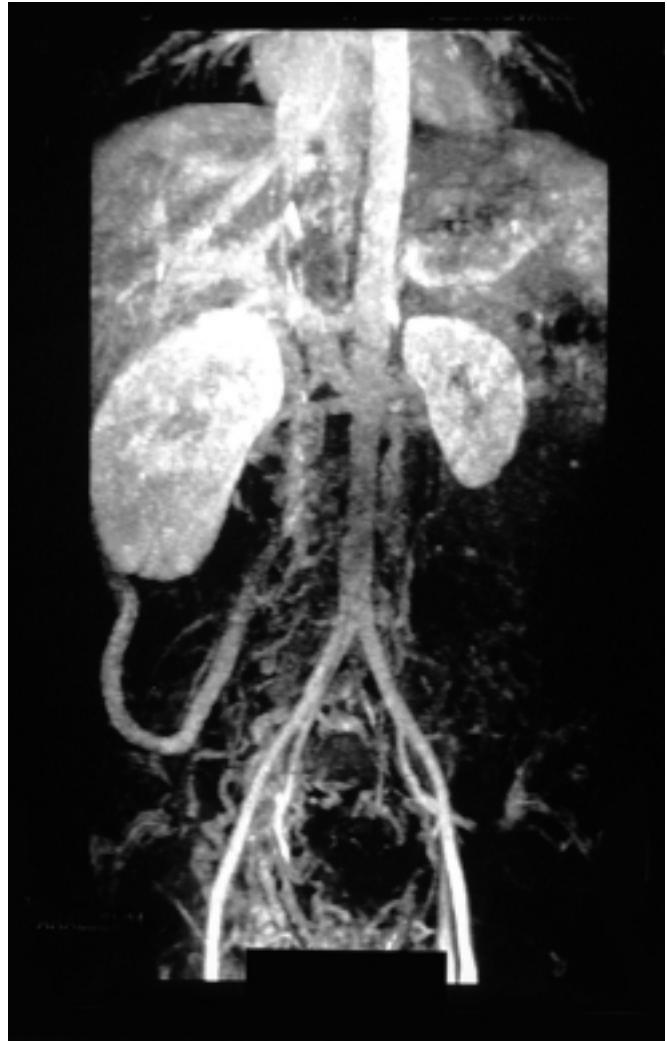


Foto 7

- Foto 8:

Cavografia: esame effettuato per via transfemorale sinistra. Agenesia della vena cava inferiore con presenza di circolo vicariante di tipo embrionale paravertebrale a cui afferiscono i principali vasi venosi distrettuali e che confluisce nella vena azygos.



Foto 8

- Foto 9:

Cavografia: esame effettuato per via transfemorale sinistra. Pervietà della vena cava inferiore intraepatica.

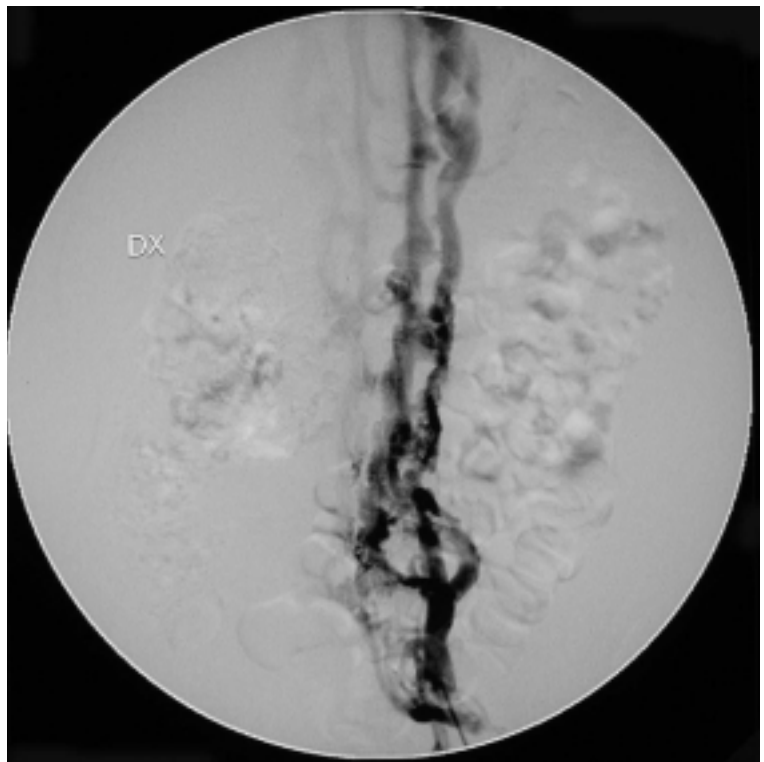


Foto 9

BIBLIOGRAFIA

1. Abildgaard U: Binding of thrombin to antithrombin III. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1969; 24-23
2. Adelman B: Heparin associated thrombocytopenia: observation on the mechanism of platelet aggregation. *J. Lab. Clin. Med.* 1989 ;113 :204-10
3. Al Mondhiry HAB: Fibrinogen New-York – an abnormal fibrinogen associated with thromboembolism: functional evaluation. *Blood* 1975; 45:607
4. Amiral J: Platelet factor 4 complexed to heparin is the targetm for antibodies generated in heparin induced thrombocytopenia. *Thromb. Haemost.* 1992;68:95-6
5. Amout J: The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: a hypothesis base on parallelism with heparin induced thrombocytopenia. *Thromb. Haemost.* 1996;75:536-41
6. Anderson DR: Efficacy and cost of low molecular weight heparin compared with standard heparin for the prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *Ann. Intern. Med.* 1993;119:1105-12
7. Aoki N: Abnormal plasminogen. *J. Clin. Invest.* 1978;51:1186
8. Arakawa A: Interruption of inferior vena cava with anomalous continuation. *J. Comput. Tomogr.* 1987 Oct;11(4):341-5
9. Arinami T: MTHFReductase variant and schizophrenia/depression. *Am. J. Med. Genet.* 1997.Sep 19;74(5):562-8
10. Arvieux J: Platelet activating properties of murine monoclonal antibodies to beta2glycoprotein I. *Thromb. Haemost.* 1993;70:336-41
11. Asted B: Thrombosis and oral contraceptives. Possible predisposition. *Br. Med. J.* 1973;4:631
12. Bachman F: The plasminogen-plasmin enzyme system. In Colman RW. *Haemostasis and Thrombosis: basic principles and clinical practice.* Third Edition JB Lippincot Company. Philadelphia 1994, pagg.1592-622
13. Barbui T: Clinical trials on antiphospholipid syndrome: what is being done and what is needed? *Lupus* 1994;3:303-7
14. Beedie RJ: Congenital absence of the intrahepatic segment of the inferior cava with azygos continuation presenting as a mediastinal mass. *Postgrad. Med. J.* 1989 Apr;65(762):253-5
15. Bergmann K: Indirect azygos vein continuation syndrome with segmental and saccular aneurysm of the inferior vena cava. *Radiologe.* 1995 Aug.;35(8):524-7
16. Bernal-Ramirez M: Interruption of vena cava with azygos continuation. *Chest* 1974 Apr. ;65(4) :469-72
17. Berquist D : Postoperative thromboembolism. Frequency, etiology, prophylaxis. Springer-Verlag Berlin 1983
18. Berquist D: Low molecular weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N. Engl. J. Med.* 1996;335:696-700
19. Berquist D: Prphylaxis of postoperative deep vein thrombosis in a controlled trial comparing dextran-70 and low-dose heparin. A study with 125I-fibrinogen test. *World J. Surg.* 1980;4:239
20. Berquist D: Thrombosis following hip arthroplasty. A study usinf phlebography and 125 I-fibrinogen test. *Acta Orthop. Scand.* 1976;47:549
21. Berrada M: Interruption of the infra-renal inferior vena cava with azygous continuation. Case report.. *J. Mal. Vasc.* 1992 ;17 (3) :232-5
22. Bertina RM: Determination of plasma protein S-the protein cofactor of activated protein C. *Thromb. Haemost.* 1985;57:268-72
23. Bertina RM: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-7
24. Bevers EM: Lupus anticoagulant IgG's (KA) are not directed to phospholipids only but to a complex of lipid bound human prothrombin. *Thromb. Haemost.* 1991;66:629-32
25. Blanchard DJ: Infrahepatic interruption of the inferior vena cava with azygous continuation: a potential mimicker of aortic pathology. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1998 Nov;11(11):1078-83
26. Blockmans D: Heparin induced thrombocytopenia. Platelet aggregation studies in the presence of heparin fraction or semisintetiques analogues of various molecular weight and anticoagulant activities. *Thromb. Haemost.* 1986;55:90.3
27. Bonnar J: Fibrinolytic enzyme system and pregnancy. *Br. Med. J.* 1970;1:564
28. Boyd DR: Comprehensive regional trauma/emergency medical services (EMS) delivery system: the USA experience. *World J. Surg.* 7, 149, 1983
29. Brandt JT: Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants. *Thromb. Haemost.* 1995;74:1185-90
30. Brattstrom R: Plasma homncysteine in venous thromboembolism. *Haemostasis* 1991;21:51-57
31. Broekmans AW: Hereditary protein S deficiency and venous thromboembolism: a study in three dutch families. *Thromb. Haemost.* 1985;53:273-7
32. Broekmans AW: Protein C and the development of skin necrosis during anticoagulant therapy. *Thromb. Haemost.* 1983;49:251
33. Broekmans AW: Protein C. In Broekmans AW ed *Recent advances in blood coagulation.* New York Churchill Livingstone, 1985; pag.117
34. Browse NL: Blood and vein wall fibrinolytic activity in health and vascular disease. *Br. Med. J.* 1977;1:478
35. Caen JP: Structural anomaly of the fibrin clot wit reduction of lys-plasminogen binding as a cause of familial thrombosis. *CE Seances Acad. Sci* 1982;294 :695
36. Carrel N: Hereditary dysfibrinogenemia in a patient with thrombotic disease. *Blood* 1983;62:439
37. Carrel N:Hereditary dysfibrinogenemia in a pateitn with thrombotic disease. *Blood* 1983;62:439

38. Casterlino FJ: The fibrinolytic system basic considerations. *Pog. Cardio. Dis.* 1979;21:241
39. Chong BH: Heparin induced thrombocytopenia: effect of heparin platelet antibody on platelets. *Br. J. Haematol.* 1981;49:531-40
40. Ciammaichella MM et Al.: Agenesia della vena cava inferiore associata a trombofilia ereditaria. Descrizione di un caso. Edita sul numero 5 della Collana di Aggiornamenti della Scuola Medica Ospedaliera, 2005, pp 4-28.
41. Cines DB: Immune endothelial cell injury in heparin associated thrombocytopenia. *N. E. J. Med.* 1987;316:581-9
42. Clagett GP: Prevention of venous thromboembolism. In Dalen JE, Hirsh J Eds. Fourth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 1995, 108 suppl.:318S
43. Clayton JK: Preoperative prediction of postoperative deep vein thrombosis. *Br. Med. J.* 1976;2:910
44. Clong BH: Heparin-induced thrombocytopenia: mechanism of interaction of the heparin dependent antibodies with platelets. *Br. J. Haematol.* 1989;73:235-40
45. Comerota AJ : Dilatazione venosa operatoria e suo rapporto con la TVP postoperatoria. In Goldhaber SZ. *Prevenzione del tromboembolismo venoso. Momento Medico, Salerno* 1994
46. Comp PC: Recurrente venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N. Engl. J. Med.* 1984;311:1525-8
47. Comp PC: The dilute whole blood clot lysis assay: a screening method for identifying post-operative patients with a high incidence of deep venous thrombosis. *J. Lab. Clin. Med.* 1979 :93 :120
48. Conard J: Thrombosis and pregnancy in congenital deficiency in ATIII, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb. Haemost.* 1990;63:319-20
49. Coon W: Deep venopuis thrombosis and post-splenectomy thrombocytosis. *Thromb. Haemost.* 1989;61:178
50. Coon WW: Some epidemiological considerations of thromboembolism. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1959;109:487
51. Crandon AJ : Postoperative deep vein thrombosis: identifying high risk patients. *Br. Med. J.* 1980;291:343
52. D'Aloia A: Absence of inferior vena cava as a rare cause of deep venous thrombosis complicated by liver and lung embolism. *International Journal of Cardiology*, Vol. 88, Issues 2-3, April 2003, pages 327-9
53. D'Angelo A: Acquired deficiencies of protein S. Protein S activity during oral anticoagulation, liver disease, disseminated intravascular coagulation. *J. Clin. Invest.* 1988;81:145
54. D'Angelo A: Autoimmune protein S deficiency in a boy with severe thromboembolic disease. *N. Engl. J. Med.* 1993;328:1753-7
55. D'Angelo A: Thrombophilia, homocystinuria and mutation of the factor V gene. *N. Engl. J. Med.* 1996;335:289
56. Dahlback B: Familial thrombophilia due to a previously unrecognised mechanism characterized by a poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993;90:1004-8
57. Dahlback B: Protein S and C4-binding protein: components involved in the regulation of the protein C anticoagulant system. *Thromb. Haemost.* 1991;66:49-61
58. Davis FM : Deep vein thrombosis and anaesthetic technique in emergency hip surgery. *Br. Med. J.* 1980;2:1528
59. De Groot PG: Protin C pathway , antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lupus* 1994;3:229-34
60. De la Vega MJ: High prevalence of hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: the importance of thermolabile form of MTHFR. *Alcohol.* 2001 Oct;25(2):59-67
61. De Stefano V: Clinical manifestations and management of inherited thrombophilia; retrospective analysis and follow-up after diagnosis in 238 patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb. Haemost.* 1994;72:352-8
62. De Stefano V: Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996;87:3531-44
63. De Stefano V: Prevalenza di difetti plasmatici in pazienti con trombofilia venosa. Congresso nazionale Siset. Bergamo 7-10 luglio 1996. Abst. 210
64. Den Heijer M: Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1996;334:759-62
65. Den Heijer M: Is hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet* 1995;345:882-5
66. Derksen RHWM: Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann. Rheum. Dis.* 1993;52:689-92
67. Di Minno G: Thrombogenic mechanisms and hyperhomocysteinemia. 2nd international meeting on coagulation. La Thuile 17-23 march 1996. Abs. Pag. 11
68. Di Scipio RG: A comparison of human prothrombin, factor IX, factor X, protein S. *Biochemistry* 1977;16:698
69. Dietz R: CT diagnosis of inferior vena cava anomalies. The azygos continuation. *Radiologe.* 1991 Jul;31(7):352-4
70. Domogala TB: Mutations C677T and A1298C of the 5,10-MTHFR reductase gene and fasting plasma homocysteine levels are not associated with the increased risk venous thromboembolic disease. *Bloo Coagul. Fibrinolysis* 2002 Jul;13(5):423-31
71. Donati MB: Coagulation and malignancy. In *Recent advances in blood coagulation* Ed PollerL., Churchill Livingstone, 1981:pp 227-59
72. Drummond M: Economic evaluation of standard heparin and enoxaparin for prophylaxis against deep vein thrombosis in elective hip surgery. *Brit. J. Surg.* 1994;81 :1974-76

73. Egeberg O: Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1965;13:516
74. Engesser L: Elevated plasminogen activator inhibitor, a cause of thrombophilia – a study in 203 patients with familial or sporadic venous thrombophilia. *Thromb. Haemost.* 1989;62:673
75. Erickson LA: Development of venous occlusion in mice transgenic for the plasminogen activator inhibitor-1 gene. *Nature* 1990;346:74
76. Esmon CT: The regulation of natural anticoagulant mechanisms. *Science* 1987;235:1348
77. Esmon CT: Thrombomodulin as a model of molecular mechanisms that modulate protease specificity and function at the vessel surface. *FASEB J.* 1995;9:946
78. Faioni EM: Resistance to activated protein C in nine thrombophilic families: interference in a protein S functional assay. *Thromb. Haemost.* 1993;70:1067-71
79. Falanga A: The hypercoagulable state in cancer: increased thrombin generation and impaired thrombin inhibition. In *Thrombin: Its key role in thrombogenesis – implications for its inhibitions clinically.* Buchanan M (Eds) CRC Press, Chapter 10, 1995:p 197-207
80. Falcon CR: High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler. Thromb.* 1994;14:1080-83
81. Finazzi G: Different incidence of venous thrombosis in patients with inherited deficiencies of antithrombin III, protein C, protein S,. *Thromb. Haemost.* 1994;71:15-8
82. Finazzi G: Feasibility of a randomised clinical trial for the prevention of recurrent thrombosis in the antiphospholipid syndrome: the WAPS project. *Ann. Med. Interne (Paris)*;1996:147
83. Finazzi G: Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies. A four-year prospective study from the Italian Registry. *Am. J. Med.* 1996;100:530-6
84. Frame JN: Correction of severe heparin associated thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin. *Ann. Intern. Med.* 1989;111:946-7
85. Francis CW: Physiologic regulation and pathologic disorders of fibrinolysis. In Colman RW. *Haemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice.* Third edition JB Lippincot Company. Philadelphia 1994 pagg, 1076-103
86. Gaber Y: Pelvic and leg vein thrombosis in azygous and hemiazygous continuity syndrome and complete agenesis of the inferior vena cava. *Vasa.* 1998 Aug;27(3):187-91
87. Galli M: Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990;336:177-8
88. Galli M: Kaolin clotting time and dilute Russell's viper venom time distinguish between prothrombin-dependent and beta2glycoprotein I-dependent antiphospholipid antibodies. *Blood* 1995;86:617-23
89. Gallus AS: Relevance of preoperative and postoperative blood tests to postoperative leg vein thrombosis. *Lancet* 1973;2:805
90. Geerts WH: A comparison of low dose heparin with low-molecular-weight-heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N. Engl. J. Med.* 1996. 335:701-7
91. Geerts WH: A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N. Engl. J. Med.* 1994;331:1601-6
92. Ginsberg JS: Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995;86:3685-91
93. Ginsburg KS: Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann. Intern. Med.* 1992;117:997-1002
94. Gladson CL: The frequency of type I heterozygous protein C and protein S deficiency in 141 unrelated young patients with venous thrombosis. *Thromb. Haemost.* 1988;59:18-22
95. Goebel N: Azygos continuation of the inferior vena cava. *Schweiz Rundsch Med. Prax.* 1985 Apr. 16;74(16):411-4
96. Gordon-Smith IC: Postoperative fibrinolytic activity and deep vein thrombosis. *Br. J. Surg.* 1974;61 :213
97. Grau E: Heparin induced thrombocytopenia: response to intravenous immunoglobulins in vivo and in vitro. *Am. J. Haematol.* 1992;39:312-3
98. Greaves M: The hypercoagulable state in clinical practice. *Br. J. Haematol.* 1991;79:149-51
99. Greinacher A: Heparin induced thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4 heparin complex as the major antigen. *Thromb. Haemost.* 1994;71:247-51
100. Greinacher A: Laboratory diagnosis of heparin-associated thrombocytopenia and comparison of platelet aggregation test, heparin-induced platelet activation test and platelet factor 4/heparin enzyme-linked immunosorbent assay. *Transfusion* 1994; 34:381-85
101. Griffin JH: Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood* 1993;82:1989-93
102. Griffin JH: Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J. Clin. Invest.* 1981;68:1370-3
103. Gruppo Italiano di Studio sugli Inibitori Fisiologici della Coagulazione: Guidelines on management of inherited thrombophilia. Novembre 1994
104. Hainaut P: Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolism: a risk factor more prevalent in the elderly and in idiopathic cases. *Thromb. Res.* 2002 Apr. 15;106(2):121-5
105. Hamoud S: Hypoplasia of the inferior vena cava with azygous continuation presenting as recurrent leg deep vein thrombosis. *Am. J. Med. Sci.* 2000 Jun;319(6):414-6
106. Hamsten A: Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1985;313:1557
107. Harker LA: Homocystine-induced arteriosclerosis: The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J. Clin. Invest.* 1976;58:731
108. Hasselair P: Crossreactivity of antibodies directed against cardiolipin, DNA, endothelial cells and

- blood platelets. *Thromb. Haemost.* 1990; 63: 169-73
109. Hasselar P: Synergistic effect of low-doses of TNF and sera from patients with systemic lupus erythematosus on the expression of procoagulant activity by cultured endothelial cells. *Thromb. Haemost.* 1989;62:654-60
 110. Hasselar P: Thrombosis associated with antiphospholipid antibodies cannot be explained by effects on endothelial and platelet prostanoid synthesis. *Thromb. Haemost.* 1988;59:80-5
 111. Haznedaroglu IC: Circulating thrombomodulin as a clue of endothelial damage in Behcet disease. *Thromb. Haemost.* 1996;75:974-5
 112. Hedlund PO: Postoperative venous thrombosis in benign prostatic disease. A study of 316 patients with 125-I fibrinogen uptake test. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1975;(suppl.)27
 113. Hejboer H: Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1990;323:1512-6
 114. Hendolin H: The effect of lumbar epidural analgesia on the development of deep vein thrombosis of the leg after open prostatectomy. *Acta Chir. Scand.* 1981;147 :425
 115. Hirsh J: Approach to the thrombophilic patients for haemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. In Colman RW *Haemostasis and Thrombosis: basic principles and clinical practice.* Third Edition. JB Lippincott Company, Philadelphia 1994 pag. 1543
 116. Hirsh J: Congenital antithrombin III deficiency. Incidence and clinical features. *Am. J. Med.* 1989;87:Suppl. 3B:34S-38S
 117. Hirsh J: Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. In Dalen. JE, Hirsh Eds: *Fourth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic therapy.* Chest 1995;108(suppl.):258
 118. Hirsh J: Persistent post-splenectomy thrombocytosis and thromboembolism: a consequence of a continuing anemia. *Br. J. Haematol.* 1996;7:44
 119. Hoeffel JC: Isolated azygos continuation of the inferior vena cava. *Radiologe.* 1979 May;19(5):193-5
 120. Houn DC: Production of acute pulmonary injury by leucocytes and activated complement. *Surgery,* 88, 48, 1980
 121. Hughes GRV: The antiphospholipid syndrome. Ten years on. *Lancet* 1993;342:341-4
 122. Hull RD: Subcutaneous low molecular weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1992;326:975-82
 123. Isacson S: Defective fibrinolysis in blood and vein walls in recurrent idiopathic venous thrombosis. *Acta Chir. Scand.* 1972;138 :313
 124. Jarrett PEM: Idiopathic recurrent superficial thrombophlebitis: treatment with fibrinolytic enhancement. *Br. Med. J.* 1977;1:933
 125. Jaschke W: Computer tomographic demonstration of so-called azygos continuation in the absence of the hepatic segment of the inferior vena cava. Three case reports. *Rofo.* 1981 Sep;135(3):316-20
 126. Joffe SN: The incidence of postoperative deep vein thrombosis. *Thromb. Res.* 1975;7:141
 127. Johansson L : A family with thromboembolic disease and associated deficient fibrinolytic activity in vessel wall. *Acta Med. Scand.* 1978;203:477
 128. Johnson R: Pulmonary embolism and its prophylaxis following the Chamley total hip replacement. *Clin. Orthop.* 1977;127:123-32
 129. Kakkar VV: Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 1993;341:259-65
 130. Kappa JR: Heparin induced platelet activation: the role of thromboxane A2 synthesis and the extent of platelet granule release in two patients. *J. Vasc. Surg.* 1989;9 :574-9
 131. Keijzer MB: Interaction between hyperhomocysteinemia, mutated MTHFR reductase and inherited thrombophilic factors in recurrent venous thrombosis. *Thromb. Haemost.* 2002;88(5):723-8
 132. Kelton JG: Heparin-induced thrombocytopenia: laboratory disease. *Blood* 1988;72:925-30
 133. Kelton JG: Immunoglobulin G from patients with heparin induced thrombocytopenia bind to a complex of heparin and platelet factor 4. *Blood* 1994;83:3232-9
 134. Khamashta MA: The management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1995;332:993-7
 135. Kisiel W: Human plasma protein C. Isoalloption, characterization and mechanism of activation by alpha-thrombin. *J. Clin. Invest.* 1979;64:761
 136. Koeleman BPC: Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C deficient families. *Blood* 1994;84:1031-35
 137. Koeleman BPC: Factor V Leiden: an additional risk factor for thrombosis in protein S deficient families? *Thromb. Haemost.* 1995;74:580-3
 138. Koster T: Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood* 1995;85:2756-61
 139. Koster T: Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden thrombophilia study. *Lancet* 1993;342:1503-6
 140. Kullnig P: Agenesis of inferior vena cava. *Röntgenblatter.* 1986 Dec;39(12):350-3
 141. Laaksonen VO: Effect of different modes of operative anaesthesia on the clearance time of 125 I-fibrinogen from the calf vein. *Ann. Chir. Res.* 1974;6 :356
 142. Lane DA: Antithrombin: structure, genomic organization, function and inherited deficiency. In Tud-denham EGD (ed): *The molecular biology of coagulation.* Bailliere's clinical haematology, Bailliere tindall, London 1989
 143. Lane DA: Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb. Haemost.* 1996;76:651-62
 144. Lin YL: Activation of human platelets by the rabbit anticardiolipin antibodies. *Blood* 1992; 80:3135-43
 145. Liu CY: Defective thrombin binding by abnormal fi-

- brin associated with recurrent thrombosis. *Thromb. Haemost.* 1979;42:79
146. Loizou S: Measurement of anticardiolipin antibodies by an enzyme linked immunosorbent assay. Standardization and quantitation of results. *Clin. Exp. Immunol.* 1985;62:738-45
 147. Makhoul RC: Heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis: a serious clinical problem and potential solution. *J. Vasc. Surg.* 1986;4 :522-8
 148. Mandel H: Cohexistence of hereditary homocystinuria of factor V Leiden-effecto on thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1996
 149. Mannucci PM: Low dose heparin and deep vein thrombosis after total hip replacement. *Thromb. Haemost.* 1976;36:157
 150. Mariani S: An anomalous vena cava inferior with azygos continuation: case report. *Pediatr. Med. Chir.* 1993 May-Jun;15(3):315-7
 151. McCully KS: Homocysteine thiolactone, N-homocysteine thiolactonil retinamide and platelet aggregation. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1987; 56 : 349-60
 152. Meade TW: Antithrombin III and procoagulant activity: sex differences and effects of the menopause. *Br. J. Haematol.* 1990;74:77
 153. Menon IS: A comparative study of blood fibrinolytic activity in normal women, pregnant women and women on oral contraceptives. *J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw.* 1970;77:752
 154. Miletič J: Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N. Engl. J. Med.* 1987;317:991-6
 155. Modig G: Comparative influence of epidural and general anaesthesia on deep venous thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. *Acta Chir. Scand.* 1981;147 :125
 156. Moutsopoulos HM: Bechet syndrome. In : Harrison's Principles of Internal Medicine. 13 th ed. McGraw-Hill New York 1994 pagg. 1669-70
 157. Nakata H: Azygos continuation of the inferior vena cava. *Rinsho Hoshasen.* 1990 Aug;35(8):945-6
 158. Nasr SZ: Thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 666
 159. Nicolaidis AN for the Europan Consensus Statement Group. Prevention of venous thromboembolism. *Intern. Angiol.* 1992;11:151-9
 160. Nicolaidis AN : Clinica factor and the risk of deep venous thrombosis. In Nicolaidis AN (ed) *Thromboembolism, etiology, advances in prevention and management.* MTP Lancaster 1975
 161. Nicolaidis AN: Prevention of deep vein thrombosis. *Geriatrics* 1973;29:69
 162. Nilsson IM: Severe thrombotic disease in a young man with a high content of an inhibitor of the fibrinolytic system. *Acta Med. Scand.* 1961;169:323
 163. Nizankowska-Mogilnicka E: Genetic polymorphism associated with acute pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *Eur. Respir. J.* 2003 Jan;21(1) :25-30
 164. O' Brien BJ: Cost effectiveness of enoxaparin versus warfarin prophylaxis against deep vein thrombosis after total hip replacement. *Can. Med. Assoc. J.* 1994;150:1083-90
 165. Ognibene F: ARDS in patients with severe neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 315, 547, 1986
 166. Ohlin AK: The first mutation identified in the thrombomodulin gene in a 45 year old man presenting with thromboembolic disease. *Blood* 1995;85:330
 167. Pabinger I: Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin III, protein C, protein S deficiency taking oral contraceptives. *Thromb. Haemost.* 1994;71:548-52
 168. Paramo JA: Plasminogen activator inhibitor in the blood of patient with coronary artery disease. *Br. Med. J.* 1985;291:573:27
 169. Peyvandi F: Autoimmune protein S deficiency and deep vein thrombosis after chickenpox . *Thromb. Haemost.* 1996;75:212-3
 170. Pillet J: Isolated azygos continuation of the inferior vena cava. *Bull Assoc. Anat. (Nancy).* 1986 Sep;70(210):69-74
 171. Pini M: Low molecular weight heparin vs warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb. Haemost.* 1994;72:191-7
 172. Pini M: Subcutaneous vs intravenous heparin in the treatment of deep venous thrombosis – a randomised clinical trial. *Thromb. Haemost.* 1990;64:222-26
 173. Planes A: Risk of deep venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996;348:224-8
 174. Poggi A: Fibrin and cancer cell growth: Problems in the evaluation of experimental models. In: *Malignancy and the hemostatic system* Eds Donati MB. Raven Press 1981, pp 89-101
 175. Prandoni P: Antiphospholipid antibodies, recurrent thromboembolism and intensity of warfarin anticoagulation. *Thromb. Haemost.* 1996;75:859-63
 176. Preter M: Long term prognosis in cerebral venous thrombosis. Follow-up of 77 patients. *Stroke* 1996;27:243-6
 177. Prins MH : A comparison of general anaesthesia as a risk factor for deep vein thrombosis following hip surgery: a critical review. *Thromb. Haemot.* 1990;64:497
 178. Prins MH: A critical review of the evidence supporting a relationship between impaired fibrinolysis and venous thromboembolism. *Arch. Intern. Med.* 1991;151:1721
 179. Purdue GF: Pulmonary embolism in burned patients. *J. Trauma* 1988;28:218-20
 180. Quere I: Thrombophilia, homocystinuria, mutation of the factor V gene. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335:289
 181. Rauf MJ: Congenital absence of IVC with azygos continuation. *J. Pak. Med. Assoc.* 2002 Sep.;52(9):431-4
 182. Rees DC: World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133-4
 183. Reitsma PH: Protein C deficiency: a database of mutation, 1995 update. *Thromb. Haemost.* 1995;73:875-89

184. Rem J: Postoperative changes in coagulation and fibrinolysis independent of neurogenic stimuli and adrenal hormones. *Br. J. Surg.* 1981
185. Rhodes GR: Heparin induced thrombocytopenia with thrombosis and hemorrhagic manifestations. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1973;136:409-16
186. Rickles FR: Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1983;62:14-31
187. Rickles FR: Hemostatic alterations in cancer patients. *Cancer Met. Rev.* 1992;11:237-48
188. Ridker PM: Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.* 1995;332:912-7
189. Rinckenbach S: Surgical treatment of a Budd-Chiari syndrome secondary to inferior vena cava agenesis. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* 2002 Oct;43(5):665-9
190. Rocha E : Preoperative identification of patients at high risk of deep vein thrombosis despite prophylaxis in total hip replacement. *Thromb. Haemost.* 1988;59:93
191. Rodeghiero F: The VITA project: population-based distribution of protein C, antithrombin III, heparin cofactor II and plasminogen – relationship with physiological variables and establishment of reference ranges. *Thromb. Haemost.* 1996;76:226-33
192. Rosenberg R: Actions and interactions of antithrombin and heparin. *N. Engl. J. Med.* 1975;292:146
193. Rosove MH: Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann. Int. Med.* 1992;117:303-8
194. Royston D: Increased production of peroxidation products associated with open heart surgery: evidence for free radical generation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 91, 759, 1986
195. Sach GH: Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasm. *Clinical pathophysiologic and therapeutic features.* *Medicine* 1977;56:1-37
196. Saldeen T: The microembolism syndrome. *Microvasc. Res.* 11, 227, 1976
197. Samama CM. Low molecular weight heparin (enoxaparin) vs placebo plus elastic stockings and spinal anesthesia in total hip replacement surgery: a double-blind randomised study. *Thromb. Haemost.* 1995;73:abs.#301
198. Saraclar M: Anomalous inferior vena cava with azygos (hemiazzygos) continuation. A case report. *Turk J. Pediatr.* 1971 Oct 13(4):173-80
199. Schneeweiss A: Uninterrupted inferior vena cava with azygos continuation. *Chest* 1981 Jul; 80(1):114-5
200. Schulman S: The significance of the hypofibrinolysis for the risk of recurrence of venous thromboembolism. *Thromb. Haemost.* 1996;75:607-11
201. Schultz CL: Azygos continuation of the inferior vena cava: demonstration NMR imaging. *J. Comp. Assist. Tomogr.* 1984;Aug; 8(4):774-6
202. Schwartz HP: Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984;64:1297-300
203. Sevitt S: Venous thrombosis and pulmonary embolism. Their prevention by oral anticoagulants. *Am. J. Med.* 1962;33:703
204. Shimizu M: A case of defective inferior vena cava. *Rinsho Hoshasen.* 1989 Dec;34(13):1621-2
205. Shulman NR : Platelet immunology. In: Colman RW. *Haemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice.* Third edition. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1994, pag. 423
206. Silvka A: Thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1995;333:665-6
207. Stenflo J: A new vitamin K-dependent protein. *J. Biol. Chem.* 1976;251:335
208. Svensson PJ: Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1994;330:517-22
209. Tait RC: Antithrombin III activity in healthy blood donors: age and sex related changes and the prevalence of asymptomatic deficiency. *Br. J. Haematol.* 1990; 74: 141
210. Thomas ML: Site of origin of deep vein thrombosis in the calf. *Acta Radiol. (Diagn.)* 1977;18:418-24
211. Timers GJ: Deep vein thrombosis as a presenting symptom of congenital interruption of the inferior vena cava. *Int. J. Clin. Pract.* 1999 Jan-Feb;53(1) :75-6
212. Triplett DA: Antiphospholipid-protein antibodies: laboratory detection and clinical relevance. *Thromb. Res.* 1995;78:1-31
213. Tsuji Y: Deep vein thrombosis caused by congenital interruption of the inferior vena cava. A case report. *Angiology* 2001 Oct;52(10):721-5
214. Vianna JL: Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicentre study of 114 patients. *Am. J. Med.* 1994;96:3-9
215. Visentin GP: Antibodies from plasma of patients with heparin induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexes with heparin or bound to endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 1994;93:81-8
216. Voorberg J: Association of idiopathic venous thromboembolism with single point mutation at Arg506 of factor V. *Lancet* 1994;343:1535-6
217. Warkentin TE : Sera from patients with heparin induced thrombocytopenia generate platelet derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin induced thrombocytopenia. *Blood* 1994;84:3691-9
218. Wiman B: On the mechanism of the reaction between human alpha2antiplasmin and plasmin. *J. Biol. Chem.* 1979;254:9291
219. Yilmaz E: Interruption of the inferior vena cava with azygos/hemiazzygous continuation accompanied by distinct renal vein anomalies: MR and CT assessment. *Abdom. Imaging.* 2003May-Jun;28(3):392-4
220. Zoller B: Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. *Lancet* 1994;343:1356-8