

# MALADIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE DU TUBE DIGESTIF ET THROMBOSE VASCULAIRE : A PARTIR DE SEPT CAS PEDIATRIQUES

## INFLAMMATORY DISEASE OF CHRONIC GASTROINTESTINAL AND VASCULAR THROMBOSIS: FROM SEVEN PEDIATRIC CASE

L. Gargouri<sup>1,5</sup>, L.Chtourou<sup>2,5</sup>, B.Kammoun<sup>3,5</sup>, N.Kolsi<sup>1,5</sup>, N.Tahri<sup>2,5</sup>, Z.Boudawara<sup>3,5</sup>, J. Viala<sup>4</sup>, L.Mnif<sup>2,5</sup>, A.Mahfoudh<sup>1,5</sup>

1: Service de pédiatrie, urgence et réanimation pédiatriques, CHU Hédi Chaker. Sfax, Tunisie

2: Service de Gastro-entérologie, CHU Hédi Chaker. Sfax, Tunisie

3 : Service de Neuro-chirurgie, CHU Habibi Bourguiba. Sfax, Tunisie

4 : Service de gastroentérologie, pneumologie, mucoviscidose et nutrition pédiatrique, hôpital Robert-Debré, Paris, France

5: Faculté de médecine, Université de Sfax, Tunisie.

### RESUME

Les accidents thromboemboliques sont des complications sévères des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Le but de ce travail était d'analyser les circonstances de survenue des thromboses vasculaires chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin tout en essayant de déterminer certains facteurs de risque et de détailler les différentes modalités de leur prise en charge.

Patients et méthodes : Etude rétrospective allant de 1981 à 2014 de tous les cas de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin compliqués de thromboses vasculaires.

Résultats : Sept cas pédiatriques de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin âgés de 3 à 18 ans ont été compliqués de thromboses vasculaires (5cas de maladie de Crohn, 1cas de RCH et 1cas de colite inclassée) survenant au cours d'une décompensation (5 cas), d'une phase quiescente (1 cas) ou dans les suites opératoires d'une colectomie (1 cas). Il s'agit d'une thrombose porte (4 cas), iléofémorale (2 cas), aortique (1 cas), de la veine rénale (1 cas) et de la veine splénique (1cas). La recherche des facteurs prothrombotiques a révélé la présence dans un cas d'un syndrome des antiphospholipides et dans un autre cas d'une mutation hétérozygote du gène du facteur V et d'une mutation hétérozygote du gène de la méthylène-tétrahydrofolate réductase. Ces patients ont été traités avec succès avec l'héparinothérapie intraveineuse (3cas) ou l'héparine de bas poids moléculaire (4 cas).

Conclusion : Le pronostic des thromboses vasculaires des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin reste grevé d'une morbidité et d'une mortalité importante.

**MOTS CLES** : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, colite in classée, thrombose vasculaire, enfant

### ABSTRACT

Thromboembolic events are severe complications of inflammatory bowel disease (IBD).

The aim of the study was to analysis circumstances of occurrence of vascular thrombosis in IBD and treatment modalities.

Patients and methods: retrospective study from 1981 to 2014 concerning all patients IBD with tromboembolic events.

Results: seven cases aged 3 to 18 years were included (5 cases with Crohn disease, 1 case with ulcerative colitis and 1 case with indeterminate colitis).

The thrombosis occurred during the active phase of the disease (5 cases), apparent remission (1 case) or after colectomy (1 case). There's thrombosis in portal vein (4cases), ileo-femoral vein (2 cases), renal vein (1 case) aorta (1case) or splenic vein (1 case).

The screening of prothrombotic factors revealed antiphospholipid antibodies in one case and heterozygous for factor V Leiden and for methylenetetrahydrofolate reductase in another case.

The treatment was successful with unfractionated heparin (3 cases) or low-molecular-weight heparin (4 cases).

Conclusion: prognosis of thromboembolic events in IBD is marked by an important morbidity and mortality.

**KEY WORDS**: Crohn disease; ulcerative colitis; indeterminate colitis; vascular thrombosis; child

**ملخص**

أحداث الانصمام الخثاري هي المضاعفات الخطيرة لمرض التهاب الأمعاء المزمن. هدف هذه الدراسة تحليل أسباب وقوع تخثر الأوعية الدموية عند المرضى الذين يعانون من مرض التهاب الأمعاء المزمن مع محاولة تحديد عوامل الخطر وتفصيل طرق الإحاطة بها.

المرضى والطرق: دراسة استيعادية من 1981 إلى 2014 جمعت حالات الأمراض الالتهابية المزمنة للأمعاء المعقدة بإنسداد الأوعية الدموية.

النتائج : سبع حالات من أمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة للأطفال أعمارهم بين 3 إلى 18 سنة وقد تعقدت من تخثر الأوعية الدموية (مرض كرون في 5 حالات، 1 حالة من إتهاب تقرحي للقولون و1 حالة التهاب القولون لا يمكن تصنيفها). و شملت حالات الإنسداد عديد الأوعية البوابة ، الوريد الكلوي، وريد الطحال،... كشفت تحاليل عوامل التخثر وجود حالة متلازمة التحاليل وفي حالة أخرى من تحور متخالف في جين العامل الخامس وتحور متخالف في الجين من اختزال الميثيلين رباعي هيدروفولات. وعولج هؤلاء المرضى بنجاح مع الهيبارين عن طريق الوريد (3 حالات) أو الهيبارين منخفضة الوزن الجزيئي (4 حالات).

الخلاصة: تشخيص تخثر الأوعية الدموية في المرضى الذين يعانون من مرض التهاب الأمعاء المزمن لا تزال مثقلة بمعدلات عالية للمراضة والوفيات.

**الكلمات المفاتيح :** مرض كرون والتهاب القولون التقرحي، التهاب القولون بدون تصنيف، تخثر الأوعية الدموية، طفل

## 1/ INTRODUCTION

Les complications thromboemboliques des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont rares [1]. Elles s'observent habituellement lors d'une poussée de la maladie [2]. Les thromboses vasculaires (TV) sont plus souvent veineuses qu'artérielles dominées par les thromboses des veines profondes des membres inférieures, veines portes et les veines cérébrales [3,4]. Leur pathogénie est probablement multifactorielle. L'existence d'un état d'hypercoagulabilité est la principale hypothèse liée à l'interaction entre les cytokines médiatrices de l'inflammation chronique et la cascade de coagulation [2].

La survenue de thromboembolies représente une cause importante de morbidité et de mortalité chez ces patients d'où l'intérêt d'instituer un traitement prophylactique dans certaines situations [5-8].

Nous rapportons 7 cas pédiatriques de MICI dont 5 cas de maladie de Crohn (MC), 1 cas de rectocolite hémorragique (RCH) et 1 cas de colite inclassée compliqués de thromboses vasculaires. Dans un seul cas, une thrombophilie constitutionnelle hétérozygote a été observée.

## 2/ PATIENTS ET METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective se basant sur les données des dossiers de tous les enfants atteints de MICI ayant développés une TV au cours de leur évolution hospitalisés dans 2 centres : le service de gastroentérologie, pneumologie, mucoviscidose et nutrition pédiatrique à l'hôpital Robert Debré à Paris et le service de pédiatrie, urgences et réanimation pédiatriques du centre hospitalo-universitaire Hédi Chaker de Sfax colligés entre janvier 1981 et décembre 2014. Nous avons recueilli les données suivantes pour chaque patient : l'âge, le sexe, le délai entre le diagnostic de MICI et la survenue de TV, la topographie de la TV, les circonstances de découverte de la TV, les explorations paracliniques réalisées. Nous avons analysé les facteurs de risques de TV, l'impact du score d'activité de la MICI sur la survenue de TV et le traitement anticoagulant. Le score d'activité de la maladie de Crohn utilisé chez l'enfant est le Pediatric Crohn's Disease Activity index (PCDAI). Une poussée modérée est définie par un PCDAI entre 30 et 50. La poussée est dite sévère quant le PCDAI est supérieur à 50.

## 3/ RESULTATS

Durant la période d'étude nous avons colligés sept

cas de MICI compliqués d'une TV (tableau I). Il s'agit de 5 garçons et 2 filles. L'âge moyen est de 14 ans avec des âges extrêmes allant de 3 à 18 ans. L'âge moyen de diagnostic de MICI est de 11 ans avec des extrêmes allant de 2 à 16 ans. La MICI était quiescente dans 1 cas et active dans 6 cas avec un score d'activité (PCDAI) moyen à 60. Les lésions endoscopiques étaient étendue pancolique dans 6 cas et limité au recto-sigmoïde dans 1 cas. Concernant la topographie, le tronc porte ou branches portales étaient atteints dans 4 cas, la veine splénique dans 2 cas, la veine iléo-fémorale dans 2 cas, la veine rénale dans 1 cas et l'aorte dans 1 cas.

Le diagnostic positif était orienté par l'apparition d'un œdème unilatéral au niveau du membre inférieur dans 2 cas et une ascite dans 1 cas. Dans 3 cas, la TV était diagnostiquée lors de l'examen scannographique abdominal fait devant une poussée sévère (figure n° 1, 2 et 3). Chez le patient asymptomatique atteint d'une RCH, une échographie abdominale faite de façon systématique avant l'injection d'infliximab a découvert une thrombose partielle de la bifurcation de la branche portale droite (figure n°4).

La recherche des facteurs prothrombotiques héréditaires a révélé la présence dans un cas d'une mutation hétérozygote du gène du facteur V et d'une mutation hétérozygote du gène de la méthylène-tétrahydrofolate réductase (observation n°1).

Dans un autre cas (observation n°6), un syndrome des antiphospholipides a été mis en évidence avec la positivité des anticorps anti-cardiolipine (IgG) à 21 U/ml (taux normal < 15) et des anticorps anti-β2 glycoprotéine 1 (IgG) à 28 U/ml (taux normal < 6). La présence de ces auto-anticorps était transitoire avec leur négativation au bout de 2 mois.

Une thrombose iléo-fémorale gauche (figure n°5) est survenue au 20<sup>ème</sup> jour post-opératoire dans l'observation n°5 suite à une colectomie subtotalaire avec mise en iléostomie (suite à un échappement au traitement médical) et une mise en place d'un cathéter veineux fémoral pour nutrition parentérale. Le traitement s'est basé sur l'héparinothérapie intraveineuse (3cas) ou l'héparine de bas poids moléculaire (4 cas) avec un relais par les AVK dans 5 cas. La durée totale du traitement anticoagulant est de 4 mois et demi.

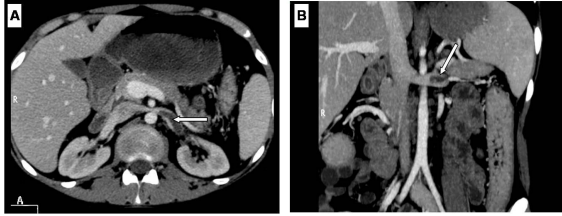
L'évolution a été marquée par une reperméabilisation vasculaire chez tous les patients objectivée par une echo-doppler dans 5 cas et un scanner abdominal dans 2 cas au bout d'un délai moyen de 3 mois du début de la TV.

**Tableau 1: Résumé des caractéristiques des patients**

	<i>Observation</i>	<i>Observation</i>	<i>Observation</i>	<i>Observation</i>	<i>Observation</i>	<i>Observation</i>	<i>Observation</i>
	<i>n°1</i>	<i>n°2</i>	<i>n°3</i>	<i>n°4</i>	<i>n°5</i>	<i>n°6</i>	<i>N°7</i>
<i>Diagnostic</i>	MC	MC	MC	RCH	MC	Colite inclassée	MC
Age au diagnostic	16 ans	12 ans	13 ans	14 ans	12,5 ans	2 ans	8 ans
Age de survenue de la TV	16,5 ans	12,5 ans	17 ans	18 ans	13 ans	3 ans	17 ans
Localisation de la MICI	Iléopancolique Gastrique	pancolique Gastrique	Iléopancolique	rectosigmoïde	pancolique	pancolique	pancolique
MICI active lors de la TV	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	oui
Score clinique d'activité au moment de la TV (PCDAI)	60	65	70	-	55	50	60
VS (mm)	75	71	65	25	82	91	25
CRP (mg/l)	70	165	85	<10	ND	21	20
Plaquettes (élément/mm <sup>3</sup> )	542000	471000	206000	351000	323000	677000	623000
Médicaments pris lors de la TV	Infliximab Azathioprine	Infliximab purinéthol	Azathioprine	Infliximab Azathioprine	corticoïde	Humira Azathioprine	Corticoïde Azathioprine
Type de TV	veine rénale gauche	Veine splénique Tronc porte Branches portales	Veine splénique Tronc porte Aorte	Branche portale droite	Veine iléo-fémorale gauche	Veine iléo-fémorale droite	Tronc porte
Facteurs de risque	mutation hétérozygote du gène du facteur V (Arg506→Gln)  mutation hétérozygote du gène de la MTHFR	-	-	-	Suites post-opératoire d'une colectomie  Cathétérisme veineux	Syndrome des antiphospholipides	-
Traitements reçus pour la TV	HBPM : 2 mois	HBPM:1mois Puis AVK : 4 mois	HNF : 17jours Puis AVK : 3 mois	HBPM:1mois½ Puis AVK : 3 mois	HNF : 10 jours Puis HBPM:2mois Puis AVK : 4 mois	HNF : 3 jours Puis HBPM:5mois	HBPM:2mois Puis AVK : 3 mois

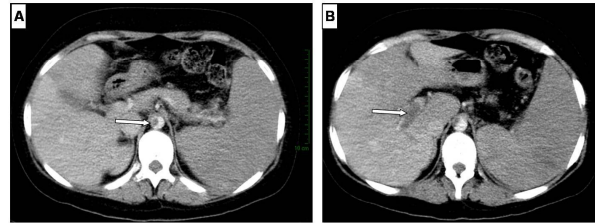
**Abréviations :** MC : maladie de Crohn, RCH : rectocolilite hémorragique, TV : thrombose vasculaire, MTHFR : méthylène-tétrahydrofolate réductase, ND : non déterminé, HBPM : héparine de bas poids moléculaire, AVK : antivitamine K, HNF : héparine non fractionnée

Figure 1



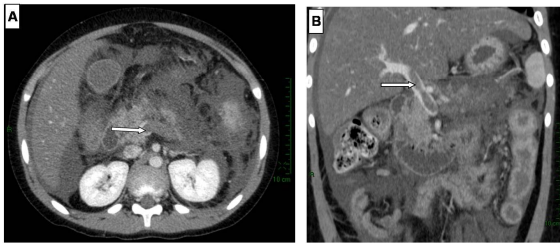
**Figure 1** : Scanner abdominal : la flèche (  $\Rightarrow$  ) désigne la thrombose de la veine rénale gauche

Figure 3



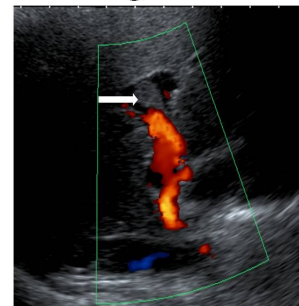
**Figure 3** : Scanner abdominal : la flèche (  $\Rightarrow$  ) désigne la thrombose aortique (A), de la branche portale droite (B)

Figure 2



**Figure 2** : Scanner abdominal : la flèche (  $\Rightarrow$  ) désigne la thrombose de la veine splénique (A), du tronc porte (B)

Figure 4



**Figure 4** : échodoppler veineux : la flèche (  $\Rightarrow$  ) désigne la thrombose de la branche portale droite (A et B).

Figure 5



**Figure 5** : Phlébographie des membres inférieurs: la flèche (  $\Rightarrow$  ) désigne la thrombose iléofémorale gauche.

#### 4/ DISCUSSION

En plus des lésions digestives, les MICI peuvent induire de nombreuses manifestations extra-intestinales incluant des complications thromboemboliques. Leur incidence, tout âge confondu, varie entre 1,3 [3] et 7,7 % [4]. L'incidence de survenue de TV chez les patients MICI dans notre série était de 2,02 %. Le sexe des patients et la nature de leur MICI ne modifient pas l'incidence des complications thromboemboliques [4]. L'âge médian de la survenue des thromboses vasculaires chez l'enfant atteint de MICI est de 12,7 ans allant de 1 mois à 18 ans [1]. Il s'agit essentiellement de RCH [1].

La topographie des thromboses veineuses était prépondérante au niveau des veines des membres inférieures, de la veine porte et des veines cérébrales [3,4,6]. Dans notre série, la localisation portale était la plus fréquente notée dans 4 cas.

Les infarctus artériels sont plus rares et surviennent surtout dans les suites d'une intervention chirurgicale [3,7]. La maladie thromboembolique est plus fréquente en cas de MICI active ou compliquée [2]. Cependant 30 à 40% des thromboses surviennent en phase quiescente [3,8,9,10], comme dans le cas de notre patient n°4, chez qui la thrombose portale a eu lieu en dehors de toute poussée clinique, 4 ans après le début de sa RCH. Dans certains cas, l'accident thromboembolique précède le diagnostic de MICI [4,11]. Des thromboses veineuses ou artérielles récidivantes ont été décrites [4,7,8].

La constitution d'une thrombose nécessite l'association de multiples facteurs prothrombogènes acquis ou génétiques [1,2,8,12]. Plusieurs facteurs de risque acquis ont été identifiés tels que le tabagisme, l'obésité, le diabète, les dyslipidémies, l'hypertension artérielle, la chirurgie récente, la contraception orale, l'immobilisation prolongée, la corticothérapie ou le cathétérisme veineux comme dans l'observation n°6 puisque les cathéters veineux centraux peuvent initier le processus thrombotique [1,2,10]. Des manifestations extradiigestives de la MICI peuvent favoriser la survenue des TV comme dans l'observation n°2 où la pancréatite a créé un état d'inflammation intraabdominale majorant le statut d'hypercoagulation.

Parmi les facteurs acquis, l'inflammation favorise l'hypercoagulabilité par plusieurs mécanismes tels que l'augmentation du taux et de l'activité des plaquettes [4], l'augmentation de plusieurs facteurs de coagulation plasmatique (I, V, VII et VIII) et la

diminution de l'activité fibrinolytique [2,3]. Ainsi, l'activité de la maladie, l'étendue des lésions (la pancolite en particulier), l'existence de complications (sténose, fistules ou abcès) apparaissent comme des éléments favorisant les complications thromboemboliques [3], comme nous l'avons noté dans les observations n° 1, 2, 3, 6 et 7 où la thrombose est survenue lors d'une poussée inflammatoire étendue.

Si l'inflammation joue un rôle important dans la pathogénie des thromboses, les MICI sont responsables de complications thromboemboliques plus fréquemment qu'au cours d'autres pathologies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie cœliaque [10]. Ainsi, la survenue chez notre observation n°4 d'une thrombose portale au cours d'une MICI non active chez un patient dont l'atteinte est limitée au rectosigmoïde suggère également que les complications thromboemboliques ne surviennent pas qu'en situation inflammatoire mais pourraient résulter d'une dérégulation propre aux MICI. D'ailleurs, Novacek et al. [13] ont souligné le fait que la MICI représente un facteur de risque indépendant de la récurrence des TV.

Certains auteurs ont proposé que les déperditions protéiques intestinales [2] ou la fréquente augmentation des anticorps antiphospholipides pourraient contribuer à la formation des thromboses par réduction de facteurs anticoagulants naturels tels que l'antithrombine III, la protéine C ou la protéine S [2,14], comme dans l'observation n°6 où le syndrome des antiphospholipides était transitoire.

Parmi les facteurs nutritionnels, les déficits en folates, en vitamines B6 ou B12 entraînent un hyperhomocystinémie qui favorise les thromboses. Au cours des MICI, ces carences peuvent être secondaires à une carence alimentaire, une malabsorption ou à la prise de médicament inhibiteurs tels que le méthotrexate ou la salazopyrine. L'hyperhomocystinémie peut également être constitutionnelle, par mutation du gène MTHFR (C677T) [14] comme dans notre 1<sup>ère</sup> observation.

La fréquence du facteur V de Leiden significativement élevé chez les patients atteints de MICI avec complications vasculaires par rapport aux sujets sains a été démontré par Koutroubakis et coll [15] tout en soulignant qu'il n'y a pas de différence significative dans le portage des mutations des gènes thrombophiliques en comparant les patients MICI avec complications

vasculaires et les patients non MICI avec thrombose. Parmi nos 7 patients, un seul portait une double hétérozygotie du gène du facteur V et du gène de la MTHFR ce qui apparaît comparable aux prévalences publiées des mutations prothrombotiques au cours des MICI [8]. Ces facteurs de risque doivent être recherchés en cas de complications thrombo-emboliques afin d'identifier les sujets à risque et de prévoir les manœuvres prophylactiques [6].

En cas d'une complication thrombo-embolique au cours d'une MICI, le traitement doit être débuté précocement afin de limiter les séquelles et de réduire la mortalité qui est estimée à 25% dans la population adulte [2-4]. Les héparines non fractionnée (HNF) ou de bas poids moléculaire ( HBPM) sont couramment utilisées. La thrombolyse est rarement nécessaire quoiqu'elle ait été pratiquée avec succès [16]. Les recommandations récentes incitent à maintenir l'HBPM [17] ou l'antivitamine K [18] pendant 3 à 6 mois [5]. Dans notre série, l'HBPM a été utilisé dans 6 cas précédée par l'HNF chez les patients n° 5 et n°6. Dans l'observation n°3, l'HNF a été utilisée pendant 17 jours relayée par les AVK. Aucun incident de saignement n'a été signalé.

Une nouvelle approche du traitement des TV chez les MICI consiste en la thrombolyse locale avec de bons résultats [19].

Avant d'être contraint à un traitement curatif, une prophylaxie s'impose par la suppression des facteurs thrombogènes avec une mobilisation post opératoire précoce, une correction des déficits nutritionnels et vitaminiques, un arrêt du tabagisme et une limitation autant que possible des traitements prothrombogènes telle que la contraception orale [2]. L'héparinoprophyllaxie par HBPM peut également être envisagée en cas de poussée sévère ou de facteurs de risque tels que l'alitement ou l'hospitalisation prolongée, la thrombocytose supérieure à un taux de 750000 éléments/mm<sup>3</sup> ou les antécédents personnels ou familiaux de thromboembolies [5, 6].

**En conclusion,** le risque thrombo-embolique au cours des MICI est bien établi. L'inflammation est le principal facteur prothrombotique mais les MICI apparaissent particulièrement propices aux accidents thrombo-emboliques suggérant une dérégulation propre à ces pathologies.

De nouvelles études cliniques multicentriques sont nécessaires pour élucider le rôle du processus inflammatoire dans la pathogénie des thromboembolies et pour cerner plus précisément

la population de MICI à risque thrombotique élevé.  
Conflit d'intérêt : aucun.

## REFERENCES

- [1] Lazzerini, M., Bramuzzo, M., Maschio, M., Martelossi, S. and Ventura, A. Thromboembolism in pediatric inflammatory bowel disease: Systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17: 2174–2183.
- [2] Twig G, Zandman-Goddard G, Szyper-Kravitz M et al. Systemic thromboembolism in inflammatory bowel disease: mechanisms and clinical applications. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:166-73.
- [3] Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, et al. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc.* 1986; 61:140-145
- [4] Webberley MJ, Hart MT, Melikian V. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: role of platelets. *Gut.* 1993;34:247-51
- [5] Robison NJ, Dawlabani N, Lastra CR, Dhall G. Cerebral sinus thrombosis in a child with active ulcerative colitis and factor V Leiden. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52:867-9.
- [6] Barclay AR, Keightley JM, Horrocks I et al. Cerebral thromboembolic events in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:677-83.
- [7] Mayeux R, Fahn S. Strokes and ulcerative colitis. *Neurology.* 1978;28:571-4.
- [8] Owczarek D, Cibor D, Glowacki MK, Rodacki T, Mach T. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathology and risk factors for hypercoagulability. *World J Gastroenterol.* 2014;20:53-63.
- [9] Milandre L, Monges D, Dor V, et al. Cerebral phlebitis and Crohn disease. *Rev Neurol.* 1992;148:139-44.
- [10] Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004;53:542–8.
- [11] Rosen I, Berkovitz D, Soudack M, and al. Cerebral vein thrombosis in a child with Crohn's disease. *Isr Med Assoc J.* 2007;9:620-1.
- [12] Mouelhi L, Mekki H, Debbeche R, Salem M, Najjar T. Thromboses au cours des maladies inflammatoires Chroniques de l'intestin : mecanismes et facteurs de risque. *La Tunisie Médicale.* 2009 ; 87 :307-310
- [13] Novacek G, Weltermann A, Sobala A, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology.* 2010;139:779-87
- [14] Papa A, Danese S, Grillo A, et al. inherited thrombophilia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1247–1251.
- [15] Koutroubakis IE, Sfridaki A, Tsiolakidou G, et al. Genetic risk factors in patients with inflammatory bowel disease and vascular complications: case-control study. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:410-5
- [16] Pohl JF, Mulne A, Chambers LJ, Neese P. Extensive venous thrombosis in a pediatric patient with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:807-8.
- [17] Rahhal RM, Pashankar DS, Bishop WP. Ulcerative colitis complicated by ischemic colitis and Budd Chiari syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:94-7.
- [18] Okada T, Sasaki F, Minagawa N, et al. Postoperative portal and splenic vein thrombosis in children: identification of risk factors. *Pediatr Surg Int.* 2005; 21:918-21.
- [19] Tabibian JH, Roth BE. Local thrombolysis: a newer approach to treating inflammatory bowel disease-related thromboembolism. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:391-8.