

Θρομβοφιλία σε νεογνά και παιδιά

Ελένη Πλατοκούκη-Κομιτοπούλου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Οι θρομβώσεις κατά την παιδική ηλικία είναι σπάνιες, όμως η επίπτωσή τους φαίνεται συνεχώς να αυξάνεται, λόγω της μακρότερης επιβίωσης ασθενών με προηγουμένως καταληκτικά νοσήματα, των παρεμβατικών χειρισμών σε μονάδες εντατικής νοσηλείας, αλλά και της εφαρμογής προηγμένων απεικονιστικών τεχνικών για τη διάγνωση, καθώς και της αυξημένης ευαισθητοποίησης των ιατρών. Πλην των περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου, έχει ανακοινωθεί σωρεία πολυμορφισμών σε γονίδια που κωδικοποιούν σχεδόν όλες τις πρωτεΐνες της αιμόστασης, η συμβολή των οποίων, προς το παρόν, περιορίζεται μόνον στην καλύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην εκδήλωση της θρόμβωσης. Σήμερα, ως θρομβοφιλία ορίζεται είτε η κλινική προδιάθεση για θρόμβωση (ασθενείς που εμφανίζουν αυτόματα, εκτεταμένα, επαναλαμβανόμενα θρομβωτικά επεισόδια ή θρόμβωση σε νεαρή ηλικία), είτε η εργαστηριακή ταυτοποίηση κληρονομικών (ή επίκτητων) παραγόντων κινδύνου για θρόμβωση. Τα τελευταία χρόνια, η ζήτηση για εργαστηριακό έλεγχο θρομβοφιλίας συνεχώς αυξάνεται, το κόστος διερεύνησης διογκώνεται, ενώ η κλινική χρησιμότητα των εργαστηριακών ευρημάτων στα παιδιά παραμένει υπό συζήτηση σε πολλές περιπτώσεις. Τα αποτελέσματα του ελέγχου είναι χρήσιμα στο βαθμό που επηρεάζουν θεραπευτικές αποφάσεις σε παιδί με οξύ θρομβωτικό επεισόδιο (διάρκεια αντιπηκτικής αγωγής σε ειδικές περιπτώσεις) ή, ενδεχομένως, σε ασυμπτωματικό παιδί που βρίσκεται σε συνθήκες αυξημένου κινδύνου για θρόμβωση και έχει οικογενειακό ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου, ιδίως σε συγγενείς πρώτου βαθμού. Παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα που προκύπτουν από έλεγχο χωρίς ενδείξεις δεν αποτελούν από μόνα τους αναγκαία ή ικανή συνθήκη για την εμφάνιση θρόμβωσης και δημιουργούν άγχος στο παιδί και τους γονείς. Αντιθέτως, αρνητικός έλεγχος θρομβοφιλίας δημιουργεί ψευδές αίσθημα ασφαλείας. Περαιτέρω μελέτες ίσως αποσαφηνίσουν το ειδικό βάρος και το ρόλο των επί μέρους παραγόντων.

Haema 2014; 5(1): 99-106 Copyright EAE

Το 1956 περιγράφηκε «τάση για θρομβοεμβολική νόσο» σε οικογένεια της οποίας πάνω από 40 μέλη, πολλά σε νεαρή ηλικία, εμφάνιζαν φλεβοθρόμβωση.¹ Ο όρος θρομβοφιλία χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1965, οπότε περιγράφηκε η κληρονομική ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης ως αίτιο θρόμβωσης.² Ακολούθησε η περιγραφή της ανεπάρκειας των άλλων φυσικών αναστολέων της πήξης, της πρωτεΐνης C (1981)³ και πρωτεΐνης S (1984).⁴ Τη δεκαετία του '90 αναγνωρίστηκε η μετάλλαξη στον παράγοντα V Leiden (FV Leiden) που οδηγεί σε αυξημένη αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (Activated Protein C Resistance - APCR),⁵ καθώς και

η σημειακή μετάλλαξη στο γονίδιο της προθρομβίνης (FII G20210A),⁶ αμφοτέρως προάγουσες την πήξη. Την τελευταία δεκαετία, σωρεία πολυμορφισμών σε γονίδια που κωδικοποιούν σχεδόν όλες τις πρωτεΐνες της αιμόστασης έχει βρεθεί, η συμβολή των οποίων στη θρόμβωση περιορίζεται μόνον στην καλύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην εκδήλωσή της.⁷ Σήμερα, ως θρομβοφιλία ορίζεται είτε η κλινική προδιάθεση για θρόμβωση (ασθενείς που εμφανίζουν αυτόματα, εκτεταμένα, επαναλαμβανόμενα θρομβωτικά επεισόδια ή θρόμβωση σε νεαρή ηλικία), είτε η εργαστηριακή ταυτοποίηση κληρονομικών (ή επίκτητων) παραγόντων κινδύνου για θρόμβωση. Άτομα, όμως, με κλινική θρομβοφιλία δεν έχουν υποχρεωτικά εργαστηριακή ένδειξη θρομβοφιλίας, ούτε ισχύει και το αντίθετο.⁸ Τα τελευταία χρόνια, η ζήτηση για εργαστηριακό έλεγχο θρομβοφιλίας συνεχώς αυξάνεται, το κόστος διερεύνησης

Ελένη Πλατοκούκη-Κομιτοπούλου, Παιδίατρος, Συντονίστρια Διευθύντρια της Μονάδας Αιμορραγικών Διαθέσεων, και του Κέντρου Αιμορροφιλικών Παιδιών, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία», 11527 Αθήνα, Τηλ.: 213 2013756, Fax: 213 2013385, E-mail: eplatokouki@paidon-agiasofia.gr - theokom@otenet.gr

διογκώνεται, ενώ η κλινική χρησιμότητα των εργαστηριακών ευρημάτων στα παιδιά παραμένει υπό συζήτηση σε πολλές περιπτώσεις.⁸

Θρόμβωση κατά την παιδική ηλικία συμβαίνει σπανίως, η επίπτωσή της, όμως, συνεχώς αυξάνεται, λόγω της μακρότερης επιβίωσης ασθενών με νοσήματα που στο παρελθόν οδηγούσαν σε θάνατο (κακοήθειες, συγγενείς καρδιοπάθειες, σοβαρές λοιμώξεις κ.λπ.), των παρεμβατικών τεχνικών σε μονάδες εντατικής νοσηλείας, για διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς (τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών/αρτηριακών καθετήρων κ.λπ.), της εφαρμογής προηγμένων απεικονιστικών μεθόδων για τη διάγνωση, αλλά και της μεγαλύτερης ευαισθητοποίησης των ιατρών.⁹⁻¹¹ Η ετήσια επίπτωση της θρομβοεμβολικής νόσου σε παιδιά υπολογίζεται περίπου 0.7 περιστατικά φλεβικής θρόμβωσης ανά 100.000 πληθυσμού, 1.0 εγκεφαλικά επεισόδια και 0.1 εμφράγματα μυοκαρδίου, ενώ στους ενήλικες 40-54 ετών η επίπτωση αναφέρεται 74.2, 45.4 και 175.6 περιπτώσεις, αντιστοίχως. Θρομβοεμβολικά επεισόδια (ΘΕ) στα παιδιά συμβαίνουν σχεδόν 40 φορές συχνότερα κατά τη νεογνική ηλικία (1/1000 γεννήσεις), ενώ δεύτερη αιχμή εμφανίζεται κατά την εφηβική ηλικία.^{10,12-14}

Η μικρή συχνότητα των ΘΕ στα νεογνά και παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες οφείλεται κυρίως στην ακεραιότητα των αγγείων, αλλά και σε ποικίλους άλλους παράγοντες που φαίνεται να αποτελούν τους κύριους προστατευτικούς μηχανισμούς για τη μη ανάπτυξη θρόμβωσης στις μικρές ηλικίες. Συγκεκριμένα, περιγράφεται μειωμένη ικανότητα παραγωγής θρομβίνης, λόγω των χαμηλών επιπέδων των παραγόντων του προθρομβινικού συμπλέγματος και κυρίως της προθρομβίνης (FII), αυξημένη αδρανοποίηση της θρομβίνης από την α₂ μακροσφαιρίνη (φυσιολογικός αναστολέας της πήξης), η αυξημένη συγκέντρωση της οποίας αντιρροπεί τη φυσιολογική ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης και των πρωτεϊνών C/S και, τέλος, η ενισχυμένη αντιπηκτική δραστηριότητα του ενδοθηλίου των αγγείων (μειωμένα επίπεδα του ιστικού παράγοντα στο αίμα του ομφάλιου λώρου, συγκέντρωση εικοσανοειδών και πρωτογλυκανών εξαρτώμενη από την ηλικία).¹⁵⁻²⁰

Αντιθέτως, η αυξημένη επίπτωση των ΘΕ στη νεογνική περίοδο αποδίδεται στην εύκολη εκτροπή της ισορροπίας του αιμοστατικού μηχανισμού, λόγω, ενδεχομένως, των χαμηλότερων συγκεντρώσεων των φυσικών ανασταλτών και της μειωμένης ινωδολυτικής δραστηριότητας^{21,22} σε συνδυασμό με τη μεγάλη πυκνότητα του αίματος εξ αιτίας του υψηλού αιματοκρίτη και της μικρής διαμέτρου των αγγείων. Όσον αφορά στην αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΘΕ κατά την εφηβική ηλικία, αυτή αποδίδεται, κυρίως, στις ορμονικές αλλαγές, αλλά και στην ταυτόχρονη λήψη αντισυλληπτικών δισκίων ή σε εγκυμοσύνη.

Το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) αποτελεί τη συχνότερη θέση ανάπτυξης ΘΕ στα παιδιά, (2,1-13 περιπτώσεις/100000 ανά έτος, 12 νεογνά/100000/έτος), αν

και η θρόμβωση του ΚΝΣ είναι σπάνιο σύμβαμα στην παιδική ηλικία σε σχέση με τους ενήλικες.^{9-10,13,23-26} Οι θρομβώσεις αφορούν είτε στις εγκεφαλικές αρτηρίες (arterial ischemic infarct-AIS ή αρτηριακό εγκεφαλικό επεισόδιο-AEE), κυρίως στη μέση εγκεφαλική,^{13,25-27} είτε στο εγκεφαλικό φλεβικό σύστημα (cerebral sinus venous thrombosis-CSVT).²⁸ Η συχνότητα των ΘΕ των φλεβωδών κόλπων είναι 0.67/100000 άτομα ανά έτος και εμφανίζεται ως επί το πλείστον στα νεογνά και στα βρέφη.²⁶⁻²⁸ Στην εκδήλωση ΑΕΕ ενδέχεται να εμπλέκονται ποικίλοι παράγοντες, εν τούτοις τουλάχιστον σε 1/3 των περιπτώσεων ΑΕΕ δεν ανευρίσκεται σαφής αιτιολογία και το επεισόδιο χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθές.^{27,29} ΑΕΕ μπορεί να συμβεί κατά την περιγεννητική περίοδο (ενδομητρίως σε έμβρυα από 28 εβδομάδων κύησης έως νεογνά 7 ημερών). Αναφέρεται συχνότητα 1/4000 τελειόμηνων νεογνών ανά χρόνο.³⁰⁻³²

Η θρόμβωση στα παιδιά είναι πολυπαραγοντικό φαινόμενο. Για την εκδήλωση ΘΕ στα παιδιά απαιτείται η συγκυριακή συμβολή πολλών επίκτητων παραγόντων κινδύνου (ποικίλα υποκείμενα νοσήματα ή καταστάσεις, διάφορα εκλυτικά αίτια). Ειδικότερα, η παρουσία κεντρικού καθετήρα (Central Venous Line-CVL) θεωρείται ο πλέον ισχυρός μονήρης παράγοντας κινδύνου για φλεβική θρόμβωση (Venous Thromboembolism - VTE), όμως κατά κανόνα ασυμπτωματική, στα παιδιά.¹⁰ Οι μέχρι σήμερα μελέτες δεν έχουν αποκαλύψει τη συμβολή προθρομβωτικών παραγόντων στην εμφάνιση ασυμπτωματικών^{8,22} ή συμπτωματικών^{8,24,33} ΘΕ.

Γενετικοί παράγοντες συσχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης ΘΕ, όμως δεν έχει αποδειχθεί αιτιολογική συσχέτιση για τους περισσότερους από αυτούς.^{8,27,34} Ο επιπολασμός θρομβοφιλικών παραγόντων σε παιδιά με ΘΕ αναφέρεται 13-79% σε διάφορες μελέτες.^{8,10,35-37} Η θεραπεία διακύμανση αποδίδεται σε ποικιλομορφία στο σχεδιασμό των μελετών και στον ορισμό των συγγενών προθρομβωτικών διαταραχών, καθώς και στο μικρό αριθμό και τους διαφορετικούς πληθυσμούς των ασθενών. Όσον αφορά στα ΘΕ του ΚΝΣ, και παρά το γεγονός της μεγάλης συχνότητας ιδιοπαθών αρτηριακών ισχαιμικών επεισοδίων (AIS), ο επιπολασμός των θρομβοφιλικών παραγόντων κυμαίνεται σε διάφορες μελέτες από 20-50%.^{8,27,38}

Σημαντικοί κληρονομικοί θρομβοφιλικό παράγοντες θεωρούνται η ανεπάρκεια των πρωτεϊνών C και S (PC/PS) και αντιθρομβίνης (AT), καθώς και η παρουσία των μεταλλάξεων FV Leiden και FII G20210A. Η συχνότητα της ανεπάρκειας των φυσικών αναστολέων στο γενικό πληθυσμό είναι εξαιρετικά μικρή (0,02 -0,4%), ενώ σε μη επιλεγμένους και επιλεγμένους ασθενείς με ΘΕ ανευρίσκονται σε 1,9-3,7% και 4,3-4,8%, αντιστοίχως. Η ανεπάρκεια PC, PS, AT πολλαπλασιάζει το σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης ΘΕ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό κατά 10, 10 και 20 φορές, αντιστοίχως. Η ανεπάρκεια AT συσχετίζεται με υποτροπές ΘΕ. Η παρουσία του FV Leiden και

FII G20210A σε ετερόζυγο μορφή ανιχνεύεται σε 5-7% και 1-3% της Καυκάσιας φυλής, αντιστοίχως, ενώ σε ασθενείς με ΘΕ ο επιπολασμός κυμαίνεται από 20-40% και 7-16%, αντιστοίχως. Η ετεροζυγωτία FV Leiden υπολογίζεται ότι αυξάνει το σχετικό κίνδυνο για θρόμβωση κατά 2-5 φορές σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ενώ η ομοζυγωτία κατά 80. Η ομοζυγωτία FV Leiden ενδέχεται να σχετίζεται και με τις υποτροπές. Ωστόσο, όλοι οι φορείς FV Leiden δεν εκδηλώνουν ΘΕ. Μόνο 10% των φορέων αναπτύσσουν θρόμβωση στη διάρκεια της ζωής τους. Εξ άλλου, είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΘΕ αυξάνεται προϊούσης της ηλικίας. Η φορεία FII G20210A θεωρείται ότι τριπλασιάζει την πιθανότητα ΘΕ. Στα παιδιά υπολογίζεται ότι πενταπλασιάζει την πιθανότητα για οξύ AIS.^{37,39-41} Ο συνδυασμός δύο ή περισσότερων θρομβοφιλικών διαταραχών αυξάνει σημαντικά τις πιθανότητες θρόμβωσης που θα είχε καθεμία ξεχωριστά,^{9,41} αλλά, ενδεχομένως, και τον κίνδυνο υποτροπής.

Η παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (antiphospholipid antibodies - APA), όπως αντιπηκτικά λύκου (lupus anticoagulant - LA), αντικαρδιολιπινικά αντισώματα (anticardiolipin antibodies - ACA), ή αντισώματα έναντι της β₂ γλυκοπρωτεΐνης I (anti-β₂GPI), αποτελεί σημαντικό, επίσης, παράγοντα επίκτητης θρομβοφιλίας, δεδομένου ότι δεκαπλασιάζει τουλάχιστον την πιθανότητα θρόμβωσης και σχετίζεται με υποτροπές ΘΕ.⁴² Ως πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί θρόμβωσης επί παρουσίας APA αναφέρονται: αναστολή ινωδόλυσης, αναστολή συστήματος PC/PS, αναστολή έκκρισης προστακυκλίνης, anti-β₂GPI ή annexin V και ενίσχυση ενεργοποίησης αιμοπεταλίων. Σημειώνεται, πάντως, ότι παρουσία APA στα παιδιά αποτελεί συχνό, αλλά παροδικό, εύρημα μετά από λοιμώξεις, κυρίως ιογενείς, ή/και μετά από λήψη φαρμάκων ή ακόμη ως αποτέλεσμα ακόμη και τροφικών αλλεργιογόνων, χωρίς να σχετίζεται με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (εμφάνιση θρομβώσεων). Συνεπώς, για την αξιολόγηση του ευρήματος συνιστάται επανέλεγχος σε τουλάχιστον 8-12 εβδομάδες μετά από αποφυγή κατά το δυνατόν πιθανών εκλυτικών αιτιών.

Σχετικώς με τη συμβολή θρομβοφιλικών παραγόντων στη θρόμβωση του ΚΝΣ στην παιδική ηλικία, αποτελέσματα από την πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση 22 μελετών,³⁸ στην οποία συμπεριελήφθησαν 3290 ασθενείς με ΘΕ στο ΚΝΣ (1764 με AIS και 1526 με CSVT) και 2799 μάρτυρες, η οποία είχε στόχο την εκτίμηση της συμμετοχής θρομβοφιλικού παράγοντα στον κίνδυνο εμφάνισης πρώτου επεισοδίου ΑΕΕ σε παιδιά ηλικίας από νεογνά έως 18 ετών, φαίνεται να υποδεικνύουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου (είτε αρτηριακού είτε φλεβικού, αδιακρίτως) στους ασθενείς που είχαν κληρονομικό ή επίκτητο παράγοντα θρομβοφιλίας σε σχέση με τους μάρτυρες. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι ασθενείς με ανεπάρκεια φυσικών ανασταλτών ή παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων ή αυξημένα επίπεδα

α-λιποπρωτεΐνης είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα (ανεπάρκεια AT, PC, PS: O.R. 7.06, 8.76, 3.20, αντιστοίχως και APA: O.R 6.95 ή Lp(a): O.R. 6.27), και ακολουθούσαν οι φορείς των μεταλλάξεων FV Leiden και FII G20210A (O.R. 3.26 και 2.43, αντιστοίχως στο σύνολο των ασθενών, ενώ 3.56 και 2.02, αντιστοίχως σε ασθενείς με περιγεννητικό ΑΕΕ). Συνδυασμός θρομβοφιλικών παραγόντων βρέθηκε να αυξάνει σημαντικά τις πιθανότητες για εκδήλωση πρώτου επεισοδίου στο ΚΝΣ (O.R 11.86). Γενετικοί παράγοντες θρομβοφιλίας (ανεπάρκεια PC, φορεία FV Leiden ή FII G20210A) έχουν συσχετισθεί σε παλαιότερες μελέτες με υποτροπή AIS (arterial ischaemic stroke) σε παιδιά.^{14,43-45} όμως η συμβολή τους δεν φάνηκε να επιβεβαιώνεται από τα ευρήματα της μετα-ανάλυσης.³⁸

Ως δυνητικοί θρομβοφιλικοί παράγοντες αναφέρονται, όπως και στους ενήλικες, τα υψηλά επίπεδα των παραγόντων VIII, IX, XI και τα χαμηλά επίπεδα του FXII, υπερिनωδογοναιμία ή δυσινωδογοναιμία, ανεπάρκεια πλασμινογόνου και πολυμορφισμοί στο γονίδιο του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (πχ PAI 4G, που έχει συσχετισθεί με κακή έκβαση επί μηνιγγιτιδοκοκκικής σηψαιμίας) ή του αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (TFPI), υψηλά επίπεδα λιποπρωτεΐνης α [Lp(a)] και ποικίλοι πολυμορφισμοί στο γονίδιο που κωδικοποιεί τη μεθυλενοτετραϋδροφυλική ρεδοκτάση (MTHFR), κυρίως ο MTHFR C677T, ο οποίος εμπλέκεται στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης (Hcy) και μόνο στο βαθμό που οδηγεί σε υπερομοκυστεϊναιμία. Φορεία MTHFR C677T αναφέρεται σε 5-20% του γενικού πληθυσμού.^{22,37,39-40} Επικτήτως, τα επίπεδα της Hcy αυξάνονται σε συνθήκες ένδειας φυλλικού οξέος ή βιταμινών του συμπλέγματος Β.

Η συμμετοχή των θρομβοφιλικών παραγόντων σχετίζεται περισσότερο με φλεβικές θρομβώσεις, εκτός από α) την υπερομοκυστεϊναιμία που κατά κύριο λόγο εμπλέκεται σε αρτηριακές θρομβώσεις με πολλούς και ποικίλους μηχανισμούς που καταλήγουν σε βλάβη του ενδοθηλίου του αγγείου, και β) την παρουσία APA που δύναται να οδηγήσει είτε σε φλεβικές είτε σε αρτηριακές θρομβώσεις. Προκειμένου, όμως, για θρόμβωση ΚΝΣ στα παιδιά, τα ευρήματα για τυχόν επίδραση θρομβοφιλικού παράγοντα δεν φαίνεται να διαφέρουν μεταξύ των ασθενών με αρτηριακό ή φλεβικό ΘΕ.³⁸ Δεν υπάρχουν προς το παρόν μελέτες που να επιβεβαιώνουν το όφελος του ελέγχου για θρομβοφιλία στην εκτίμηση της υποτροπής ΘΕ.^{38,46} Αντιθέτως, τα αποτελέσματα των μέχρι σήμερα μελετών δείχνουν ότι οι περισσότεροι θρομβοφιλικοί παράγοντες αποτελούν μόνον ασθενείς παράγοντες κινδύνου για υποτροπή.⁴⁷⁻⁴⁸ Παρότι, λοιπόν, ανεπάρκεια AT, παρουσία APA, συνδυασμός διαταραχών⁴⁹ και, ίσως, ομοζυγωτία FV Leiden (όπως φαίνεται να αιωρείται από παλαιότερες μελέτες) φαίνεται να σχετίζονται με υποτροπές ΘΕ, ο μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου για επανεμφάνιση ΘΕ θεωρείται προηγηθέν ΘΕ.

Έλεγχος θρομβοφιλίας σε παιδιά με θρόμβωση

Από το 2002 υπάρχει σύσταση για έλεγχο θρομβοφιλίας σε νεογνά και παιδιά με θρόμβωση (αρτηριακή ή φλεβική),⁵⁰ σε ασθενείς με πολλούς επίκτητους παράγοντες κινδύνου^{8,51} ή, όπως και στους ενήλικες, με φλεβική θρόμβωση σε σπάνια θέση.⁵² Ειδικότερα, προκειμένου για αρτηριακό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και δεδομένου ότι έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερος επιπολασμός θρομβοφιλικών παραγόντων σε αυτούς τους ασθενείς σε σχέση με υγιείς μάρτυρες,³⁸ συνιστάται έλεγχος θρομβοφιλίας σε όλα τα παιδιά με AIS, πλην όσων έχουν δρεπανοκυτταρική νόσο.⁵¹ Δεν συνιστάται έλεγχος σε ασθενείς με ασυμπτωματική θρόμβωση σχετιζόμενη με κεντρικό καθετήρα (Central Venous Line CVL-VTE).⁸ Το σκεπτικό της σύστασης περιελάμβανε κυρίως ότι μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να προσφέρουν επιπρόσθετες πληροφορίες για τη βιολογική σημασία αυτών των παραγόντων κινδύνου. Ο βασικός ενδιαυσμός για την αναγκαιότητα του ελέγχου για θρομβοφιλία στα παιδιά είναι ότι προς το παρόν δεν υπάρχουν οδηγίες που να τροποποιούν την αντιμετώπιση του ασθενούς με βάση τα αποτελέσματα του ελέγχου θρομβοφιλίας.^{8,53} Παρόλα αυτά, προκύπτει το ερώτημα αν η ταυτοποίηση κληρονομικού θρομβοφιλικού παράγοντα θα μπορούσε να επηρεάσει την οξεία αντιμετώπιση του ασθενούς, τη διάρκεια της αγωγής, τη διασαφήνιση της αιτιοπαθογένειας του ΘΕ, την απόφαση για θρομβοπροφύλαξη ή την επέκταση του ελέγχου σε άλλα μέλη της οικογένειας.

Οξεία αντιμετώπιση

Ο προσδιορισμός θρομβοφιλικού παράγοντα σχεδόν ποτέ δεν επηρεάζει την οξεία αντιμετώπιση ασθενούς με ΘΕ. Εξαίρεση αποτελεί η πολύ σπάνια περίπτωση νεογνού ή και μεγαλύτερου παιδιού με σοβαρή (ομοζυγωτία ή διπλή ετεροζυγωτία) ανεπάρκεια PC, PS ή AT που προβάλλει με κεραυνοβόλο πορφύρα, εκτεταμένη θρόμβωση σε μεγάλο αγγείο ή διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, όλες καταστάσεις απειλητικές για τη ζωή. Πρώιμη αναγνώριση της ανεπάρκειας κάποιας από τις ανωτέρω πρωτεΐνες επιβάλλει θεραπεία υποκατάστασης με συμπύκνωμα PC ή AT ή με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP).^{8,53}

Τα επίπεδα των βιταμινω-Κ-εξαρτώμενων πρωτεϊνών είναι ούτως ή άλλως χαμηλότερα στα νεογνά σε σχέση με των μεγαλύτερων παιδιών ή ενηλίκων, όμως, υπό φυσιολογικές συνθήκες, υπάρχει ισορροπία προπηκτικής και αντιπηκτικής δράσης. Οι τιμές PC, PS ή AT, ενδέχεται να βρίσκονται παροδικώς χαμηλότερες των φυσιολογικών στην οξεία φάση ΘΕ. Παρομοίως, τα επίπεδα του παράγοντα VIII και της Lp (a) μπορεί να είναι αυξημένα σε συνθήκες φλεγμονής. Συνεπώς, οποιαδήποτε παθολογική δοκιμασία κατά την οξεία φάση θα πρέπει να επαναλαμβάνεται αργότερα και μάλιστα μετά τη διακοπή της

αντιπηκτικής αγωγής. Είναι γνωστό ότι τα επίπεδα της AT μειώνονται επί ηπαρινοθεραπείας και της PC/S επί λήψεως από του στόματος αντιπηκτικών (αντιβιταμίνες Κ). Αιμοληψία για μέτρηση επιπέδων ομοκυστεΐνης γίνεται μετά από 12ωρη νηστεία. Για τα αποτελέσματα του μοριακού ελέγχου προφανώς δεν απαιτείται επανάληψη.

Διάρκεια αγωγής

Ο βασικός λόγος για τον οποίο δίδεται επί μακρόν αντιπηκτική αγωγή σε ασθενή με φλεβοθρόμβωση είναι η πρόληψη νέου ΘΕ. Οι πιθανότητες για υποτροπή είναι μεγαλύτερες όσο πιο κοντά χρονικά βρίσκεται ο ασθενής στο επεισόδιο. Υποτροπή επεισοδίου φλεβοθρόμβωσης συμβαίνει σε 7,5% των παιδιών.⁵³ Οι τρέχουσες οδηγίες που αφορούν στη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής σε παιδιά με πρώτο ΘΕ προέρχονται από μελέτες σε ενήλικες και προτείνουν θεραπεία επί 3-6 μήνες. Ειδικά σε νεογνά με ΘΕ, οι οδηγίες συνιστούν είτε απλώς παρακολούθηση είτε αντιπηκτική αγωγή, συνήθως, από 6 εβδομάδες έως 3 μήνες.⁵³ Δεδομένου ότι η βέλτιστη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί, ουδείς γνωρίζει στην πραγματικότητα αν η παρουσία ή όχι θρομβοφιλικού παράγοντα θα έπρεπε να συνυπολογίζεται για την οποιαδήποτε απόφαση του θεράποντος ιατρού.⁸ Προτείνεται η απόφαση για παράταση της αντιπηκτικής αγωγής να εξετασθεί και να στηρίζεται σε κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια που σχετίζονται με την πιθανότητα για κακή έκβαση (υποτροπιάζοντα ΘΕ και μεταφλεβιτιδικό σύνδρομο). Έτσι, λοιπόν, ιδιοπαθές ΘΕ, διαπίστωση ενεργού μηχανισμού γένεσης θρομβίνης (υψηλά D-dimers), διάφορα χαρακτηριστικά του ίδιου του θρόμβου (έκταση, εντόπιση, λύση), αλλά και παρουσία θρομβοφιλικών παραγόντων, όπως είναι τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα ή ο συνδυασμός πολλών κληρονομικών παραγόντων, λαμβάνονται υπ' όψιν για τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής.^{8,54-56} Συνεπώς, ο εργαστηριακός έλεγχος για ανίχνευση θρομβοφιλικών παραγόντων φαίνεται να έχει νόημα σε παιδί με θρόμβωση, εφ' όσον ενδέχεται να επηρεάσει τη διάρκεια της αγωγής σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Σύμφωνα, πάντως, με τις τελευταίες βασισμένες σε ενδείξεις (evidence-based) αμερικανικές οδηγίες (9th ACCP-American College of Chest Physicians) που αφορούν ειδικώς στη αντιθρομβωτική αγωγή στα παιδιά, παρουσία ή απουσία κληρονομικών θρομβοφιλικών παραγόντων δεν πρέπει να αποτελεί κριτήριο για την διάρκεια ή την ένταση της αγωγής σε παιδιά με φλεβική θρόμβωση.⁵³ Κατά την ενήλικη ζωή, ασθενείς υψηλού κινδύνου για υποτροπή θεωρούνται οι έχοντες ιδιοπαθές ΘΕ και α) ανεπάρκεια AT ή β) συνδυασμό διαταραχών ή γ) παρουσία APA ή δ) κατά πολλούς ερευνητές, ομοζυγωτία FV Leiden. Εξακολουθεί, πάντως, να υπάρχει προβληματισμός αν η παρατεταμένη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής που προτείνεται στις παραπάνω περιπτώσεις προ-

σφέρει μεγαλύτερο όφελος από το κόστος των αιμορραγικών επιπλοκών.^{48,57,58} Σε μετα-ανάλυση 27 μελετών σε παιδιά, αναφέρεται επί πλέον πιθανή συμμετοχή ανεπάρκειας PS και παρουσίας FII G20210A για τον κίνδυνο υποτροπής.⁵⁹ Επισημαίνεται ότι στα παιδιά η παρουσία APA είναι συχνά παροδική και στην περίπτωση αυτή η συμβολή τους στην εκδήλωση ΘΕ δεν είναι γνωστή.⁸

Παθόγνωση

Παρόλο που ο έλεγχος θρομβοφιλίας γίνεται συχνά για να αιτιολογηθεί ιδιοπαθές ΘΕ στα παιδιά, εξακολουθούν να υπάρχουν αλληλοσυγκρουόμενες απόψεις για το αν οι προθρομβωτικοί παράγοντες αποτελούν την αιτία της θρόμβωσης, πολύ περισσότερο σε παιδιά με συνοδά νοσήματα. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι εργαστηριακά ευρήματα θρομβοφιλίας αποτελούν υποχρεωτικά παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση.^{8,36}

Θρομβοπροφύλαξη σε καταστάσεις υψηλού κινδύνου

Αν και πολλοί θεωρούν ότι η ανίχνευση κληρονομικής θρομβοφιλίας σε παιδί με φλεβοθρόμβωση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη χρήση θρομβοπροφύλαξης σε μελλοντικές καταστάσεις υψηλού κινδύνου, άλλοι εκτιμούν ότι ο έλεγχος είναι περιττός, διότι αρκεί το ιστορικό του προηγούμενου ΘΕ για να συστήσει κανείς θρομβοπροφύλαξη σε αυτές τις περιπτώσεις.⁸

Ανίχνευση άλλων μελών στην οικογένεια

Επέκταση του ελέγχου θρομβοφιλίας στα μέλη της οικογένειας παιδιού με θρόμβωση, στο οποίο έχει βρεθεί κληρονομικός παράγοντας θρομβοφιλίας, θεωρείται χρήσιμη στο βαθμό που μπορεί το θετικό εύρημα να βοηθήσει στη λήψη κάποιων θεραπευτικών αποφάσεων, συνεκτιμώντας κάθε φορά τις πιθανότητες κινδύνου για θρόμβωση. Σε ενήλικες π.χ. συνιστάται επιλεκτικά πρωτοπαθής θρομβοπροφύλαξη, επί παροδικών παραγόντων κινδύνου ή νεαρές γυναίκες καλούνται να αποφασίσουν αν επιθυμούν τη λήψη αντισυλληπτικών δισκίων που περιέχουν οιστρογόνα. Θεωρείται, επίσης, ότι η γνώση ότι στην οικογένεια υπάρχει θρομβοφιλία οδηγεί και στην υιοθέτηση υγιεινού τρόπου ζωής (μεσογειακή διατροφή, αποφυγή παχυσαρκίας, άσκηση, διακοπή καπνίσματος κ.λπ.). Προς το παρόν, πάντως, δεν υπάρχουν μελέτες που να επιβεβαιώνουν το όφελος στην οικογένεια από τέτοιον έλεγχο και αντίστοιχη συμβουλευτική.⁸ Αντιθέτως, είναι πολύ σημαντικό να συνειδητοποιήσει κανείς ότι οικογενειακό ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης διπλασιάζει την πιθανότητα εκδήλωσης ΘΕ σε συγγενείς πρώτου βαθμού, ανεξαρτήτως της παρουσίας γνωστού θρομβοφιλικού παράγοντα.^{48,60}

Έλεγχος θρομβοφιλίας σε ασυμπτωματικά παιδιά με οικογενειακό ιστορικό θρομβοφιλίας

Παρά την αυξανόμενη ζήτηση για εργαστηριακό έλεγχο γενικώς για θρομβοφιλία σε ασυμπτωματικά παιδιά, των οποίων κάποιο μέλος από την οικογένεια είτε έχει θετικό ιστορικό θρομβοφιλίας ή ιστορικό ΘΕ, περιορισμένη ένδειξη φαίνεται να υπάρχει που να δικαιολογεί τέτοια προσέγγιση. Εκτεταμένος έλεγχος σε ασυμπτωματικό παιδί πρέπει να αποφεύγεται, πολύ περισσότερο αν ο ενήλικας με το ιστορικό της θρόμβωσης από την ευρύτερη οικογένεια ή ο αντίστοιχος γονέας δεν έχουν προηγουμένως ελεγχθεί. Εφ' όσον βρεθεί κάποιος θρομβοφιλικός παράγοντας στην οικογένεια, υπό συζήτηση παραμένει η αναγκαιότητα ελέγχου του παιδιού για τη συγκεκριμένη διαταραχή. Ακόμη και σε περίπτωση θανάτου γονέα σε νεαρή ηλικία από μαζική πνευμονική εμβολή είναι αμφίβολο, αν ο έλεγχος για θρομβοφιλία στο παιδί θα προσφέρει κάτι, πολύ περισσότερο, αν ο γονέας δεν είχε ελεγχθεί. Κι αυτό γιατί το μεν θετικό εύρημα θα συσχετισθεί με το ΘΕ του γονέα, χωρίς να είναι βέβαιο ότι ευθύνεται, και θα επιβαρύνει με πολύ άγχος το παιδί, ενώ αρνητικό εύρημα θα δώσει ψευδές αίσθημα ασφαλείας. Συνεπώς, η οικογένεια πρέπει να ενημερωθεί διεξοδικά ότι το όφελος του παιδιού από τον εργαστηριακό έλεγχο είναι ενδεχομένως μικρό και η δυνατότητα των εξετάσεων να απαντήσουν στα ερωτήματα περιορισμένη.^{8,48,51,61} Θα πρέπει, επίσης, να γίνει απολύτως κατανοητό ότι το ασυμπτωματικό παιδί δεν πρόκειται να λάβει αντιπηκτική αγωγή απλώς γιατί βρέθηκε κάτι «παθολογικό» στον εργαστηριακό έλεγχο θρομβοφιλίας,^{8,62-63} αφού η πιθανότητα να υποστεί ΘΕ το ίδιο το παιδί είναι εξαιρετικά μικρή, δεδομένης της μικρής επίπτωσης της φλεβοθρόμβωσης στον υγιή παιδικό πληθυσμό (0.07/100.000).¹⁰ Σε χώρες όπως οι ΗΠΑ, όπου τα αποτελέσματα του γενετικού ελέγχου ενδέχεται να επηρεάσουν την ασφαλιστική κάλυψη του ατόμου στο μέλλον, δεν συνιστάται ο έλεγχος σε παιδιά τουλάχιστον μικρότερα των 15 ετών.^{8,15,64} Σε ειδικές περιπτώσεις, όμως, κυρίως στην εφηβεία, όπου ο κίνδυνος για θρόμβωση είναι μεγαλύτερος, η παρουσία θρομβοφιλικού παράγοντα μπορεί να επηρεάσει τις ιατρικές αποφάσεις, π.χ. αποφυγή τοποθέτησης CVL σε ασθενή με κακοήθεια, χορήγηση, ενδεχομένως, θρομβοπροφύλαξης, αν συντρέχουν πολλοί περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου (τραύμα, χειρουργείο, ακινησία κλπ), ή επιλογή άλλου τρόπου αντισύλληψης εκτός των δισκίων ή, στην περίπτωση των αντισυλληπτικών δισκίων, επιλογή 2^{ης} γενιάς σε φορέα FV Leiden, αφού είναι γνωστό ότι η λήψη αντισυλληπτικών τετραπλασιάζει τουλάχιστον το σχετικό κίνδυνο για ΘΕ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας και η παρουσία FV Leiden τον επταπλασιάζει.⁶⁵ Σε κάθε περίπτωση, η εκπαίδευση για αποφυγή επίκτητων παραγόντων κινδύνου και η υιοθέτηση υγιεινού τρόπου ζωής θεωρούνται πιο αποτελεσματικές,⁸ ακόμη και στην πε-

ρίπτωση πιθανής υπερομοκυστεϊναιμίας. Αν και υψηλά επίπεδα ομοκυστεϊνης συσχετίζονται σαφώς με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων,⁶⁶ δεν έχει αποδειχθεί σε μετα-ανάλυση ότι η λήψη φυλλικού οξέος ή βιταμινών του συμπλέγματος Β (παράγοντες που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της Ηcy και των οποίων η ένδεια οδηγεί σε υπερομοκυστεϊναιμία) αποτρέπει τον κίνδυνο καρδιοεμβολικών επεισοδίων.⁶⁷ Επίσης, ενώ μείωση των επιπέδων Ηcy που επιτυγχάνεται μετά από θεραπεία με φυλλικό οξύ ή βιταμίνες του συμπλέγματος Β έχει συσχετισθεί με περιορισμό της αθηρωματικής πλάκας στα στεφανιαία αγγεία, σε μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες δεν τεκμηριώθηκε όφελος στην κλινική έκβαση ασθενών με αθηροσκληρήνωση.^{68,69} Τα επίπεδα Ηcy στο πλάσμα ενδέχεται να αποτελούν απλώς δείκτη και όχι αιτιολογικό παράγοντα της καρδιαγγειακής νόσου.⁷⁰

Έλεγχος θρομβοφιλίας σε ασυμπτωματικά παιδιά χωρίς οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης που βρίσκονται σε κατάσταση αυξημένου κινδύνου

Έλεγχος για θρομβοφιλία γενικώς σε νεαρές εφήβους χωρίς οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης που πρόκειται

να αρχίσουν αντισυλληπτικά δεν συνιστάται.⁵¹ Δεν συνιστάται, επίσης, έλεγχος θρομβοφιλίας σε ασυμπτωματικά παιδιά χωρίς οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης που βρίσκονται σε κατάσταση αυξημένου κινδύνου (π.χ. τοποθέτηση CVL σε παιδί με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία), δεδομένου ότι δεν συνιστάται θρομβοπροφύλαξη.⁵³

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι ο έλεγχος για θρομβοφιλία στα παιδιά παραμένει αμφιλεγόμενο θέμα. Τα αποτελέσματα του ελέγχου είναι χρήσιμα μόνο στο βαθμό που επηρεάζουν θεραπευτικές αποφάσεις σε επιλεγμένες περιπτώσεις παιδιών με οξύ θρομβωτικό επεισόδιο ή, ενδεχομένως, σε ασυμπτωματικό παιδί με οικογενειακό ιστορικό ΘΕ/θρομβοφιλίας, εφ' όσον βρίσκεται σε συνθήκες αυξημένου κινδύνου για θρόμβωση. Παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα που προκύπτουν από έλεγχο χωρίς ενδείξεις δεν αποτελούν από μόνα τους αναγκαία ή ικανή συνθήκη για την εμφάνιση ΘΕ και δημιουργούν άγχος στο παιδί και τους γονείς. Αντιθέτως, αρνητικός έλεγχος θρομβοφιλίας δημιουργεί ψευδές αίσθημα ασφαλείας. Η θρόμβωση στα παιδιά αποτελεί πολύπλοκο φαινόμενο στην εκδήλωση του οποίου συμμετέχει ποικιλία περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Περαιτέρω μελέτες ίσως αποσαφηνίσουν το ειδικό βάρος και το ρόλο των επί μέρους παραγόντων.

Thrombophilia in neonates and children

by Helen Platokouki-Komitopoulou

Haemostasis Unit and Haemophilia Centre, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece

SUMMARY: Thrombosis is a rare event during childhood. Nevertheless, its incidence may increase in the years to come as children with previously fatal underlying diseases have longer overall survival, intervention techniques predisposing to thrombosis are common practice in intensive care units, advanced diagnostic imaging methods are currently available and paediatricians are more sensitized. Besides environmental risk factors for thrombosis, many polymorphisms in genes encoding almost all haemostatic proteins have been found. The role of those defects in the pathogenesis of thrombosis has not as yet been clear. As thrombophilia is considered either a clinical predisposition (spontaneous, extended, recurrent thrombotic episodes or thrombosis at a young age) or the laboratory identification of congenital (or acquired) risk factors for thrombosis. In recent years, paediatric haematologists are frequently asked to evaluate children for thrombophilia testing, although both the cost of the testing has been dramatically increased and the clinical utility of laboratory findings has become increasingly debated. Children most likely to benefit from thrombophilia testing include patients with acute thrombosis (decision for the duration of anticoagulation therapy in selected cases) or individuals at high risk situations for thrombosis with a known positive family history, mainly in first degree relatives. Abnormal laboratory findings of thrombophilia tests are not necessarily or causatively associated with thrombosis in asymptomatic children. Conversely, normal test results may provide false reassurance. Further efforts may lead to the precise estimation of the role and the contribution for thrombosis risk of each thrombophilic factor.

Βιβλιογραφία

1. Jordan FL, Nandorff A. The familial tendency in thromboembolic disease. *Acta Med Scand.* 1956; 156:267-275.
2. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh.* 1965; 13:516-530.
3. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest.* 1981; 68:1370-1373.
4. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with partial deficiency of protein S. *N Engl J Med.* 1984; 311:1525-1528.
5. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation FV associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994; 369:64-67.
6. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88:3698-3703.
7. Reitsma PH, Rosendaal FR. Past and future of genetic research in thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2007; 5:264-269.
8. Raffini L. Thrombophilia in children: Who to test, How, When, and Why? *Hematology (American Society of Hematology/ Education Program Book).* 2008; 228-235.
9. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1997; 18:1-6.
10. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood.* 1994; 83:1251-1257.
11. Chan AK, deVeber G, Monagle P, Brooker LA, Massicotte PM. Venous thrombosis in children. *J Thromb Haemost.* 2003; 1:1443-1455.
12. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr.* 2004; 145:563-565.
13. Μάντζιου ΘΑ. Θρομβοεμβολικά επεισόδια στα παιδιά. Διδακτορική Διατριβή. Αθήνα 2004.
14. Roach ES, Colomb MR, Adams R, et al. Management of stroke in infants and children. A scientific statement from a special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council on cardiovascular disease in the young. *Stroke.* 2008; 39:2644-2691.
15. Tormene D, Covasso S, Rossetto V, Simioni P. Thrombosis and thrombophilia in children: A systematic review. *Semin Thromb Hemost.* 2006; 32:724-728.
16. Andrew M. Developmental Hemostasis: Relevance to thromboembolic complications in pediatric patients. *Thromb Haemost.* 1995; 74:415-25.
17. Andrew M, Schmidt B, Mitchell L, Paes B, Ofosu F. Thrombin generation in newborn plasma is critically dependent on the concentration of prothrombin. *Thromb Haemost.* 1990; 63:27-30.
18. Mitchell L, Piovela F, Ofosu F, Andrew M. Alpha-2-macroglobulin may provide protection from thromboembolic events in antithrombin III deficient children. *Blood.* 1991; 78:2299-2304.
19. Andrew M, Vegh PA, Mitchell L. Thrombin (IIa) regulation in children differs from adults both in the absence and presence of heparin. *Thromb Haemost.* 1993; 69:764-765.
20. Ling X, Delorme M, Berry L, et al. Alpha-2-macroglobulin remains as important as antithrombin III for thrombin regulation in cord plasma in the presence of endothelial cell surfaces. *Pediatr Res.* 1995; 37:373-378.
21. Nowak-Gottl U, Kosch A, Schlegel N. Thromboembolism in newborns, infants and children. *Thromb Haemost* 2001; 86:1-18
22. Turebylu R, Salis R, Erbe R, Martin D, Lakshminrushima S, Ryan RM. Genetic prothrombotic mutations are common in neonates but are not associated with umbilical catheter-associated thrombosis. *J Perinatol.* 2007; 27:490-495.
23. Nowak-Gottl U, von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two-year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997; 76:F163-F167.
24. van Omen CH, Heijboer H, Buller HR, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Paediatr.* 2001; 139:676-681.
25. De Veber G. Stroke and the child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors. *Current Opin Neurol.* 2002; 1:1443-1455.
26. Tormente D, Cavasso S, Rossetto V, Simioni P. Thrombosis and thrombophilia in children. A systematic review. *Semin Thromb Haemost.* 2006; 33:724-728.
27. Komitopoulou A, Platokouki H, Kapsimali Z, Pergantou H, Adamtziki E, Aronis S. Mutations and polymorphisms in genes affecting hemostasis proteins and homocysteine metabolism in children with arterial ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2006; 22:13-20.
28. De Veber G, Andrew M, Adams C. Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group: cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med.* 2001; 345:417-423.
29. Ganesan V, Prengler M, McShane M, Wade A, Kirkham F. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2003; 53:167-173.
30. Nelson K, Lynch J. Stroke in newborn infants. *Lancet.* 2004; 3:133-138.
31. Aden U. Neonatal stroke is not a harmless condition. *Stroke.* 2009; 40:1948-1949.
32. Sehgal A. Perinatal Stroke: a case-based review. *Eur J Pediatr.* 2011; 171:225-234.
33. Mitchell LG, Andrew M, Hanna K, et al. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase: results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with ALL treated with L-asparaginase (PARKAA) Study. *Cancer.* 2003; 97:508-516.
34. Komitopoulou A, Platokouki H, Kapsimali Z, et al. Mutations and polymorphisms in genes affecting haemostasis components in children with thromboembolic disease. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2006; 35:392-397.

35. Revel-Vilk SK. Thrombophilia in children with venous disease. *Thromb Res.* 2006; 118:59-60.
36. Ehrenforth S, Junker R, Koch HG, et al. Multicentre evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood. *Childhood Thrombophilia Study Group. Eur J Paediatr.* 1999; 158:S97-104.
37. Κομποπούλου Α. Καταγραφή νέων γονιδιακών μεταλλάξεων και γενετικών πολυμορφισμών σε νεογνά και παιδιά με θρόμβωση σε ποικίλες θέσεις. Διδακτορική διατριβή. Αθήνα 2007.
38. Kenet G, Lütkehoff LK, Albisetti M, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation.* 2010; 121:1838.
39. Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood.* 2009; 95:1517-1532.
40. Franco RI, Reitsma PH. Gene polymorphisms of the haemostatic system and the risk for arterial thrombotic disease. *Br J Haematol.* 2001; 115:491-506.
41. Khan S. Hereditary thrombophilia. A review. *Thrombosis J.* 2006; 4:15-23.
42. Lim W, Crower MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 295:1050-1057.
43. Strater R, Becker S, von Eckardstein A, et al. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood- a 5-year follow up study. *Lancet.* 2002; 360:1540-1545.
44. Ganesan V, Prengler M, Wade A, Kirkham FJ. Clinical and radiological recurrence after childhood arterial ischemic stroke. *Circulation.* 2006; 114:2170-2177.
45. Mackay MT, Monagle P. Perinatal and early childhood stroke and thrombophilia. *Pathology.* 2008; 40:116-123.
46. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009; issue 1.
47. Middeldorp L. Thrombophilia: an update. *Semin Thromb Haemost.* 2007; 33.
48. Middeldorp S. Evidence-based approach to thrombophilia testing. *J Thromb Thrombolysis.* 2011; 31:275-281.
49. Nowak-Gottl U, Junker R, Kreuz W, et al. Risk of recurrent venous thrombosis with combined risk factors. *Blood.* 2001; 97:858-862.
50. Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, et al. Laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients. On behalf of the Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb Haemost.* 2002; 88:155-156.
51. Raffini L. Screening for inherited thrombophilia in children. Up To Date 2014, www.uptodate.com.
52. Tait C, Baglin T, Watson H, et al on behalf of British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2012; 159:28-38.
53. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Gottl U. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). *Chest.* 2012; 141:e737-e801.
54. Manco-Johnson MJ. How I treat venous thrombosis in children. *Blood.* 2006; 107:21-29.
55. Young G, Friedrichs F, Chan A, et al. Impact of inherited thrombophilia on symptomatic venous thromboembolism (VTE) in children: a systematic review and meta-analysis of studies including 2470 pediatric patients. *Blood.* 2007; 110: Abstr. 3189.
56. Young G, Friedrichs F, Goldenberg N, et al. Impact of the factor II G20210A variant and factor V G1691A on recurrent venous thromboembolism in children: an International Multicentre Cohort Study. *Blood.* 2007; 110:Abstr. 1641.
57. Martinelli I. Pros and cons of thrombophilia testing: pros. *J Thromb Haemost.* 2003; 1:410-411.
58. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2006; 166:729-736.
59. Young G, Albisetti M, Bonduel M, et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation.* 2008; 118:1373-1382.
60. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikelboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 2008; 169:610-615.
61. Thornburg CD, Dixon N, Paulyson-Nunez K, Ortel T. Thrombophilia screening in asymptomatic children. *Thromb Res.* 2008; 121:597-604.
62. Walker ID, Greaves M, Preston FE. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol.* 2001; 14:512-528.
63. Monagle P, Newall F, Campbell J. Anticoagulation in neonates and children: pitfalls and dilemmas. *Blood Rev.* 2010; 24:151-162.
64. Tormente D, Simioni P, Prandoni P, et al. The incidence of venous thromboembolism in thrombophilic children: a prospective cohort study. *Blood.* 2002; 100:2403-2405.
65. Rosendaal FR, Holmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost.* 2001; 86:112-123.
66. Homocysteine: The Rubik's cube of cardiovascular risk factors [Editorial]. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83:1200-1202.
67. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2006; 296:2720-2726.
68. Antoniadis C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, et al. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials. *Eur Heart J.* 2009; 30:6-15.
69. Cohn DM, Vansenne F, de Borgie CA, Middeldorp S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; CD007069.
70. Moat SJ. Plasma total homocysteine: instigator or indicator of cardiovascular disease? *Ann Clin Biochem.* 2008; 45:345-348.