

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ GENERALĂ

*Trombozele venose cerebrale – profilul genetic al
pacientului la risc*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Coordonator științific:

PROF. DR. OVIDIU ALEXANDRU BĂJENARU

Student-Doctorand:

COCIAȘU IOANA

2017

CUPRINS

Lista lucrărilor științifice publicate	6
Indexul abrevierilor și al simbolurilor folosite în text.....	7
INTRODUCERE.....	10
PARTEA GENERALĂ	13
Cap. 1. TROMBOZELE VENOASE CEREBRALE.....	13
1.1 Anatomie	13
1.2 Epidemiologie.....	16
1.3 Etiologie	18
1.4 Patogeneză.....	24
1.5 Manifestări clinice	26
1.5.1 Cefaleea	26
1.5.2 Encefalopatia și sindromul de hipertensiune intracraniană	27
1.5.3 Semnele focale.....	28
1.5.4 Crizele convulsive	29
1.6 Diagnostic.....	29
1.6.1 Clinic	29
1.6.2 Biologic	30
1.6.3 Imagistic	31
1.7 Tratament.....	37
1.7.1 Aspecte generale.....	37
1.7.2 Tratament în faza acută.....	37
1.7.3 Tratament cronic.....	39
1.8 Complicații ale trombozei venoase cerebrale	40
1.8.1 Hernierea cerebrală.....	40
1.8.2 Sindromul de hipertensiune cerebrală	40
1.8.3 Crizele epileptice	41
1.9 Prognosticul trombozei venoase cerebrale	42
Cap. 2. TROMBOFILIIILE EREDITARE.....	44
2.1 Antitrombina III.....	44
2.2 Proteina C	46

2.3	Proteina S.....	48
2.4	Homocisteina.....	50
2.5	Factorul II (Protrombina).....	52
2.6	Factorul V Leiden.....	53
2.7	Metilentetrahidrofolat reductaza.....	54
2.8	Inhibitorul activatorului de plasminogen (PAI-1)	57
2.9	Factorul XIII.....	58
	CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	62
Cap. 3.	FUNDAMENTAREA STUDIULUI	62
Cap. 4.	IPOTEZA DE LUCRU	63
4.1	Scopul studiului	63
4.2	Obiective principale.....	63
4.3	Obiective secundare.....	63
Cap. 5.	MATERIALE ȘI METODE	64
5.1	Designul studiului.....	64
5.2	Loturile de studiu.....	64
5.2.1	Lotul 1 (caz).....	64
5.2.1.1	Criterii de includere	65
5.2.1.2	Criterii de excludere	65
5.2.2	Lotul 2 (control)	65
5.2.2.1	Criterii de includere	66
5.2.2.2	Criterii de excludere	66
5.3	Finanțare proiect.....	67
5.4	Impactul prezenței unei trombofilii ereditare	67
5.5	Considerente etice.....	68
5.6	Analiza statistică.....	68
Cap. 6.	REZULTATE.....	70
6.1	Caracterizarea pacienților cu tromboză venoasă cerebrală din lotul caz.....	70
6.1.1	Distribuția pacienților din lotul caz în funcție de sex	71
6.1.2	Distribuția pacienților din lotul caz în funcție de vârstă.....	72
6.1.3	Distribuția pacienților din lotul caz în funcție de mediul de viață.....	74
6.1.4	Distribuția pacienților din lotul caz în funcție de asocierea factorilor de risc	74
6.1.4.1	Distribuția în funcție de prezența comorbidităților	74

6.1.4.2	Distribuția în funcție de factorii de risc specifici genului feminin	79
6.1.5	Distribuția pacienților din lotul caz în funcție de simptomatologia la debut.....	80
6.1.6	Distribuția pacienților din lotul caz în funcție de statusul biologic la internare.....	82
6.1.6.1	Distribuția pacienților în funcție de valorile hemoglobinei.....	82
6.1.6.2	Distribuția pacienților în funcție de valorile leucocitelor	84
6.1.6.3	Distribuția pacienților din lotul caz în funcție de probele de coagulare	86
6.1.6.3.1	Distribuția pacienților din lotul caz în funcție de valorile trombocitelor	86
6.1.6.3.2	Distribuția pacienților din lotul caz în funcție de valorile International Normalised Ratio (INR)	88
6.1.6.3.3	Distribuția pacienților din lotul caz în funcție de valorile D-dimerilor	90
6.1.6.4	Distribuția pacienților din lotul caz în funcție de valorile VSH	92
6.1.7	Distribuția pacienților din lotul caz în funcție de localizarea trombozei.....	94
6.1.8	Distribuția pacienților din lotul caz în funcție de numărul de sinusuri trombozate	96
6.1.9	Distribuția pacienților din lotul caz în funcție de rata de recurență.....	97
6.1.10	Distribuția pacienților din lotul caz în funcție de rata de deces.....	98
6.1.11	Distribuția pacienților din lotul caz în funcție de durata internării.....	98
6.2	Rezultatele testării genetice	100
6.2.1	Proteina C	100
6.2.2	Proteina S.....	104
6.2.3	Antitrombina III.....	107
6.2.4	Homocisteina	110
6.2.5	Factorul V Leiden.....	114
6.2.6	Factorul II - Protrombina (G20210A)	115
6.2.7	Metilentetrahidrofolat reductaza (MTHFR) A1298C	116
6.2.8	Metilentetrahidrofolat reductaza (MTHFR) C677T	118
6.2.9	Inhibitorul activatorului de plasminogen (PAI-1)	120
6.2.10	Factor XIII (Val34Leu)	124
6.2.11	Particularități ale testării genetice din punct de vedere al numărului de mutații izolate	128
6.2.12	Particularități ale testării genetice din punct de vedere al trombofiliilor severe .	129
Cap. 7.	DISCUȚII.....	130
7.1	Particularitățile clinice ale lotului caz	130
7.1.1	Caracterizarea lotului de studiu din punct de vedere al sexului	130

7.1.2	Caracterizarea lotului de studiu din punct de vedere al vârstei	130
7.1.3	Caracterizarea lotului de studiu din punct de vedere al mediului de proveniență.	131
7.1.4	Caracterizarea lotului de studiu din punct de vedere al factorilor de risc asociați	131
7.1.4.1	Asocierea infecțiilor recente sau concomitente în lotul analizat	131
7.1.4.2	Asocierea fumatului în lotul analizat.....	131
7.1.4.3	Asocierea traumatismului cranio-cerebral în lotul analizat.....	132
7.1.4.4	Asocierea malignității în lotul analizat	132
7.1.4.5	Asocierea factorilor de risc specifici genului feminin în lotul analizat.....	133
7.1.5	Caracterizarea lotului de studiu din punct de vedere al simptomatologiei la debut	133
7.1.6	Caracterizarea lotului de studiu din punct de vedere al particularităților biologice....	133
7.1.6.1	Particularitățile lotului de studiu din punct de vedere al constituenților celulari sanguini	133
7.1.6.2	Particularitățile lotului de studiu din punct de vedere al statusului coagulării...	134
7.1.6.3	Particularitățile lotului de studiu din punct de vedere al probelor de inflamație	135
7.1.7	Caracterizarea lotului de studiu din punct de vedere al explorărilor imagistice ...	135
7.1.7.1	Caracterizarea lotului de studiu din punct de vedere al localizării trombozei....	135
7.1.7.2	Caracterizarea lotului de studiu din punct de vedere al numărului de sinusuri trombozate	136
7.1.8	Caracterizarea lotului de studiu din punct de vedere al evoluției.....	136
7.2	Particularități genetice ale lotului caz comparativ cu lotul control	137
7.2.1	Particularități evidențiate la testarea genetică pentru deficitul de proteină C	137
7.2.2	Particularități evidențiate la testarea genetică pentru deficitul de proteină S.....	137
7.2.3	Particularități evidențiate la testarea genetică pentru deficitul de antitrombina III.....	138
7.2.4	Particularități evidențiate la evaluarea nivelurilor serice de homocisteină	139
7.2.5	Particularități evidențiate la testarea genetică pentru mutația factorului V Leiden.....	139
7.2.6	Particularități evidențiate la testarea genetică pentru mutația protrombinei (G20210A).....	140
7.2.7	Particularități evidențiate la testarea genetică pentru mutația metilentetrahidrofolat reductazei (MTHFR) A1298C.....	140
7.2.8	Particularități evidențiate la testarea genetică pentru mutația metilentetrahidrofolat reductazei (MTHFR) C677T	141

7.2.9	Particularități evidențiate la testarea genetică pentru mutația inhibitorului activatorului de plasminogen (PAI-1 4G/5G)	141
7.2.10	Particularități evidențiate la testarea genetică pentru mutația factorului XIII (Val34Leu).....	142
7.2.11	Particularități evidențiate la testarea genetică privind numărul de mutații	142
7.2.12	Particularități evidențiate la testarea genetică privind prezența trombofiliilor severe	143
7.2.13	Elaborarea unui algoritm diagnostic pentru trombozele venoase cerebrale	143
Cap. 8.	CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	146
8.1	Concluzii.....	146
8.2	Contribuții personale	147
8.2.1	Caracterizarea pacientului din România cu tromboză venoasă cerebrală	147
8.2.2	Profilul genetic al pacientului cu tromboză venoasă cerebrală	148
	Indexul tabelor din text.....	150
	Indexul figurilor din text	153
	BIBLIOGRAFIE	155
	ANEXE.....	176
	ANEXA 1 – Articol : Hereditary thrombophilias and their role in the etiology of cerebral venous thrombosis	
	ANEXA 2 – Articol : Anticoagulation complications in a patient with prior cerebral venous thrombosis	
	ANEXA 3 – Poster : Hereditary thrombophilias in a cohort of patients with cerebral venous thrombosis	
	ANEXA 4 – Poster : Cerebral venous thrombosis in an HIV-infected patient	

REZUMAT

Introducerea prezintă problematica trombozelor venoase cerebrale și rolul trombofiliilor ereditare în etiopatogenia acestora. Tromboza venoasă cerebrală este o patologie neurologică, parte integrantă a afecțiunilor cerebro-vasculare, în care apar modificări ale parenchimului cerebral din cauza unei obstrucții la nivelul sistemului de vene și sinusuri intracraniene.

Este considerată o patologie rară, incidența sa este estimată a fi aproximativ 0.22/100.000 locuitori anual, la populația adultă. Evoluția este predominant favorabilă, majoritatea pacienților fiind cu dizabilitate minimă sau absentă la 6 luni de la evenimentul inițial.

Motivația alegerii trombozelor venoase cerebrale pentru elaborarea unui proiect de cercetare constă în faptul că este o patologie despre care nu există date epidemiologice sau particularități referitoare la populația din România, în ciuda faptului că este o patologie care a devenit în ultimele decenii un punct de interes pentru echipe de cercetare în neurologie și o arie de interes atât pentru cercetător cât și pentru clinician.

Tromboza venoasă cerebrală, în antiteză cu accidentul vascular cerebral cu localizare arterială, implică în mod deosebit pacientul de vârstă tânără; afectează paciențele de sex feminin care asociază factori de risc specifici genului, precum sarcina, lăuzia, tratamentul cu anticoncepționale orale sau de substituție hormonală și pacienții care asociază trombofilii ereditare. Este o patologie cu simptomatologie extrem de variabilă, atât ca modalitate de debut, cât și ca evoluție. Suplimentar, este o patologie la care, la o treime din cazuri nu se identifică o cauză sau un factor favorizant, în ciuda efectuării unui bilanț riguros. [1]

În perioada 1998 – 2001 un grup de cercetători sub conducerea Profesorului Jose M. Ferro au desfășurat un studiu prospectiv multicentric în care au fost incluse 89 centre de neurologie din 21 țări, cu scopul furnizării de informații privind etiopatogenia și evoluția trombozei venoase cerebrale. [2]

Rezultatele proiectului de cercetare s-au prezentat într-o ordine firească, începând cu particularitățile clinice și paraclinice ale pacienților din lotul caz, aspect important pentru identificarea particularităților populaționale specifice regiunii geografice. Au fost

prezentate date privind vârsta pacienților, mediul de proveniență, factorii de risc asociați, istoricul medical anterior suferinței actuale, tabloul clinic la debutul afecțiunii, tabloul biologic la momentul internării, aspecte particulare privind localizarea leziunii și date privind evoluția afecțiunii și prognosticul acesteia în lotul analizat. S-a abordat subiectul trombofiliilor ereditare și a prezenței acestora la pacienții din lotul caz, comparativ cu prezența acestora la pacienții din lotul martor.

Studiul efectuat nu își găsește corespondent în literatura de specialitate, fiind prima cercetare aprofundată de această natură pe o populație de pacienți din România, care caracterizează în detaliu interacțiunile ce au loc între particularitățile clinice și factorii de risc genetici.

În plus, acest proiect a cuprins informații din mai multe arii medicale, având un caracter multidisciplinar evidențiat prin integrarea de informații din domeniul neurologiei, a bolilor infecțioase, a medicinei de laborator, a epidemiologiei și a geneticii medicale.

Partea generală a lucrării are rolul de a defini concepte cheie în patologia cerebro-vasculară de tip venos. Este structurată în două capitole, un capitol care abordează trombozele venoase cerebrale și un capitol în care este elaborat subiectul trombofiliilor ereditare.

Capitolul 1 abordează în detaliu subiectul trombozelor venoase cerebrale, acesta este alcătuit din subcapitole în care sunt abordate toate aspectele acestei patologii, respectiv anatomia venelor și a sinusurilor cerebrale, etiologia, epidemiologia și patogeneza trombozelor venoase cerebrale, manifestările clinice, metodele de diagnostic, tratamentul de fază acută și profilaxia recurențelor trombozelor venoase cerebrale.

Sistemul venos cerebral este împărțit în funcție de profunzimea vaselor și de structura acestora în vene superficiale, vene profunde și sinusurile venoase în care acestea drenează, la care contribuie și venele meningeale și venele diploice. Sinusurile sunt formate din dedublarea foițelor durale, cu apariția consecutivă a unui canal la acest nivel. Spre deosebire de alte sisteme vasculare, la nivel cerebral venele nu însoțesc arterele. [3, 4]

În Europa, după anul 2000, incidențele raportate au avut valori între 0.22 și 1.57 la 100.000 locuitori. **Incidența** TVC a fost în creștere, fenomen atribuit îmbunătățirii accesului la investigații imagistice de rezoluție înaltă și implicit și creșterii experienței

colectivului medical cu această patologie. Cel mai amplu studiu efectuat pe tema trombozelor venoase cerebrale este Studiul Internațional al Trombozelor Venoase și de Sinus Dural (ISCVT), studiu care a implicat pacienți din 21 țări și 89 centre, realizat pe o cohortă de 624 pacienți, pe o durată de 3 ani (1998 – 2001). [2, 5-9]

Istoric, TVC erau împărțite în funcție de cauză, în TVC de cauză infecțioasă și non-infecțioasă; recent, cauzele infecțioase au fost depășite ca frecvență de cele non-infecțioase datorită optimizării tratamentelor antibiotice, însă rămân o posibilitate, mai ales la pacientul neglijat terapeutic.

Există multe patologii care se pot complica printr-o tromboză venoasă cerebrală, însă în circa 25 % din cazuri nu se identifică nicio cauză în ciuda unui bilanț exhaustiv. Factorii de risc trebuie căutați atât la pacienții la care nu există o cauză cât și la cei care au patologii a căror evoluție poate determina TVC. Sarcina, nașterea și lăuzia se asociază cu risc mai mare de evenimente trombotice venoase și arteriale cerebrale. O situație patologică în care se alterează cascada coagulării este malignitatea, care prin ea însăși crește riscul de evenimente trombotice venoase până la de 7 ori față de populația generală. Factorii de risc pentru tromboza venoasă cerebrală pot fi împărțiți în factori modificabili și non-modificabili .[2, 10]

Afectarea venoasă intracerebrală este semnificativ mai rară decât cea arterială, însă impactul clinic poate fi la fel de sever. Tromboza venoasă cerebrală este adesea paucisimptomatică, are evoluție progresivă cu tendință la fluctuații, iar manifestările clinice sunt direct legate de teritoriul venos implicat, de prezența sau nu a sistemului de vase colaterale venoase și de apariția sau nu a sindromului de hipertensiune intracraniană (HIC). Simptomele cel mai frecvent întâlnite în ordinea frecvenței sunt cefaleea, edemul papilar, tulburările motorii, crizele convulsive, alterarea stării de conștiență, tulburările psihiatrice, tulburările de limbaj și tulburările senzitive.[11, 12]

Diagnosticul acestei patologii se stabilește pe baza manifestărilor clinice, a examenului neurologic, a profilului biologic și pe baza aspectului imagistic cerebral. Investigațiile imagistice cele mai utilizate sunt tomografia computerizată (TC) cu angiografie și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) cu angiografie. Anterior evoluției investigațiilor imagistice și creșterii disponibilității acestora, în special a

imagisticii prin rezonanță magnetică, diagnosticul de certitudine al acestei patologii se stabilea prin angiografia cu subtracție digitală (DSA). [13, 14]

Scopul **tratamentului** este de eliminare a obstacolului de la nivelul lumenului sinusurilor sau vaselor afectate, de oprire a progresiei trombului, de tratament al statusului protrombotic pentru prevenția evenimentelor trombotice venoase la distanță, cu accent pe prevenția trombembolismului pulmonar, și de prevenire a recurențelor. Ghidurile de bună practică medicală recomandă administrare de anticoagulant de tip heparina nefracționată ajustată în funcție de valoarea APTT-ului (HNF) sau heparină cu greutate moleculară mică ajustată în funcție de greutatea pacientului (HGMM) ca opțiuni de primă intenție în tratamentul trombozelor venoase cerebrale. Odată depășită faza acută a bolii ghidurile de bună practică medicală recomandă inițierea tratamentului anticoagulant oral la toți pacienții cu preparate de tip acenocumarol. [15-23]

Inițial, prognosticul acestei afecțiuni era nefast, mai ales din cauza identificării tardive sau post-mortem a diagnosticului. Astăzi, datorită dezvoltării metodelor imagistice de înaltă performanță, majoritatea pacienților cu TVC au prognostic bun.

Capitolul 2 elaborează subiectul trombofiliilor ereditare. În acesta sunt prezentate detalii privind fiecare trombofilie în parte, fiind discutate aspecte privitoare la modalitatea de diagnostic și riscul pe care prezența unei astfel de mutații îl conferă purtătorului.

Trombofilia este o stare patologică care presupune o predispoziție pentru formarea de trombi. Aceasta poate fi ereditară, dobândită sau o consecință a interacțiunii factorilor genetici cu cei ereditari. Cele mai frecvente cauze de trombofilie ereditară sunt deficitul de proteina C, deficitul de proteina S, deficitul de antitrombină, mutația de factor V Leiden și mutația protrombinei. Aceste mutații pot fi unice sau multiple. Riscul pentru tromboze crescând în funcție de numărul de mutații asociate.

Deficitul congenital de **antitrombină III** este considerat a fi foarte rar în populația generală, cu o prevalență de aproximativ 0.2 %. Deficitul de antitrombină III, similar deficitului de proteină S, este dificil de diagnosticat cu certitudine, din cauza factorilor precipitanți care îi pot altera nivelurile serice. [24, 25]

Proteina C este o proteină precursoră cu rol anticoagulant, antiinflamator, antiapoptotic și citoprotector. Deficitul de proteină C poate fi homozigot sau heterozigot.

În cazurile în care deficitul de proteină C este mai puțin sever, primele efecte pot să apară în adolescența târzie sau la adulți. Purtătorii pot fi asimptomatici sau pot prezenta evenimente venoase. Diagnosticul de deficit de proteină C se stabilește prin măsurarea nivelurilor serice, valorile normale fiind cuprinse între 70 – 140 %. Incidența deficitului de proteină C în populația generală de aproximativ 0.5 %. Deficitul de proteină C este considerat o trombofilie severă.

Conform datelor din literatură deficitul de **proteină S** este cea mai dificilă trombofilie de diagnosticat din cauza variabilității testelor disponibile. Există trei probe disponibile : proteina S liberă, proteina S totală și proteina S funcțională. Este important de subliniat faptul că momentul testării poate influența valorile obținute. Orice patologie cu potențial de a genera un răspuns de fază acută poate să scadă valorile proteinei S și să contribuie la apariția unui rezultat fals pozitiv de deficit de proteină S. Deficitul de proteină S este considerat o trombofilie severă.

Homocisteina este un aminoacid care contribuie la formarea metioninei prin remetilare sau a cisteinei prin transsulfurare, în funcție de calea metabolică pe care se desfășoară reacția. În plasmă nivelurile de homocisteină circulantă sunt de aproximativ 10 $\mu\text{mol/L}$. Hiperhomocisteinemia poate fi minoră (16 – 24 $\mu\text{mol/L}$), moderată (25 – 100 $\mu\text{mol/L}$) sau severă (> 100 $\mu\text{mol/L}$). [26]

Protrombina este o proteină dependentă de vitamina K, este sintetizată hepatic și are rol esențial în cascada coagulării, fiind precursorul trombinei. Efectele clinice ale mutației protrombinei sunt de tromboembolism venos (TEV). Este al doilea cel mai frecvent factor congenital care predispune la apariția trombozelor cu localizare venoasă după mutația factorului V Leiden. [27]

Factorul V este o proteină cu rol în coagulare care servește ca fi co-factor în conversia trombinei. Este cea mai frecventă trombofilie ereditară și cel mai frecvent factor de risc pentru tromboembolismul venos. Are o prevalență mare (3-15 %) la Europeanii de culoare albă. Manifestarea clinică a mutației de factor V Leiden este TEV, iar aceasta poate fi găsită la un sfert din pacienții cu un prim episod venos și la aproape jumătate din cei cu TEV recurente.

Metilentetrahidrofolat reductaza este o enzimă implicată în metabolismul acidului folic. Există 9 polimorfisme frecvent întâlnite ale MTHFR și 34 mutații rare. Relevante pentru patologia cerebrovasculară sunt cele două polimorfisme – C677T și A1298C care scad activitatea MTHFR, crescând consecutiv nivelurile serice de homocisteină.[28, 29]

PAI-1 este un inhibitor de serin protează (face parte din familia serpinelor) și este codat de gena SERPINE1. Este principalul inhibitor al activatorilor de plasminogen serici. Modificarea cantitativă a acestei serpine în ser va determina hemoragii, în cazul excesului și tromboze în cazul deficitului. Având în vedere că lipidele reglează sinteza PAI-1, au fost raportate niveluri crescute la pacienții cu sindrom metabolic. [30, 31]

Factorul XIII este o componentă intrinsecă a cascadei coagulării cu rol de stabilizare a fibrinei. Deficitul de factor XIII are impact clinic și poate determina hemoragii potențial severe. [32, 33]

Partea specială expune scopul, obiectivele, metodele, rezultatele și concluziile studiului efectuat, care a vizat evaluarea complexă a particularităților pacientului cu tromboză venoasă cerebrală din România și impactul prezenței trombofiliilor ereditare în etiopatogenia acestei boli.

Capitolul 3 curpinde *fundamentarea studiului*. Prin prezentul studiu am urmărit evaluarea complexă a particularităților pacientului român care suferă un episod de tromboză venoasă cerebrală, atât din punct de vedere clinic cât și paraclinic cu scopul creionării unui profil al pacientului la risc. Accentul s-a pus pe evaluarea pacienților pentru evidențierea unor eventuale trombofilii ereditare care să crească riscul de apariție a unei tromboze venoase cerebrale.

Capitolul 4 a prezentat *ipoteza de lucru*. Prezentul studiu a avut scopul de a identifica caracteristicile clinice și paraclinice ale pacientului român care suferă o tromboză venoasă cerebrală. În plus, a avut scopul de a evidenția factorii care deosebesc pacienții de populația generală și de alte populații cu același diagnostic cu ținta finală de a creiona un profil clinico-biologic al pacientului cu risc de a dezvolta o tromboză la nivelul sistemului venos cerebral. Obiectivele principale ale studiului au fost : identificarea unui profil trombofilic predispozant pentru apariția unei tromboze venoase cerebrale și identificarea profilului pacientului din România cu tromboză venoasă cerebrală. Obiectivele secundare au cuprins identificarea celei

mai frecvente mutații genetice sau asocieri de mutații genetice în lotul analizat, identificarea factorilor de risc ai pacientului din România cu tromboză venoasă cerebrală și prevalența acestora, identificarea caracteristicilor clinice ale pacientului din România cu tromboză venoasă cerebrală, identificarea profilului de evoluție a pacientului din România cu tromboză venoasă cerebrală, identificarea de diferite subgrupuri clinice de pacienți cu tromboză venoasă cerebrală definite în funcție de: localizarea trombozei, simptomatologia la debut și extensia trombozei.

Capitolul 5 a prezentat *metodologia cercetării*. Am realizat un studiu observațional, prospectiv, comparativ, descriptiv al caracteristicilor clinice, imagistice, biologice și genetice ale pacienților la care stabilit diagnostic de tromboză venoasă cerebrală în perioada februarie 2014 – Mai 2017. Am alcătuit *două loturi de studiu*, lotul caz a inclus toți pacienții la care s-a stabilit diagnostic clinic și imagistic de tromboză venoasă cerebrală în Clinicile de Neurologie ale Spitalului Universitar de Urgență București, respectiv ale Spitalului Clinic Colentina în intervalul februarie 2014 – mai 2017, lotul control a inclus pacienți cu patologie neurologică, internați pe o secție de neurologie pentru un diagnostic diferit de orice patologie cerebro-vasculară acută în același interval de timp. Au fost incluși în **lotul caz** toți pacienții care au îndeplinit **toate** criteriile următoare : au abilitatea de a înțelege și de a semna formularul de consimțământ informat, înainte de realizarea oricăror proceduri de studiu, persoane adulte (vârsta ≥ 18 ani) de sex masculin sau de sex feminin, pacienți internați în Clinicile de Neurologie ale Spitalului Universitar de Urgență București/Spitalului Clinic Colentina pe toată durata sau pe durata parțială a tratamentului prescris de către medic, pacienți cu diagnostic certificat clinic și imagistic de tromboză venoasă cerebrală, pacienți cu abilitatea și disponibilitatea de a se conforma cerințelor studiului, pacienți ce acceptă în mod voluntar și în cunoștință de cauză să semneze consimțământul informat. În **lotul control** au fost incluși un număr egal de subiecți cu cel din lotul caz, similari ca vârstă și sex cu pacienții din lotul caz, internate pe o secție de neurologie pentru orice diagnostic cu excepția patologiei cerebro-vasculare acute. Screening-ul efectuat pentru trombofiliile ereditare a cuprins : determinarea nivelului de activitate al proteinei C (procentual), determinarea nivelului de activitate al proteinei S (procentual), determinarea nivelului de activitate al antitrombinei III (procentual), determinarea nivelului seric al homocisteinei (umol/L), determinarea prezenței/absenței mutației factorului V Leiden, determinarea prezenței/absenței mutației protrombinei (G20210A), determinarea prezenței/absenței mutației metilentetrahidrofolat

reductazei (MTHFR) A1298C, determinarea prezenței/absenței mutației metilentetrahidrofolat reductazei (MTHFR) C677T, determinarea prezenței/absenței mutației inhibitorului activatorului de plasminogen 1 (PAI-1) 4G/5G, determinarea prezenței/absenței mutației factorului XIII Val34Leu.

Înainte de efectuarea procedurilor de studiu, următoarele documente au fost evaluate și aprobate de către Comisia de Etică a Cercetării din cadrul Spitalului Clinic Colentina : Protocolul de Investigație “Trombozele venoase cerebrale – profilul genetic al pacientului la risc” și Consimțământul Informat pentru participarea la studiu. Comisia de Etică a Cercetării din cadrul Spitalului Clinic Colentina a avizat favorabil proiectul. De asemenea, aceleași documente au fost evaluate și de către Comitetul Local de Etică al Spitalului Universitar de Urgență București, care a aprobat desfășurarea proiectului în unanimitate de voturi prin avizul 7141/18.02.2014.

Analiza statistică a fost realizată în programul SPSS Statistics for Windows (v22.0, IBM Corp, Armonk, New York, SUA), cu nivel de semnificație statistică stabilit la $p < 0.05$.

Capitolul 6 cuprinde rezultatele prezentului studiu. Au fost prezentate întâi caracteristicile și particularitățile lotului caz. În lotul caz au fost incluși 24 pacienți, 12 bărbați și 12 femei. Tabelul 6 ilustrează caracterizarea pacienților cu tromboză venoasă cerebrală din lotul caz.

Tabel 1 Caracterizarea lotului caz

Sex, n (%)	12 femei (50 %)
	12 bărbați (50 %)
Vârsta, n (%)	45.5±15.73 (21, 80)
Mediul de viață, n (%)	19 mediul urban (79.2 %)
	5 mediul rural (20.8 %)
Comorbidități, n (%)	18 (75 %)
Comorbidități neurologice, n (%)	9 (37.5 %)
Comorbidități cardiologice, n (%)	10 (41.7 %)
Comorbidități renale, n (%)	2 (8.3 %)
Infecții în antecedente, n (%)	7 (29.2 %)
Factori de risc, n (%)	fumători 7 (29.2 %)
	consum anticoncepționale orale 1 (8.3 %)
	lăuze 2 (16.7 %)
Cefalee la debut, n(%)	16 (66.7 %)
Crize convulsive la debut, n (%)	4 (16.7 %)
Deces, n (%)	3 (12.5 %)
Recurență a trombozei venoase, n (%)	1 (4.2 %)

Lotul caz a fost alcătuit din 24 pacienți, 12 femei (50 %) și 12 bărbați. Această distribuție egală a pacienților din punct de vedere al sexului reprezintă o particularitate date fiind informațiile raportate în literatură, unde populația feminină este adesea de 3 ori mai frecvent implicată decât cea masculină.

Valorile D-dimerilor : Majoritatea pacienților cu TVC din prezentul studiu (72.7 %, 8/11) au prezentat valori ale D-dimerilor peste limita superioară a normalului, valori similare cu cele obținute în alte studii.

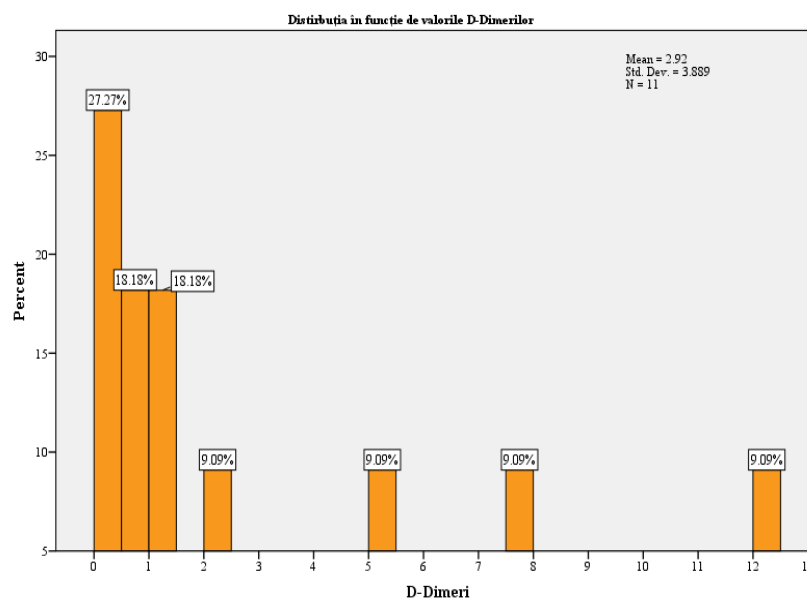


Figura 1 Distribuția pacienților în funcție de valorile D-Dimerilor

Localizarea trombozei : Din cei 24 pacienți incluși în prezentul studiu, localizarea radiologică a trombozei nu a fost disponibilă pentru 6 pacienți, iar restul de 18 au prezentat tromboză venoasă cerebrală la nivelul următoarelor localizări în ordinea frecvenței: sinusul transvers (33 %), sinusul sigmoid (29 %), sinusul sagital superior (25 %), vena jugulară internă (17 %), sinusul cavernos (12 %), sinusul drept (8 %) (Tabel 23).

Tabel 2 Distribuția pacienților în funcție de localizarea trombozei

Localizarea trombozei	Frecvență	Procent
Sinus Transvers	8	33.3%
Sinus Sigmoid	7	29.2%
Sinus Sagital Superior	6	25.0%
Vena jugulară internă	4	16.7%
Sinus Cavernos Superior	3	12.5%
Sinus Drept	2	8.3%

Durata de internare: În ceea ce privește durata medie de internare a pacienților din prezentul studiu, aceasta a fost de 16 ± 11 zile. O perioadă superpozabilă cu cea obținută de pacienții din studiul ISCVT. Majoritatea pacienților (83.3 %) din lotul de

studiu au prezentat evoluție favorabilă, cu deficite reziduale minime, de tip cefalee sau parestezii, sau absente.

Testarea genetică : Pacienții din cele două loturi de studiu au fost testați pentru determinarea nivelului de activitate al proteinei C (procentual), determinarea nivelului de activitate al proteinei S (procentual), determinarea nivelului de activitate al antitrombinei III (procentual), determinarea nivelului seric al homocisteinei (umol/L), determinarea prezenței/absenței mutației factorului V Leiden, determinarea prezenței/absenței mutației protrombinei (G20210A), determinarea prezenței/absenței mutației metilentetrahidrofolat reductazei (MTHFR) A1298C, determinarea prezenței/absenței mutației metilentetrahidrofolat reductazei (MTHFR) C677T, determinarea prezenței/absenței mutației inhibitorului activatorului de plasminogen 1 (PAI-1) 4G/5G, determinarea prezenței/absenței mutației factorului XIII Val34Leu.

Deficitul de Proteină C : Peste un sfert din pacienții incluși în lotul caz din prezentul studiu (29 %) au avut valori sugestive pentru deficit de proteină C versus 4 % din lotul control. La analiza calitativă a valorilor proteinei C s-a evidențiat o distribuție de 7:1 a pacienților cu deficit de proteina C din lotul caz față de lotul control. De asemenea s-a evidențiat o asociere între prezența deficitului de proteină C și apartenența la lotul caz semnificativă statistic ($p = 0.034$). Aceste cifre comparativ cu cele disponibile în literatură sugerează o prevalență mai înaltă a deficitului de proteină C în populația studiată, în mod special la pacienții cu tromboză venoasă cerebrală dar și la lotul control. [34-37]

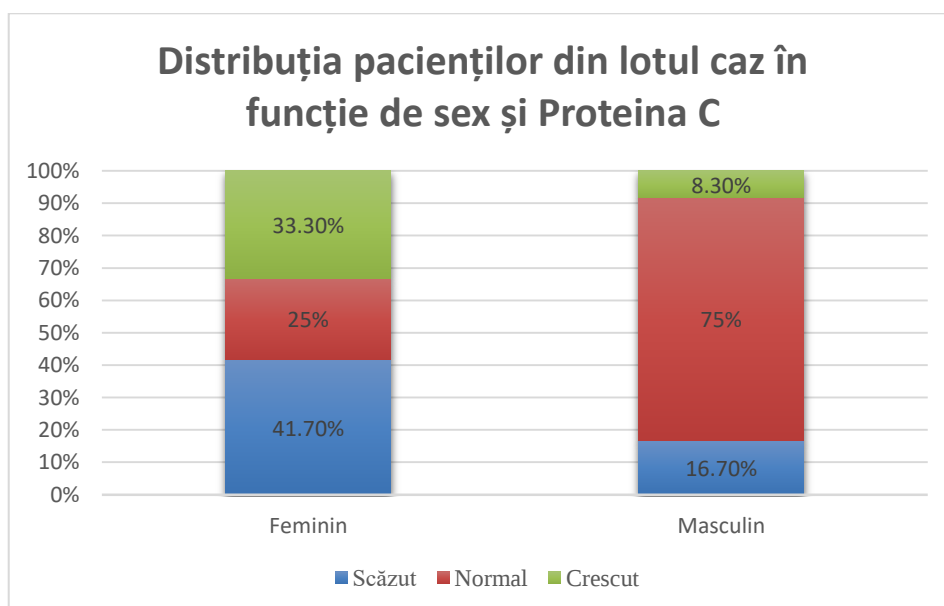


Figura 2 Distribuția pacienților din lotul caz în funcție de sex și de analiza calitativă a proteinei C

Proteina S: În populația studiată, pacienții din lotul caz au prezentat în medie valori mai mici comparativ cu cei din lotul control. În total 37 % din lotul caz și 20 % din lotul control au prezentat valori sub limita de 60 %. În lotul caz pacientele de sex feminin cu deficit de proteină S au fost de două ori mai multe comparativ cu cele care au prezentat valori normale. În ceea ce privește lotul control valorile sunt semnificativ mai mari comparativ cu datele estimate din literatură pentru populația generală, în care prevalența deficitului de proteină S este aproximativ 0.13 %.

Antitrombina III : Lotul caz din prezentul studiu a identificat 3 pacienți (12.5 %) cu valori sugestive pentru deficit de antitrombină III. Paradoxal, în lotul control s-au identificat de 2 ori mai mulți indivizi (25 %) cu valori sub limita inferioară de referință a laboratorului.

Homocisteina : Valorile obținute la cele două loturi de studiu au fost în medie peste valoarea superioară de referință oferită de laborator. În total 68.2 % din lotul caz și 70 % din lotul control au prezentat hiperhomocisteinemie definită ca orice valoare peste limita de 10 $\mu\text{mol/L}$. Proporția de pacienți cu valori peste limita superioară a normalului a fost similar distribuită între cele două grupuri, însă 18 % din pacienții din lotul caz au evidențiat valori foarte mari (peste 20 $\mu\text{mol/L}$).

Mutația factorului V Leiden : A fost identificată în studiul prezent numai la pacienții cu tromboză venoasă cerebrală (12.5 %) și a fost în proporție de 100 % de tip heterozigot. Identificarea mutației factorului V Leiden exclusiv la pacienții cu tromboză venoasă cerebrală a atins semnificație statistică ($p = 0.03$). Datele din literatură referitoare la mutația factorului V Leiden sugerează că este printre cele mai prevalente defecte la pacienții cu tromboembolism venos, fiind identificată până la un sfert (10-25 %) din pacienții cu tromboză venoasă cerebrală, iar purtătorii având un risc cuprins între 3.3 și 7.8 ori mai mare pentru evenimente trombotice cu localizare venoasă.

Mutația protrombinei (G20210A): Testarea pentru prezența mutației factorului II de tip G20210A a evidențiat în lotul caz 8.3 % din pacienți (2/24) cu această mutație, din

care 100 % au fost de tip heterozigot și 4.2 % din pacienți în lotul control (1/24). Prevalența acestei mutații în populația generală este de aproximativ 3 %.

Metilentetrahidrofolat reductaza (MTHFR) A1298C: Această mutație a fost evidențiată la 45.8 % (22/48) din pacienții din prezentul studiu și a fost mai frecvent identificată la pacienții din lotul control. Prevalența mutației MTHFR A1298C a fost de 42 % în lotul caz și 50 % în lotul control. Nu au fost diferențe semnificative statistic între cele două loturi.

Metilentetrahidrofolat reductaza (MTHFR) C677T: Trei sferturi (75 %) din pacienții din lotul caz și 50 % din lotul control sunt purtători ai mutației MTHFR C677T. Din aceștia, 12.5 % din lotul caz și 8.3 % din lotul control prezintă mutație de tip homozigot. Aceste valori au o distribuție mai puțin uniformă comparativ cu mutația MTHFR A1298C, însă similar acesteia ar putea să justifice valorile ridicate obținute la testarea nivelurilor serice ale homocisteinei.

Inhibitorul activatorului de plasminogen (PAI-1): Mutația inhibitorului activatorului de plasminogen (PAI-1) a fost prezentă la 70 % din pacienții incluși în prezentul studiu. Distribuția mutației PAI-1 a fost relativ uniformă între cele două loturi cu o ușoară predominanță în lotul control (65 % din pacienții din lotul caz și 74 % din lotul control) similar cu date obținute anterior disponibile în literatura de specialitate.

1.1.1 Inhibitorul activatorului de plasminogen (PAI-1)

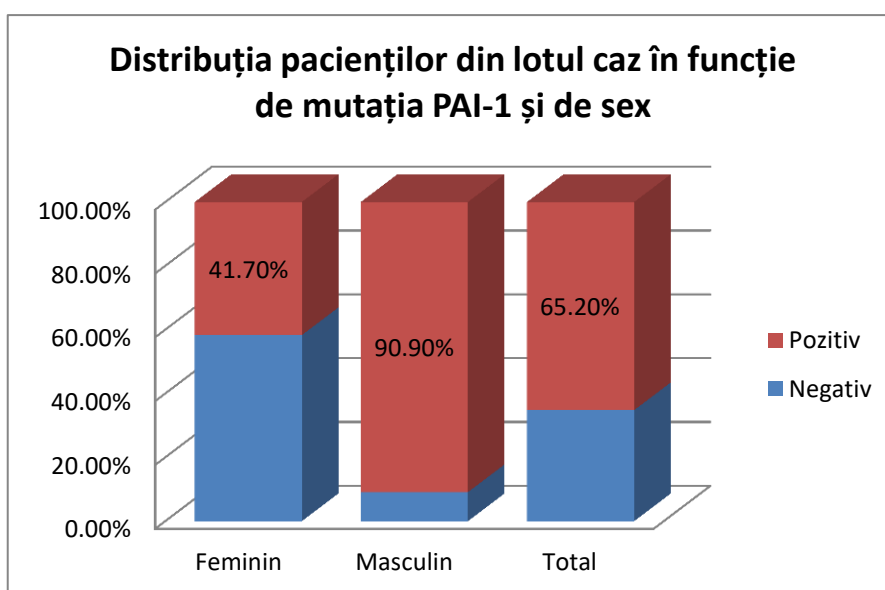


Figura 3 Distribuția pacienților din lotul caz în funcție de mutația PAI-1 și de sex

Un aspect interesant în ceea ce privește analiza pacienților din lotul caz a fost identificat la evaluarea distribuției mutației pe sexe, unde s-a descoperit că 91 % din pacienții de sex masculin sunt purtători, asociere care a atins semnificație statistică ($p=0.013$, testul $Z=-2.47$). La calculul cotelor s-a găsit că sexul masculin are șansă de 14 ori mai mare de a avea mutație a PAI-1 (IC 95% 1.329 – 147.435).

Mutația factorului XIII: Mutația factorului XIII a fost evidențiată la 40 % din pacienții din prezentul studiu, cu distribuție uniformă printre pacienții din cele două loturi de analizat, cu o ușoară predominanță evidențiată la pacienții din lotul caz (43.5 %) comparativ cu cei din lotul control (36.4 %).

Trombofilii severe : Există anumite tipuri de trombofilii cu risc mare de evenimente trombotice pe care autorii din literatura de specialitate le-au numit trombofilii severe. Aceste mutații sunt : mutația homozigotă a protrombinei, mutația homozigotă a factorului V Leiden, deficitul de proteină C, deficitul de proteină S și deficitul antitrombinei III. Prevalența acestor mutații a fost calculată și la pacienții din prezentul studiu. Din pacienții cu tromboză venoasă cerebrală incluși în studiu, 58.3 % prezintă o modificare incadrabilă ca fiind trombofilie severă. Surprinzător, un rezultat similar a fost obținut și la pacienții din lotul control (45.8 %) ceea ce poate sugera o predispoziție populațională pentru evenimente trombotice din cauza prevalenței mai înalte a acestor trombofilii.

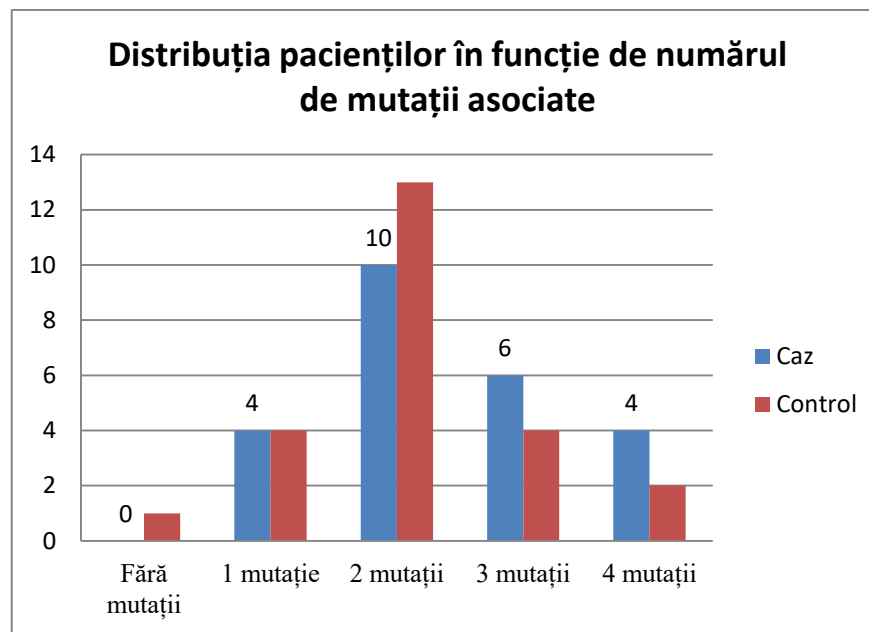
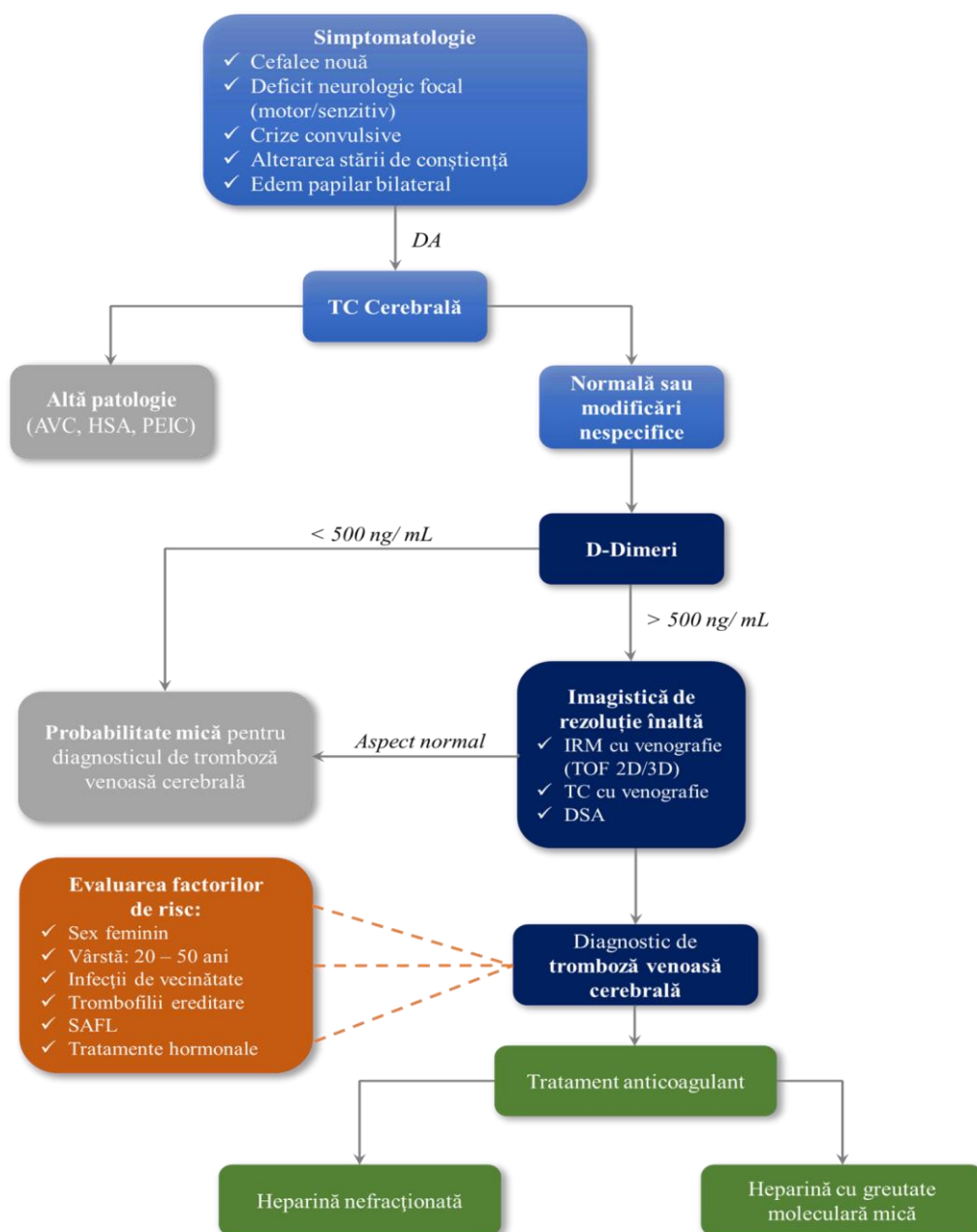


Figura 4 Distribuția pacienților în funcție de numărul de mutații asociate

Toți pacienții incluși în lotul caz au prezentat cel puțin o formă de mutație genetică din bateria de teste efectuate în cadrul studiului. În lotul control, la un singur pacient nu s-a identificat nicio mutație genetică.

Pe baza datelor studiate și prezentate în lucrarea de față s-a elaborat un algoritm de diagnostic pentru trombozele venoase cerebrale.

Algoritm diagnostic pentru tromboza venoasă cerebrală



Legendă : TC – tomografie computerizată, IRM – imagistică prin rezonanță magnetică, TOF – time of flight, DSA – angiografie cu substrație digitală, AVC – accident vascular cerebral, SAFL – sindrom antifosfolipidic

Figura 5 Algoritm diagnostic pentru tromboza venoasă cerebrală

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

1.1.2 Caracterizarea pacientului din România cu tromboză venoasă cerebrală

1. Pacienții cu tromboză venoasă cerebrală din România sunt egal distribuiți din punct de vedere al sexului.
2. Mediul de viață, comorbiditățile asociate, fumatul, traumatismul cranio-cerebral anterior, neoplaziile anterioare sau concomitente, lăuzia și consumul de anticonceptionale nu se asociază semnificativ statistic cu apariția trombozei venoase cerebrale.
3. Cel mai frecvent simptom raportat de pacienți la debutul trombozei venoase cerebrale este cefaleea.
4. Durata medie de internare a pacientului cu tromboză venoasă cerebrală a fost de 16 zile.
5. Din punct de vedere al statusului biologic la internare nu au fost identificate particularități notabile ale pacientului cu tromboză venoasă cerebrală.
6. Majoritatea pacienților cu tromboză venoasă cerebrală au avut valori ale D-dimerilor peste limita superioară a normalului.
7. Sinusul transvers a fost sinusul cu cea mai mare frecvență de afectare la lotul analizat (33 %), urmat de sinusul sigmoid (29.2 %)
8. În lotul analizat, tromboza cu localizare unică (50 %) a fost cel mai frecvent raportată, urmată de tromboza cu localizare dublă (39 %)
9. În lotul analizat evoluția pacienților a fost majoritar favorabilă, cu puține evenimente adverse (4.2 % recurența trombozei și 12.5 % rată de deces).

1.1.3 Profilul genetic al pacientului cu tromboză venoasă cerebrală

1. Cea mai prevalentă mutație la pacienții cu tromboză venoasă cerebrală a fost MTHFR C677T (75 %).
2. Prezența deficitului de proteină C s-a asociat semnificativ statistic cu apartenența la lotul de pacienți cu tromboză venoasă cerebrală și este factor de risc pentru apariția acestei patologii ($p = 0.034$).
3. Valorile normale ale proteinei C au fost de două ori mai frecvente la sexul masculin comparativ cu sexul feminin ($p = 0.007$, $z\text{-test} = -2.44$).

4. Prezența deficitului de proteină S nu s-a asociat semnificativ statistic cu apartenența la lotul de pacienți cu tromboză venoasă cerebrală ($p=0.12$) și nu este considerat factor de risc în lotul analizat.
5. Prezența deficitului de antitrombină III nu s-a asociat semnificativ statistic cu apartenența la lotul de pacienți cu tromboză venoasă cerebrală ($p=0.53$) și nu este considerat factor de risc în lotul analizat.
6. Valorile homocisteinei au fost susținut crescute în lotul caz, însă asocierea cu apartenența la acesta nu a atins semnificație statistică ($p=0.92$).
7. Prezența mutației factorului V Leiden s-a asociat semnificativ statistic cu apartenența la lotul de pacienți cu tromboză venoasă cerebrală și este considerată factor de risc pentru apariția acestei patologii (**$p=0.03$**)
8. Prezența mutației protrombinei (G20210A) nu s-a asociat semnificativ statistic cu apartenența la lotul de pacienți cu tromboză venoasă cerebrală ($p=0.54$) și nu este considerată factor de risc în lotul analizat.
9. Prezența mutației MTHFR A1298C nu s-a asociat semnificativ statistic cu apartenența la lotul de pacienți cu tromboză venoasă cerebrală ($p=0.56$) și nu este considerată factor de risc în lotul analizat.
10. Prezența mutației MTHFR C677T nu s-a asociat semnificativ statistic cu apartenența la lotul de pacienți cu tromboză venoasă cerebrală ($p=0.74$) și nu este considerată factor de risc în lotul analizat.
11. Prezența mutației PAI-1 nu s-a asociat semnificativ statistic cu apartenența la lotul de pacienți cu tromboză venoasă cerebrală ($p=0.52$) și nu este considerată factor de risc în lotul analizat.
12. Mutația PAI-1 a fost semnificativ statistic mai frecventă la pacienții cu tromboză venoasă cerebrală de sex masculin (**$p= 0.013$**).
13. Prezența mutației factorului XIII nu s-a asociat semnificativ statistic cu apartenența la lotul de pacienți cu tromboză venoasă cerebrală ($p=0.62$) și nu este considerată factor de risc în lotul analizat.
14. Mutația factorului XIII a fost semnificativ statistic mai frecventă în lotul de pacienți cu tromboză venoasă cerebrală, fără antecedente de evenimente cardiovasculare (**$p = 0.03$**).
15. Toți pacienții incluși în lotul caz au prezentat cel puțin o formă de mutație genetică din bateria de teste efectuate în cadrul studiului.

16. Peste jumătate din pacienții cu tromboză venoasă cerebrală incluși în studiu (58.3 %) prezintă o modificare incadrabilă ca fiind trombofilie severă.

INDEX TABELE

Tabel 1 Caracterizarea lotului caz.....	9
Tabel 2 Distribuția pacienților în funcție de localizarea trombozei.....	10

INDEX FIGURI

Figura 1 Distribuția pacienților în funcție de valorile D-Dimerilor.....	10
Figura 2 Distribuția pacienților din lotul caz în funcție de sex și de analiza calitativă a proteinei C.....	11
Figura 3 Distribuția pacienților din lotul caz în funcție de mutația PAI-1 și de sex.....	13
Figura 4 Distribuția pacienților în funcție de numărul de mutații asociate.....	14
Figura 5 Algoritm diagnostic pentru tromboza venoasă cerebrală.....	15

Lista lucrărilor științifice publicate

Articole publicate în reviste de specialitate :

1. Hereditary thrombophilias and their role in the aetiology of cerebral venous thrombosis – **I. Cociasu**, E.I. Davidescu, O.A. Bajenaru; Romanian Journal of Neurology, Vol. XVI, 2nd issue, 2017

LINK : https://view.publitas.com/amph/rjn_2017_2_art-05/page/1

2. Anticoagulation complications in a patient with prior cerebral venous thrombosis - **I. Cociasu**, I. Davidescu, I. Buraga, B.O. Popescu - Romanian Journal of Neurology, Vol. XIV, no.2, 2015

LINK : <http://rjn.com.ro/anticoagulation-complications-in-a-patient-with-prior-cerebral-venous-thrombosis/>

Lucrări prezentate la manifestări științifice :

3. Hereditary thrombophilias in a cohort of patients with cerebral venous thrombosis – **I. Cociasu**, E.I. Davidescu, O.A. Bajenaru; prezentare poster, Congresul Universității de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București, mai 2017
4. Cerebral venous thrombosis in an HIV infected patient - **I. Cociasu**, M.C. Nechifor, B. Nitu, B.O. Popescu, O. Bajenaru – prezentare poster, Congresul Societății de Neurologie din România, mai 2015

BIBLIOGRAFIE selecționată

1. Jellinger K. Handbook of Cerebral Venous Thrombosis. European Journal of Neurology. 2009;16(2):e38-e.
2. Ferro JM, Canhao P, Stam J, Boussier MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke. 2004;35(3):664-70.
3. Young A. Paul YHP. Aportul sanguin al sistemului nervos central: accidentul vascular. Gheorghe CP, editor: Editura Medicala Callisto; 2000.
4. Bogousslavsky J, Fisher M. Textbook of neurology: Butterworth-Heinemann Medical; 1998.
5. Towbin A. The syndrome of latent cerebral venous thrombosis: its frequency and relation to age and congestive heart failure. Stroke. 1973;4(3):419-30.
6. Ferro JM, Canhao P, Aguiar de Sousa D. Cerebral venous thrombosis. Presse medicale (Paris, France : 1983). 2016;45(12 Pt 2):e429-e50.
7. Ferro JM, Correia M, Pontes C, Baptista MV, Pita F. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in Portugal: 1980-1998. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland). 2001;11(3):177-82.
8. Devasagayam S, Wyatt B, Leyden J, Kleinig T. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Incidence Is Higher Than Previously Thought: A Retrospective Population-Based Study. Stroke. 2016;47(9):2180-2.
9. Tatlisumak T, Jood K, Putaala J. Cerebral Venous Thrombosis. Epidemiology in Change. 2016;47(9):2169-70.
10. Iorio A, Barnes C, Vedovati MC, Favaloro EJ. Thrombophilia and cerebral vein thrombosis. Handbook on Cerebral Venous Thrombosis. 23: Karger Publishers; 2008. p. 55-76.
11. Paciaroni M, Palmerini F, Bogousslavsky J. Clinical presentations of cerebral vein and sinus thrombosis. Handbook on Cerebral Venous Thrombosis. 23: Karger Publishers; 2008. p. 77-88.
12. Boussier M-G, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. The Lancet Neurology. 2007;6(2):162-70.
13. Linn J, Pfefferkorn T, Ivanicova K, Müller-Schunk S, Hartz S, Wiesmann M, et al. Noncontrast CT in deep cerebral venous thrombosis and sinus thrombosis: comparison of its diagnostic value for both entities. American journal of neuroradiology. 2009;30(4):728-35.
14. Boussier M-G. Cerebral venous thrombosis: diagnosis and management. Journal of neurology. 2000;247(4):252-8.

15. Benamer H, Bone I. Cerebral venous thrombosis: anticoagulants or thrombolytic therapy? : BMJ Publishing Group Ltd; 2000.
16. Lewis M. Cerebral venous thrombosis: nothing, heparin, or local thrombolysis? *Stroke*. 1999;30(8):1729-.
17. De Bruijn S, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke*. 1999;30(3):484-8.
18. Diaz J, Schiffman J, Urban E, Maccario M. Superior sagittal sinus thrombosis and pulmonary embolism: a syndrome rediscovered. *Acta neurologica Scandinavica*. 1992;86(4):390-6.
19. Einhaupl K, Stam J, Boussier MG, De Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol*. 2010;17(10):1229-35.
20. Canhão P, Cortesão A, Cabral M, Ferro JM, Stam J, Boussier M-G, et al. Are steroids useful to treat cerebral venous thrombosis? *Stroke*. 2008;39(1):105-10.
21. Coutinho JM, Stam J. How to treat cerebral venous and sinus thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(5):877-83.
22. Ropper AH, Adams RD, Victor M, Samuels MA, Ropper AH. Adams and Victor's principles of neurology. 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2009. x, 1572 p. p.
23. Bajenaru O. Ghiduri de diagnostic si tratament in neurologie. Bucuresti: Editura Medicala Almatea. 2010.
24. Tait R, Walker ID, Perry D, Islam S, Daly M, McCall F, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *British journal of haematology*. 1994;87(1):106-12.
25. Limperger V, Franke A, Kenet G, Holzhauer S, Picard V, Junker R, et al. Clinical and laboratory characteristics of paediatric and adolescent index cases with venous thromboembolism and antithrombin deficiency. *Thrombosis and haemostasis*. 2014;112(3):478-85.
26. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *BLOOD-NEW YORK-*. 1996;87:3531-44.
27. Meeks SL, Abshire TC. Abnormalities of prothrombin: a review of the pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2008;14(6):1159-63.
28. Kumar J, Das SK, Sharma P, Karthikeyan G, Ramakrishnan L, Sengupta S. Homocysteine levels are associated with MTHFR A1298C polymorphism in Indian population. *Journal of human genetics*. 2005;50(12):655-63.
29. Pantuso T. Mthfr Clinical Considerations: A Review. *Integrative Medicine Alert*. 2014;17(9):101-6.
30. Dellas C, Loskutoff DJ. Historical analysis of PAI-1 from its discovery to its potential role in cell motility and disease. *Thromb Haemost*. 2005;93(4):631-40.

31. Francis CW. Plasminogen activator inhibitor-1 levels and polymorphisms. Archives of pathology & laboratory medicine. 2002;126(11):1401-4.
32. Elbaz A, Poirier O, Canaple S, Chédru F, Cambien F, Amarenco P. The association between the Val34Leu polymorphism in the factor XIII gene and brain infarction. Blood. 2000;95(2):586-91.
33. Balogh I, Szôke G, Kárpáti L, Wartiovaara U, Katona É, Komáromi I, et al. Val34Leu polymorphism of plasma factor XIII: biochemistry and epidemiology in familial thrombophilia. Blood. 2000;96(7):2479-86.
34. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. New England Journal of Medicine. 1998;338(25):1793-7.
35. Bombeli T, Basic A, Fehr J. Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous systems. American journal of hematology. 2002;70(2):126-32.
36. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). Thrombosis and haemostasis. 1997;77(3):444-51.
37. Silvis SM, de Sousa DA, Ferro JM, Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. Nat Rev Neurol. 2017;13(9):555-65.