

Isolated Internal jugular vein thrombosis as the first presentation of gastric adenocarcinoma

Zeinab Saremi¹, Tahmineh Tavakkoli², Ahmadreza Sebzari³

Internal jugular vein (IJV) thrombosis is a very rare vascular disease that is usually the result of trauma, infectious disease, and central vein thrombosis. Malignancy, either known or occult, is an uncommon etiology of IJV thrombosis. The presented patient was a 49-year-old woman who suffered from painful swelling in the right side of her neck. Physical examination revealed a painful and immobile mass in the right side of her neck. Doppler ultrasonography scan showed thrombosis of the right IJV. Initial workups to find malignancy were unremarkable. She underwent treatment by intravenous heparin and antibiotics and her symptoms resolved after one week. Six months later, the patient presented once more with repeated vomiting and epigastric pain. On gastroesophageal endoscopy, a mass in the lesser curve of the stomach was detected. The pathology report was compatible with gastric adenocarcinoma. Association between IJV thrombosis and some malignancies (e.g., lung and lymphoma) have been reported. IJV thrombosis can be the first presentation of malignancy. IJV thrombosis should be kept in mind in patients with painful swelling in the neck and long-term follow-up to exclude any malignant diseases is recommended.

Key Words: Internal jugular vein; thrombosis; gastric adenocarcinoma

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2016; 23 (4): 342-348.

Received: June 11, 2016

Accepted: September 17, 2016

¹ **Corresponding Author;** Birjand CardioVascular Diseases Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.
Postal Address: Birjand- valiasr hospital- internal medicine department- birjand university of medical science
Email: z13612002@yahoo.com Tel: +9832443001-9 Fax: +9832445402

² Gastroenterologist, Cellular and Molecular Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birajnad, Iran.

³ Radiation oncologist, Cellular and Molecular Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birajnad, Iran.

ترومبوز منفرد ورید ژوگولر داخلی به عنوان اولین تظاهر آدنوکارسینوم معده: معرفی مورد

زینب صارمی^۱، تهمنه توکلی^۲، احمد رضا سبزاری^۲

چکیده

ترومبوز ورید ژوگولر داخلی، یک بیماری عروقی بسیار نادر است که معمولاً به دلیل ضربه، بیماری‌های عفونی یا ترومبوز ورید مرکزی رخ می‌دهد. همراهی با برخی بدخیمی‌ها یک تظاهر غیرشایع از ترومبوز ورید ژوگولر داخلی است. بیمار معرفی شده خانم ۴۹ ساله‌ای می‌باشد که با شکایت تورم دردناک در سمت راست گردن مراجعه کرد. در معاینه بالینی، یک توده بدون حرکت دردناک در سمت راست گردن لمس شد. در سونوگرافی داپلر گردن، ترومبوز ورید ژوگولر داخلی راست گزارش شد. بررسی‌های اولیه برای یافتن علت ترومبوز منفی بود. در طی مدت بستری، بیمار تحت درمان با آنتی‌بیوتیک وریدی و هپارین تزریقی قرار گرفت. بعد از یک هفته، درد و تورم گردن بیمار کاهش یافت. شش ماه بعد، بیمار با استفراغ مکرر و درد سردل مراجعه کرد که در آندوسکوپی فوقانی انجام‌شده، توده در معده رؤیت شد و در آسیب‌شناسی مطابق با آدنوکارسینوم معده بود. همراهی ترومبوز ورید ژوگولر داخلی با برخی بدخیمی‌ها از جمله ریه و لنفوم گزارش شده است. این ترومبوز می‌تواند اولین تظاهر یک بدخیمی باشد. تشخیص ترومبوز منفرد ورید ژوگولر در بیماران با درد گردن، بایستی مد نظر قرار گیرد و در این بیماران پیگیری طولانی مدت به دلیل همراهی با بدخیمی‌ها لازم است.

واژه‌های کلیدی: ترومبوز؛ ورید ژوگولر داخلی؛ آدنوکارسینوم معده

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۹۵؛ ۲۳ (۴): ۳۴۲-۳۴۸.

پذیرش: ۱۳۹۵/۰۶/۲۷

دریافت: ۱۳۹۵/۰۳/۲۲

^۱ نویسنده مسئول؛ مرکز تحقیقات بیماری‌های قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

آدرس: بیرجند- خیابان غفاری- بیمارستان ولیعصر- گروه داخلی

تلفن: ۰۵۶۳۳۴۴۳۰۰۱-۹؛ نمابر: ۰۵۶۳۳۴۴۵۴۰۲؛ پست الکترونیکی: z13612002@yahoo.com

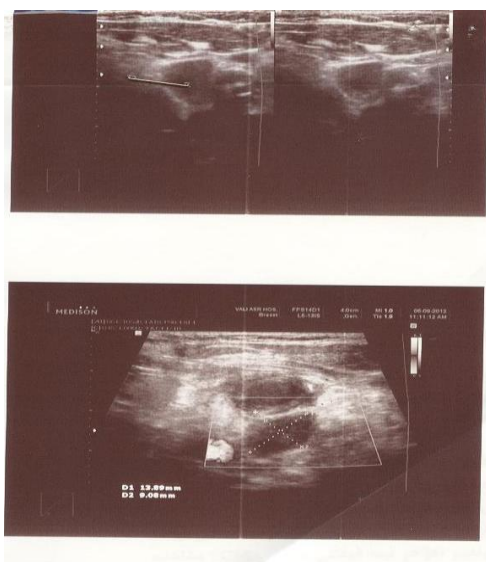
^۲ فوق تخصص بیماری‌های گوارش و کبد، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

مقدمه

سمت راست گردن در جلوی عضله استرنوکلیدوماستوئید لمس شد که همراه با تندرns موضعی شدید بود. خم شدن به سمت مقابل دردناک بود. لنفادنوپاتی و اریتم گردن وجود نداشت. بیمار شرح حالی مبنی بر تروما به گردن نداشت. اتساع وریدی در بازو و قفسه سینه رؤیت نشد. معاینه پستان و معاینه ژنیکولوژی نرمال بود. در معاینات سایر نواحی بدن، یافته غیرطبیعی یافت نشد. در کنترل علایم حیاتی بیمار، فشار خون ۱۳۰ روی ۸۰ میلی متر جیوه، ضربان قلب ۹۸ در دقیقه، تعداد تنفس ۱۶ در دقیقه و درجه حرارت ۳۸/۵ درجه آگیلاری بود.

بیمار از ۴ سال قبل مبتلا به دیابت بود و تحت درمان با گلی بنکلامید و متفورمین قرار داشت؛ همچنین ۱۵ سال قبل مبتلا به سل ریوی شده و تحت درمان چهار دارویی به مدت شش ماه قرار گرفته بود.

بیمار با تشخیص احتمالی اولیه آبسه گردن، در بخش داخلی بستری گردید. در سونوگرافی داپلر (شکل ۱) از عروق گردن، افزایش قطر ورید ژوگولر داخلی و محتوی اکوژن داخل لومن در تمام مسیر از زاویه مندیبل تا ریشه گردن مشاهده شد.



شکل ۱- سونوگرافی داپلر ورید ژوگولر داخلی راست که نشان دهنده ترومبوز در آن می باشد.

ترومبوز ورید ژوگولر داخلی، از بیماری های بسیار نادر و کشنده می باشد. برخلاف وریدهای عمقی اندام تحتانی که در بیشتر موارد تشکیل لخته در این وریدها رخ می دهند، وریدهای گردن دارای دیواره قابل اتساعی می باشند که اجازه اتساع و بسته شدن مکرر در طی دم و بازدم را می دهند؛ علاوه بر این، چون جهت جریان خون تحت نیروی جاذبه به سمت پایین می باشد، وقوع ترومبوز در این وریدها بسیار یافته ناشایعی می باشد (۱، ۲).

عوامل مختلفی مانند: کاتتر در ورید مرکزی طولانی مدت، عفونت های سر و گردن، تزریق مواد مخدر و تروما در ایجاد این بیماری مؤثر گزارش شده اند (۳، ۴). یکی از مواردی که در چندین مقاله گزارش موردی به عنوان علت تشکیل لخته در ورید ژوگولر داخلی مطرح شده است، بدخیمی های آشکار یا پنهان هستند. بدخیمی هایی که در این رابطه گزارش شده اند شامل: آدنوکارسینوم پروستات (۳)، سرطان ریه (۵)، بدخیمی معده (۶) و بدخیمی های دیگر می باشند. مکانیزم های مسبب شامل: انتشار متاستاتیک سلول های بدخیم به ورید ژوگولر، وضعیت افزایش انعقادپذیری که در بدخیمی ها ایجاد می شود و ترومبوفلیت مهاجر می باشد (۳).

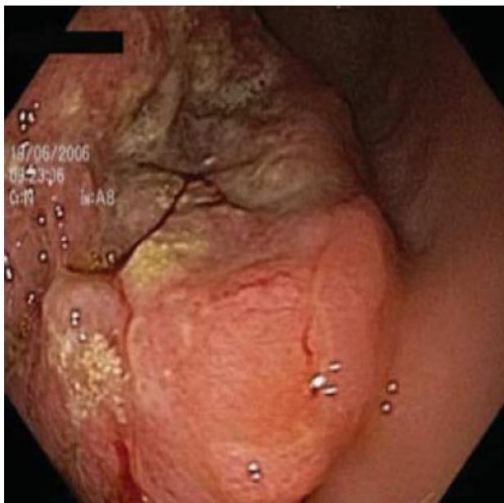
در این گزارش مورد، بیماری معرفی می گردد که در ابتدا برای وی تشخیص ترومبوز منفرد ورید ژوگولر داخلی مطرح گردید؛ سپس در بررسی های بعدی آدنوکارسینوم معده تشخیص داده شد.

معرفی مورد:

خانم ۴۹ ساله دیابتی، با شکایت از درد گردن و سردرد که از ۴ روز قبل از مراجعه شروع شده بود، به کلینیک داخلی بیمارستان ولیعصر بیرجند مراجعه کرد. درد گردن همراه با تورم بود که به تدریج در سمت راست ایجاد شده بود. بیمار، همزمان از تب و تاری دید نیز شکایت داشت. در معاینه گردن، توده ای با قوام نسبتاً نرم با ابعاد ۴ در ۳ سانتی متر در

C و S و همچنین فاکتور V لیدن نرمال بود. $TIBC^6$ بیمار نیز ۲۶۹ بود. تست‌های کبدی نیز نرمال بودند. در طی مدت بستری، بیمار تحت درمان با آنتی‌بیوتیک وریدی (سفتریاکسون و وانکومايسين هر کدام به میزان ۲ گرم به صورت روزانه به مدت ۱۰ روز) و انفوزیون هپارین وریدی قرار گرفت. از روز دوم بستری، تب بیمار قطع گردید و درد گردن و سردرد از روز چهارم بستری به میزان قابل توجهی کاهش یافت. بعد از یک هفته، درد و تورم گردن بیمار کاهش یافت. روز دهم بستری، بیمار با عدد INR برابر با ۲/۳ و دستور مصرف وارفارین پنج میلی گرم به صورت روزانه ترخیص شد. مقدار ESR حین ترخیص ۳۲ بود.

شش ماه بعد، بیمار با استفراغ و درد ناحیه اپی‌گاستر مراجعه کرد که در آندوسکوپی فوقانی انجام شده در خم کوچک معده، توده‌ای به ابعاد ۴/۵ در ۳ سانتی متر بدون زخم و خونریزی رؤیت شد که چندین نمونه از آن گرفته شد (شکل ۲). کاردیا، فوندوس و دوازدهه نرمال بودند. طبق گزارش آسیب‌شناسی، تشخیص مطابق با آدنوکارسینوم معده بود (شکل ۳). بیمار تحت عمل جراحی توتال گاسترکتومی و شیمی درمانی قرار گرفت.



شکل ۲- نمای آندوسکوپی بیمار که نشان‌دهنده توده برجسته در خم کوچک معده می‌باشد.

بر اساس این یافته‌ها، تشخیص ترومبوز ورید ژوگولر داخلی راست برای بیمار مطرح گردید. ورید ساب‌کلاوین و براکیوسفالیک سمت چپ، دارای جریان خون طبیعی بودند. به دلیل ابتلای بیمار به سردرد و به منظور بررسی وجود ترومبوز در سر و گردن، سونوگرافی رزونانس مغناطیسی از عروق مغزی همراه با سی‌تی اسکن بدون تزریق ماده حاجب از مغز انجام شد که یافته پاتولوژیک گزارش نگردید. همچنین در سی‌تی اسکن همراه با تزریق ماده حاجب از ریه، تنها تصویر افزایش الگوی برونکواسکولار در فیلد ریه‌ها همراه با افزایش ضخامت پلورال در قله ریه‌ها مشاهده شد که به نفع تشخیص سل قدیمی بود. در بررسی‌های دیگری که به منظور بررسی احتمال وجود ترومبوز در سایر نواحی شامل: سونوگرافی شکم و لگن و همچنین سونوگرافی داپلر اندام‌های تحتانی انجام شد، یافته غیر طبیعی گزارش نگردید. ماموگرافی برای غربالگری سرطان پستان انجام شد که نرمال بود. در اکوکاردیوگرافی $EF=60\%$ ^۱ بود و هر دو بطن چپ و راست دارای اندازه نرمال بودند و لخته در بطن‌ها رؤیت نشد. فشار شریان پولمونر ۱۵ میلی‌متر جیوه بود. ورید اجوف تحتانی و بخش پروگزیمال ورید اجوف فوقانی هم نرمال بودند.

آزمایش‌های نشانگرهای التهابی بیمار، نشان‌دهنده ESR^2 به مقدار ۵۴ و CRP به مقدار ۲+ بودند. آزمایش شمارش سلول‌های خونی نشان‌دهنده لکوسیتوز به مقدار $13,590/uL$ ، هماتوکریت به مقدار ۳۵/۹٪ و MCV^3 به مقدار $82/2 fL$ بودند. نتایج آزمایش‌های انعقادی بیمار در محدوده طبیعی بود ($PT^4=13/5 seconds$ ، $INR^4=0/9$). آزمایش‌های بیوشیمی نیز مقادیر سدیم، پتاسیم، افزایش قند خون و $HbA1C$ را به ترتیب: $134 meq/L$ ، $3/9 meq/L$ ، $284 mg/dl$ و ۹/۵٪ نشان دادند. سطح سرمی پروتئین‌های

¹ Ejection fraction

² Erythrocyte sedimentation rate

³ Mean corpuscular volume

⁴ International normalized ratio

⁵ Prothrombin time

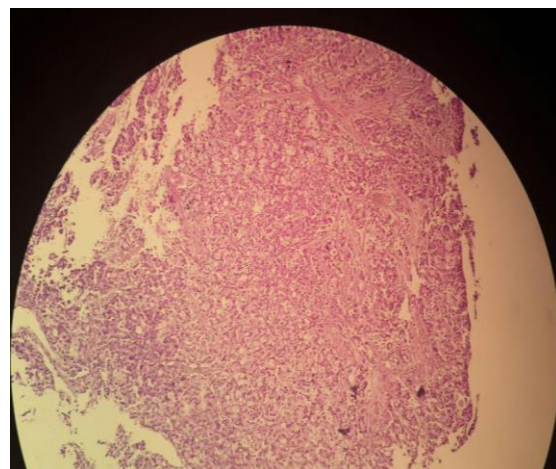
⁶ Total iron binding capacity

نواحی سر و گردن بودند. در حال حاضر شایع‌ترین علت تشکیل لخته در این محل، گذاشتن کاتر ورید مرکزی می‌باشد (۳). این بیماری می‌تواند در صورت عدم تشخیص و درمان به‌موقع کشنده باشد و عوارضی مانند: سپسیس، آمبولی ریه و ادم راه‌های هوایی ایجاد کند (۱۰).

در بررسی متون انجام‌شده، تنها یک مورد از بیماری‌های ذکر شده در ارتباط با آدنوکارسینوم معده یافت شد (۶). تنها مورد یافت‌شده، گزارش بیماری در یک مرد ۴۶ ساله بود که دچار کارسینوم پنهان معده شده بود. این بیمار نیز همانند بیمار معرفی‌شده در مطالعه حاضر، دارای تورم دردناک در سمت چپ گردن بود و در آزمایش‌های وی، لکوسیتوز و افزایش نشانگرهای التهابی شامل: ESR و CRP مشاهده شده بود. در این بیمار، آدنوکارسینوم معده از نوع Signet ring تشخیص داده شد (۶). در مطالعه‌ای مروری بر روی ۱۷۲ بیمار با ترومبوز ورید ژوگولر داخلی، این بیماری در خانم‌ها شایع‌تر بود که با نتایج مطالعه حاضر مطابقت دارد. همچنین در مطالعه ذکر شده، میانه سن بیماران با این بیماری به هر علتی ۴۲ سال بود (۱۰). در بیمار مطالعه حاضر، ترومبوز تنها در ورید ژوگولر داخلی مشاهده شد و در وریدهای ساب کلاوین و براکیوسفالیک ترومبوز مشاهده نشد. در مطالعه Gbaguidi و همکاران، ترومبوز تنها در حدود یک‌چهارم بیماران رخ داد و در سه چهارم بیماران، ترومبوز همزمان در وریدهای ساب کلاوین، آگزیلاری یا براکیال نیز گزارش گردید (۱۰).

بیمار معرفی‌شده، در اولین مراجعه صرفاً از درد گردن و تورم شکایت داشت. در مطالعه Gbaguidi و همکاران نیز همسو با مطالعه حاضر، درد و تورم گردن شایع‌ترین علائم ذکر شده توسط بیمار بودند. البته علائم کمتر شایع دیگری همچون ادم بازو نیز در مطالعه Gbaguidi و همکاران دیده شد (۱۰).

در بیمار معرفی‌شده، تشخیص ترومبوز با استفاده از سونوگرافی داپلر عروق گردن انجام شد. سی‌تی اسکن نیز



شکل ۳- نمای آسیب‌شناسی توده معده منطبق بر آدنوکارسینوم معده با نمای signet ring

بحث

ارتباط بین بدخیمی‌های دستگاه گوارش و تشکیل ترومبوز، شناخته شده است. این واقعیت که تشکیل ترومبوز، اولین تظاهر یک بدخیمی پنهان در بدن است، یافته خیلی نادری نمی‌باشد (۷). در مطالعه‌ای بر روی یک میلیون بیمار، بدخیمی دستگاه گوارش جزء مهم‌ترین موارد بود که با وقوع ترومبوز ارتباط داشت (۸). همچنین مشخص شد که وقوع بدخیمی در پانکراس، معده، مری و کولورکتال در طی یکسال پس از وقوع آیدیوپاتیک ترومبوز وریدهای عمقی اندام تحتانی یا آمبولی ریه، زیاد می‌شود. فاکتورهای مختلفی مانند: محل اولیه تومور، پاتولوژی آدنوکارسینوم که بیشتر از نوع سنگفرشی رخ می‌دهد و موسینوس که بیشتر از نوع غیر موسینوسی رخ می‌دهد و مرحله آن در ارتباط با وقوع ترومبوز، در بدخیمی‌های گوارشی نقش دارند. در مورد سرطان معده، میزان گزارش‌شده ترومبوز وریدی ۵/۳٪ تا ۲۵/۵٪ بود (۸).

در مطالعه‌ای که به‌منظور بررسی علل ایجاد ترومبوز وریدهای عمقی در اندام تحتانی بر روی ۹۰ بیمار انجام شد، علت ۲۲ درصد از این موارد، بدخیمی‌های خارج از قفسه سینه شامل بدخیمی‌های دستگاه گوارش و لنفوم بود (۹). در گذشته شایع‌ترین علت ترومبوز ورید ژوگولر داخلی، عفونت‌های

نشان نداد. در مطالعه‌ای برای پاسخ به این سؤال که آیا بررسی‌های کامل رادیولوژیک با استفاده از سی‌تی اسکن علاوه بر بررسی‌های محدود (شرح حال، معاینه بالینی و رادیوگرافی قفسه سینه) می‌تواند در شناسایی زودتر موارد پنهان بدخیمی یا کاهش موربیدیتی و مورتالیتی مؤثر باشد، ۸۵۲ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند (۷). در این مطالعه بدخیمی پنهان در ۳۳ بیمار یافت شد که ۱۴ بیمار در گروه با غربالگری محدود بودند (۳/۲٪) و ۱۹ بیمار در گروه دیگر که علاوه بر غربالگری محدود، تحت سی‌تی اسکن شکم و لگن نیز قرار گرفتند (۴/۵٪). محققان نتیجه گرفتند که تفاوت معنی‌داری بین این دو استراتژی در برخورد با بیماران با ترومبوز وریدهای عمقی با علت ناشناخته وجود ندارد و انجام روتین سی‌تی اسکن شکم و لگن در بیماران با اولین ترومبوز وریدهای عمقی را توصیه نمی‌کند.

نتیجه‌گیری

ترومبوز ورید ژوگولر داخلی، یکی از بیماری‌های نادر با عوارض بالقوه کشنده می‌باشد. شایع‌ترین علل آن امروزه گذاشتن کاتتر ورید مرکزی و تزریق مواد مخدر می‌باشند. در صورتی که در بیماری، این موارد وجود نداشته باشند، بهتر است لیست تشخیص‌های افتراقی را گسترده‌تر نمود و بدخیمی‌های پنهان را مدّ نظر قرار داد. بدین منظور لازم است بررسی‌های تصویربرداری و آزمایشگاهی کاملی انجام شود تا در صورت وجود، بدخیمی زمینه‌ای یافت شود. یکی از این بدخیمی‌ها که در این مقاله گزارش شد، بدخیمی معده بود که با توجه به شیوع بالای این بدخیمی در کشور ما، توصیه می‌گردد آندوسکوپی فوقانی جزء یکی از روش‌های بررسی در این بیماران باشد.

تقدیر و تشکر

در پایان از زحمات همکاران گرامی جناب آقای دکتر اللهیاری و آقای دکتر سبزاری که در تشخیص و درمان بیمار

معمولاً علاوه بر سونوگرافی انجام می‌شود. این بدان دلیل است که بتوان آناتومی مناطق سر و گردن را به دقت مشاهده نمود و احتمال وجود بدخیمی در این مناطق را بررسی کرد. در این بیمار، در سی‌تی اسکن مغز و سر و گردن، یافته پاتولوژیکی مشاهده نگردید. در سی‌تی اسکن انجام‌شده از ریه بیمار، شواهدی به نفع آمبولی ریه مشاهده نشد. این در حالی است که آمبولی ریه یکی از عوارض بالقوه خطرناک این بیماری می‌باشد (۶). از سونوگرافی داپلر با توجه به در دسترس بودن آن، برای تشخیص بیماری استفاده می‌شود. در مطالعه Stern-Sträter و همکاران، یافته‌های گزارش‌شده شامل: اتساع ورید، تشکیل لخته داخل لومن (یافته دیررس) و عدم تغییر حجم داخل لومن بعد از مانور والسالوا بود (۶).

در مواردی که علل شایعی همچون تزریق مواد مخدر یا گذاشتن کاتتر برای بیمار مطرح نمی‌باشد و ممکن است بدخیمی‌های پنهان علت تشکیل لخته باشند، توصیه شده است که علاوه بر آزمایش‌های معمول شامل: شمارش سلول‌های خونی و نشانگرهای التهابی؛ آزمایش‌های بررسی افزایش انعقادپذیری همچون آنتی‌کوآگولانت لوپوس، سطح پروتئین‌های C و S و بررسی وجود فاکتور لیدن V انجام شوند.

در مواردی که ترومبوز بدون عارضه می‌باشد، به ندرت مداخله جراحی لازم می‌باشد و درمان‌های دارویی شامل: آنتی‌کوآگولانت، ترومبولیتیک و آنتی‌بیوتیک وریدی درمان‌های اصلی می‌باشند. در بیمار معرفی‌شده، آنتی‌بیوتیک وریدی و هپارین وریدی استفاده شد و ترومبوز بیمار برطرف گردید و عارضه‌ای برای بیمار رخ نداد.

در بیمار معرفی‌شده، بعد از آنکه سونوگرافی داپلر وجود ترومبوز را تأیید نمود، بررسی‌های تکمیلی همچون سونوگرافی داپلر اندام‌های تحتانی و سونوگرافی شکم و لگن برای بررسی احتمال وجود ترومبوز در سایر نواحی، یافته غیر طبیعی نشان ندادند. همچنین بررسی‌های تصویربرداری شامل سی‌تی اسکن ریه برای یافتن بدخیمی پنهان، یافته غیرطبیعی

کمک زیادی کردند و نیز از مرکز تحقیقات بالینی بیمارستان ولیعصر (عج) تشکر می‌گردد.

منابع:

- 1- Hindi Z, Fadhel E. Idiopathic Bilateral External Jugular Vein Thrombosis. Am J Case Rep. 2015; 16: 554-7.
- 2- Kimura T, Chino M, Ogasawara N, Nakano T, Izumi S, Takeuchi H. Trousseau's syndrome with brachiocephalic vein thrombosis in a patient with uterine carcinoma: A case report. Angiology. 1999; 50(6): 515-8.
- 3- Bandara AR, Wimalarathna H, Kalupahana R, Gunathilake SS. Internal jugular venous thrombosis due to Trousseau's syndrome as the presenting feature of metastatic prostate carcinoma: a case report. J Med Case Rep. 2016; 10(1): 104.
- 4- Shameem M, Akthar J, Bhargava R, Ahmed Z, Baneen U, Ahmad Khan. Internal jugular vein thrombosis- a rare presentation of mediastinal lymphoma. Respir Med CME. 2010; 3(4): 273-5.
- 5- Riana AH, Wani FA, Bhat FA, Chandal KH, Riana MA, Dhobi GN. Lung malignancy presenting as bilateral internal jugular vein thrombosis. Int J Adv Res. 2013; 1(7): 631-4.
- 6- Stern-Sträter J, Hörmann K, Neff W, Stuck BA. [Internal jugular vein thrombosis as a paraneoplastic syndrome]. HNO. 2008; 56(3): 325-7. [German]
- 7- Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2015; 373(8): 697-704.
- 8- Tetzlaff ED, Cheng JD, Ajani JA. Thromboembolism in gastrointestinal cancers. Gastrointest Cancer Res. 2008; 2(6): 267-72.
- 9- Marinella MA, Kathula SK, Markert RJ. Spectrum of upper extremity deep venous thrombosis in a community teaching hospital. Heart Lung. 2000; 29(2): 113-7.
- 10- Gbaguidi X, Janvresse A, Benichou J, Cailleux N, Levesque H, Marie I. Internal jugular vein thrombosis: outcome and risk factors. QJM. 2011; 104(3): 209-19.