

RACCOMANDAZIONI DIAGNOSI E TERAPIA DELLE TROMBOSI NEONATALI

A cura del

Gruppo di Ematologia Neonatale (GIEN) della Società Italiana di Neonatologia (SIN)

e del

Comitato Strategico di Studio Coagulazione (CSS) della Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP)

Coordinatori:

Bagna R, SCU Neonatologia, ASO OIRM-S. Anna, Torino

Casani A, UOC di TIN e TIP, AO G. Rummo, Benevento

Motta M, Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale dei Bambini, Brescia

Pinto L, Presidente SIMEUP, Sezione Campania

Saracco P, SCU Oncoematologia, ASO OIRM-S. Anna, Torino

Testa M, Patologia e Terapia Intensiva Neonatale, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Cagliari

Gruppo di lavoro

Barberis L, SC Neonatologia, ASO OIRM-S. Anna, Torino

Ghirardello S, NICU, Fondazione IRCCS, Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Università di Milano, Milano

Molinari AC, Unità Trombosi Emostasi, Dip Ematologia e Oncologia, Osp G. Gaslini, Genova

Ramenghi LA, NICU, Fondazione IRCCS, Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Università di Milano, Milano

INDICE

Introduzione e Scopo delle Raccomandazioni	Pag 3
Metodologia e Classificazione	Pag 3
Epidemiologia della trombosi neonatale	Pag 5
Tipologia e localizzazione della trombosi neonatale	Pag 5
Fattori di rischio di trombosi neonatale	Pag 6
Diagnosi clinica e strumentale	Pag 7
Diagnosi ematochimica	Pag 11
Terapia antitrombotica in epoca neonatale	Pag 14
Trombosi catetere-correlate	Pag 21
Riassunto delle Indicazioni specifiche	Pag 25
Bibliografia	Pag 27

INTRODUZIONE E SCOPO DELLE RACCOMANDAZIONI

I neonati sono il gruppo di bambini più frequentemente colpito da eventi tromboembolici (TE). In anni recenti, studi basati su registri nazionali e internazionali che ne hanno indagato l'epidemiologia e i fattori di rischio associati, hanno evidenziando significative differenze fra il neonato e l'adulto [1] [2] [3]. La gestione della trombosi in quest'epoca di vita è particolarmente complicata a causa dalla scarsità di studi clinici controllati eseguiti sui neonati (4). Di conseguenza è difficile ottenere indicazioni sull'idoneità degli strumenti diagnostici, sul trattamento più efficace e sicuro, e sul periodo di osservazione adeguato per verificare eventuali esiti a distanza [4]. Inoltre, il problema è destinato a crescere di importanza negli anni, in quanto, grazie al progresso della terapia intensiva e all'applicazione di terapie invasive quali cateterismo venoso ed arterioso, è in aumento la sopravvivenza dei neonati a rischio, ed in particolare dei neonati prematuri e di peso molto basso alla nascita [5].

Lo scopo di queste raccomandazioni è quello di fornire uno strumento per la gestione, la diagnosi e il trattamento delle trombosi in epoca neonatale (0-28 gg).

E' importante sottolineare come la mancanza di studi clinici controllati abbia condizionato fortemente la forza delle raccomandazioni.

METODOLOGIA

Per la redazione del presente documento è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura ricercando : Studi randomizzati controllati, Studi di coorte, Studi caso-controllo, Serie di casi, Case reports, Editoriali, Review, Metanalisi, Report di congressi, idee e opinioni di esperti. Inoltre sono state considerate le raccomandazioni espresse su linee guida pubblicate già esistenti in accordo al livello di evidenza riportato, in particolare American College of Chest Physicians ACCP Guidelines [6] e American Heart Association AHA guidelines Management of stroke in infants and children [7]. La ricerca bibliografica è stata effettuata mediante parole chiave variamente combinate sulle banche dati Medline-Pubmed, Embase e Cochrane Library dal 1994 al 30.06.2009. Per la stesura del documento è stato consultato il Manuale Metodologico del Programma Nazionale per le Linee Guida (PNLG) pubblicato nel 2002 ed aggiornato a maggio 2004 (http://www.pnlg.it/doc/Manuale_PNLG.pdf) e la US Agency for Health Care Policy and Research. Le indicazioni, con i relativi livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni, sono state classificate secondo lo schema riportato in tabella 1.

Questo documento è rivolto a neonatologi, pediatri e altre figure professionali, con competenza in ambito neonato logico, coinvolte nel processo diagnostico-terapeutico.

L'Implementazione di questo documento prevede:

- 1) Presentazione e discussione al Congresso della Società Italiana di Neonatologia (SIN) e delle altre Società affiliate
- 2) Pubblicazione su sito internet Società Italiana di Neonatologia
- 3) Pubblicazione su riviste pediatriche
- 4) Corsi di formazione ed aggiornamento

L'aggiornamento del documento è previsto fra 4 anni se non intervengono prima segnalazioni di particolare rilevanza scientifica

Dichiarazione sul conflitto di interessi: nessuno degli autori ha ricevuto finanziamenti di alcun genere per la stesura di questo documento.

Tabella 1. Classificazione delle raccomandazioni

<p>Livello di evidenza</p> <p>I a Evidenza ottenuta da meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati (RCT). I b Evidenza ottenuta da almeno un RCT. II a Evidenza ottenuta da almeno un studio controllato ben disegnato senza randomizzazione. II b Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio quasi-sperimentale ben disegnato. III Evidenza ottenuta da studi descrittivi non-sperimentali ben disegnati, come studi comparativi, di correlazione e di casi. V Evidenza ottenuta da rapporti di commissioni di esperti o opinioni e/o esperienze cliniche di persone autorevoli.</p> <p>Forza delle raccomandazioni</p> <p>A (Livelli di Evidenza Ia, Ib) Richiede: almeno un RCT come parte dell'insieme di letteratura di complessiva buona qualità e consistenza che suggerisce specifiche raccomandazioni. B (Livelli di Evidenza IIa, IIb, III) Richiede: disponibilità di studi clinici ben condotti ma non RCT sui temi della raccomandazione. C (Livello di Evidenza IV) Richiede: evidenza ottenuta da rapporti di commissioni di esperti o opinioni e/o esperienze cliniche di persone autorevoli. Indica assenza di studi clinici direttamente applicabili di buona qualità.</p>
--

EPIDEMIOLOGIA DELLA TROMBOSI NEONATALE

L'epidemiologia della TE neonatale differisce significativamente da quella delle altre età (8). L'incidenza stimata della malattia tromboembolica in età pediatrica è di 0.07 casi/10.000 (1), significativamente inferiore a quella dell'adulto; in età neonatale, l'incidenza di trombosi sintomatica riportata dal Registro Nazionale Tedesco è pari a 0,51 casi ogni 10.000 nati vivi (3). L'incidenza di eventi tromboembolici in neonati ricoverati in Unità di Terapia Intensiva Neonatale è stimata di circa 24 casi ogni 10000 bambini ricoverati (1). In Italia non sono disponibili dati epidemiologici su base nazionale, ma solo casistiche di pazienti.

TIPOLOGIA E LOCALIZZAZIONE DELLA TROMBOSI NEONATALE

Le trombosi possono essere venose o arteriose e in varie sedi anatomiche, incluse il sistema nervoso centrale. Si preferisce suddividere la trombosi sistemica da quella cerebrale [5, 8, 9]. La tipica sede della trombosi arteriosa, a parte la trombosi dell'arteria renale, è nel sito di accesso del catetere vascolare arterioso [10]. Le principali sedi di localizzazione della trombosi nel neonato sono riassunte in tabella 2.

Tabella 2. Tipologia e principali localizzazioni delle trombosi neonatali.

TROMBOSI SISTEMICA	
Trombosi venose	Trombosi venosa profonda degli arti Vasi del collo e intratoracici Embolia polmonare Vene renali Vene epatiche Vena cava superiore e inferiore Vena porta Intracardiaca destra Vene mesenteriche Vena retinica
Trombosi arteriose	Aorta Intracardiaca sinistra Arteria renale Arteria mesenterica Arteria ombelicale Arterie degli arti
TROMBOSI CEREBRALE	
Trombosi dei seni cerebrali	Seni cerebrali, in prevalenza seno sagittale superiore e seni traversi
Stroke ischemico arterioso	Vasi circolo carotideo (2/3 dei casi), in particolare a.cerebrale media e piccole arterie

FATTORI DI RISCHIO DI TROMBOSI NEONATALE

La concomitanza di più fattori aumenta la probabilità di TE in epoca neonatale [11, 12]. Si distinguono fattori protrombotici, fattori materni, fattori fetali/neonatali. I fattori “protrombotici” includono fattori ereditari (vedi tabella 3) o acquisiti (anticorpi antifosfolipidi, consumo degli inibitori naturali, etc.) che possono alterare l'equilibrio del sistema emostatico e concorrere a scatenare l'insorgenza di una trombosi in epoca neonatale.

Tabella 3. Fattori ereditari di rischio protrombotico

Comuni	Rari
<ul style="list-style-type: none">• Fattore V G1691A Leiden• Fattore II G20210A• Aumento della lipoproteina (a)• Moderata iperomocisteinemia• MTHFR, 677C>T (quando associate ad iperomocisteinemia)	<ul style="list-style-type: none">• Deficit di proteina C• Deficit di proteina S• Deficit di antitrombina• Deficit di cofattore eparinico II• Delezione angiotensin 1 converting enzyme
Probabili ereditari	Molto rari
<ul style="list-style-type: none">• FVIII elevato• FIX elevato• FXII ridotto	<ul style="list-style-type: none">• Disfibrinogenemia• Dis/ipoplasminogenemia• Omocistinuria omozigote

Il difetto grave (omozigosi o eterozigosi composta) di proteina C e proteina S può determinare trombosi multiple, emorragie retiniche e la purpura fulminans. Il difetto lieve (eterozigosi) di AT determina una condizione protrombotica a penetranza maggiore rispetto a quello di proteina C e S.

In particolare le anomalie trombofiliche possono portare ad eventi avversi materni e fetali [13-17] attraverso trombosi dell'interfaccia materno-placentare. La trombosi sul lato materno porta a preclampsia, ridotta crescita intrauterina, aborto o morte fetale. La trombosi sul versante fetale configura una possibile fonte di emboli che nel feto, bypassando la circolazione polmonare ed epatica, possono raggiungere il circolo cerebrale.

I fattori di rischio materni includono: lo stato protrombotico “gravidico” (comprese le trombofilie acquisite quali gli anticorpi antifosfolipidi, ed ereditarie), disordini autoimmuni, diabete, abuso di droghe tipo cocaina, pre-eclampsia, infezioni, corioamnionite, infertilità e suo trattamento, complicanze del parto.

I fattori fetali/neonatali includono, oltre alla trombofilia ereditaria: trasfusione feto-fetale, infezioni e meningite fetale/neonatale, sepsi, asfissia perinatale, distress respiratorio, cardiopatie congenite cianogene, ipoglicemia (nel pretermine), policitemia, disidratazione, circolazione fetale persistente, sindrome nefrosica congenita, enterocolite necrotizzante, iposviluppo fetale, ECMO, etnia (razza negra) e la presenza di catetere.

Escludendo i casi di trombosi della vena renale, le trombosi catetere-correlate sono responsabili nei registri canadese e olandese rispettivamente dell' 89% e del 94% di TE neonatale. I principali fattori di rischio sono: la dimensione del catetere, lo scorretto posizionamento, la durata di permanenza, la trombogenicità del materiale (polietilene versus silicone), il tipo di infusione (Nutrizione parenterale totale con alti livelli di destrosio, il calcio o gli emoderivati) e la concomitanza di infezione sistemica [18] (vedi paragrafo specifico).

DIAGNOSI CLINICA E STRUMENTALE

Diagnosi clinica

La diagnosi clinica di TE nei neonati è variabile e dipende dalla sede e dalla estensione del trombo. Nel neonato, anche in assenza di cardiopatia, la presenza di shunt venoarteriosi con conseguente possibilità di embolia paradossa, rende talvolta artificiosa la distinzione in eventi arteriosi, venosi ed a carico del SNC; distinzione che tuttavia mantiene una sua utilità sul piano pratico [5].

Complicanze precoci: è importante riconoscere le possibili immediate complicanze della TE neonatale al fine di adottare una corretta scelta terapeutica (tabella 4).

Complicanze tardive ed esiti: la sindrome post-trombotica (PTS) è una grave complicanza a lungo termine della TE venosa causata dalla insufficienza delle valvole delle vene perforanti che si manifesta con edema, porpora, dermatite eczematosa, prurito, ulcere e/o cellulite; è stata descritta in bambini che avevano presentato TE venosa in epoca neonatale [19]. Studi che riportano gli esiti neurologici ed i fattori predittivi degli esiti nei neonati con stroke sono purtroppo limitati [20] [21]

In tabella 4 sono riportati i dati clinici e le principali complicanze ed esiti delle trombosi neonatali, in relazione alla loro localizzazione.

Diagnosi strumentale

La scelta dell'indagine diagnostica deve tener conto dell'invasività dell'esame in relazione alla sintomatologia, alle condizioni cliniche e alle disponibilità diagnostiche possibili nella realtà in cui si opera (**Livello di evidenza IV; forza della raccomandazione C**). In tabella 5A e 5B sono riportate le principali metodiche utilizzate per la diagnosi strumentale di trombosi sistemica e cerebrale, rispettivamente.

Tabella 4. Clinica, possibili complicanze ed esiti di trombosi neonatale.

TROMBOSI VENOSA	Clinica	Complicanze precoci	Complicanze tardive
Trombosi venosa arti	edema, iperemia, cianosi, dolore	ostruzione venosa, circolo cutaneo collaterale, chilotorace	Sviluppo circoli collaterali, PTS, discrepanza dimensioni arti
Trombosi venosa catetere-correlata	asintomatica; sepsi o infezione persistente, piastrinopenia persistente, malfunzionamento del catetere, aritmia, distress respiratorio, pianto, fontanella bombata	sindrome cava superiore o inferiore, embolia polmonare, stroke da embolo paradossoso	Dolore agli arti e addominale, varici, PTS
Trombosi atriale destra	diagnosi accidentale; insufficienza cardiaca, malfunzionamento del catetere, sepsi persistente, comparsa nuovo soffio, aritmia	Embolia polmonare, anche fatale (Bendaly EA Ped Cardiol 2008)	
Trombosi portale	spesso asintomatica, epatopatia, distensione addominale, epatosplenomegalia	Insufficienza epatica, emorragia gastrointestinale	ipertensione portale, atrofia epatica, ritardo di crescita, sindrome epato-polmonare, colestasi
Trombosi vena renale	macroematuria, piastrinopenia, massa addominale, ipertensione, febbre, edema agli arti inferiori e cianosi	Emorragia surrenalica, morte	ipertensione, atrofia renale irreversibile
TROMBOSI ARTERIOSA	Clinica	Complicanze precoci	Complicanze tardive
Aorta	mima la coartazione, iposfigmia o estremità fredde; discrepanza pressione, temperatura e perfusione tra arti sup. e inf., cute mazzata	Scompenso cardiaco, morte (33%)	
Intracardiaca sinistra	grave disfunzione ventricolare (quasi esclusivamente in cardiopatico)	Embolizzazione a circolo cerebrale, morte	
Rene	ipertensione secondaria a ipoperfusione renale		ipertensione
Intestino	alimentazione enterale non tollerata, ristagno gastrico biliare, feci ematiche, pneumatosi intestinale	Infarto intestinale	
Polmone	insufficienza cardiaca destra, desaturazione, alterato rapporto V/Q	Insufficienza cardiorespiratoria, exitus	ipertrofia sezioni cardiache destre
Catetere arterioso ombelicale	enterocolite necrotizzante insufficienza renale, ischemia agli arti da eventi embolici	ischemia mesenterica, ipertensione, insufficienza renale, perdita di arto, scompenso cardiaco. [8, 22] [9]	ipertensione portale, insufficienza renale, discrepanze lunghezza arti inferiori, claudicatio e paraplegia [23]
Arterie femorali o periferiche	estremità pallide, fredde, iposfigmia, ipotensione sino a ischemia tronco e arti. Attenta sorveglianza clinica polsi e colorito cutaneo.	Ischemia irreversibile con perdita arti, morte	discrepanze nella lunghezza degli arti inferiori, claudicatio e paraplegia [23]
TROMBOSI SNC	Clinica	Complicanze precoci	Complicanze tardive
Stroke ischemico arterioso	convulsioni, crisi di cianosi, letargia, apnee, difficoltà ad alimentazione	Coma, morte (rara)	deficit neurologici
Trombosi seni cerebrali	letargia, suzione debole, convulsioni; ipertensione intracranica. Imaging: Lesioni cerebrali suggestive: emorragia intraventricolare del nato a termine, emorragie talamiche, sia unilaterali che bilaterali. [7] [24] [25]	Coma, sindrome convulsiva, morte (8-24%)	deficit neurologici

Tabella 5A. Principali metodiche per la diagnosi strumentale di trombosi sistemica

Diagnosi strumentale di trombosi sistemica (modificato da Hematology 2006)			
Indicazioni	Metodica	Limiti	Vantaggi
Trombosi venosa profonda	<ul style="list-style-type: none"> • ECOGRAFIA COLOR DOPPLER • VENOGRAFIA • TC spirale, • RMN 	<p>Minore sensibilità nelle trombosi del sistema venoso superiore rispetto alla venografia. In particolare succlavia: venografia più sensibile</p> <p>Nella trombosi della giugulare meno sensibile della ecografia. [26]</p> <p>Esposizione a radiazioni e mdc</p>	<p>Non invasivo, comunemente utilizzato per confermare il sospetto clinico di TE venosa o individuare i neonati asintomatici. Test di scelta nella trombosi venosa renale [27, 28]</p> <p>Gold standard nella trombosi catetere-correlato [26, 29]</p>
Trombosi catetere –correlata (CVC) Trombosi intracardiaca	ECOCARDIOGRAFIA	Indicata la venografia per conferma diagnostica [29]	
Embolia polmonare	<ul style="list-style-type: none"> • ECOCARDIOGRAFIA • SCINTIGRAFIA POLMONARE 	Eccetto trombi distali	Non invasivo , test di scelta iniziale nel neonato critico
Trombosi arteriosa	<ul style="list-style-type: none"> • ANGIOGRAFIA • ECOGRAFIA • TC • RMN 	<p>Angiografia rischiosa e pertanto poco impiegata in epoca neonatale</p> <p>Sottostima TE arteriosi clinicamente significativi, specie se con completa occlusione vasale</p>	<p>Gold standard nelle TE arteriose catetere correlate</p> <p>Sono le metodiche più impiegate [6, 10]</p>

Tabella 5B. Principali metodiche per la diagnosi strumentale di trombosi cerebrale

Diagnosi strumentale di Trombosi cerebrale			
Indicazione	Metodica	Limiti	Vantaggi
Trombosi dei seni venosi	<ul style="list-style-type: none"> • COLOR DOPPLER US • TC • RM • RM con venografia 	Falsi positivi per le peculiarità dell'encefalo neonatale (elevato ematocrito, ridotta densità sostanza bianca non mielinizzata, ridotta velocità del flusso cerebrale) [30]	<p>Metodica non invasiva per la diagnosi ed il monitoraggio; dà informazioni sul trombo e sul flusso[31, 32], necessita di sonde ad alta definizione</p> <p>Rappresentano il gold standard per la diagnosi [33]</p>
Stroke ischemico	<ul style="list-style-type: none"> • ECOGRAFIA • TC • RM convenzionale (T1 e T2 pesate) (MRI) • ANGIO RM (MRA) • RM a diffusione di immagine (DWI) 	<p>Bassa sensibilità [34]</p> <p>Idem</p> <p>Nei primi giorni poco sensibile: utile la DWI</p> <p>Sensibilità declina dopo 5 gg dalla comparsa dei sintomi: utile la MRI</p>	<p>Rappresentano le metodiche standard per la diagnosi[35]</p> <p>Valore prognostico della MRI [36]</p>

DIAGNOSI EMATOCHIMICA

Cenni di emostasi neonatale

È un sistema dinamico in evoluzione con differenze quantitative, ma soprattutto funzionali rispetto all'adulto: riduzione (50%) del livello di alcune proteine pro-coagulanti, in particolare dei fattori vitamina K dipendenti (II, VII, IX, X) e dei fattori di contatto (XI, XII, prekallikreina, e HMWK), ma anche riduzione (30%) degli inibitori diretti della trombina (antitrombina, cofattore II dell'eparina) e degli inibitori indiretti (proteina C e proteina S); l'alfa-2 macroglobulina è invece aumentata. I test coagulativi convenzionali PT e APTT sono fisiologicamente allungati nel neonato. La generazione di trombina è ritardata, ma il consumo di protrombina è minore e il potenziale endogeno trombinico misurato è pari all'adulto [37]; il sistema fibrinolitico risulta efficiente nonostante livelli diminuiti di plasminogeno e alfa2-antiplasmina (50% e 80%), in quanto è presente aumento di attivatori (tPA e uPA) e regolatori (PAI-1). I fattori V, VIII, XIII, fibrinogeno sono pari ai valori dell'adulto, il fattore Von Willebrand è normale o aumentato con prevalenza di multimeri ad alto peso molecolare, forse per il livello ridotto di ADAMST13; sono elevati i livelli di TAT (complesso trombina-AT), trombotomodulina e D-dimeri. Queste caratteristiche sono dipendenti dall'età gestazionale e sono più accentuate nei neonati pretermine [9, 16]: pertanto, è necessario fare riferimento ai valori di normalità disponibili per le diverse età gestazionali. [38]

Valutazione della coagulazione e diagnosi ematochimica di trombosi

La piastrinopenia costituisce l'indicatore più sensibile di trombosi del microcircolo (sepsi) e del macrocircolo. [5, 9, 16, 39]. Pertanto la persistenza di ridotti livelli di piastrine, e/o di fibrinogeno devono sempre far sospettare una trombosi [39]. L'aumento del valore di d-dimero nel neonato ha una scarsa specificità; può avere valore predittivo negativo, servendo più a escludere che a fare diagnosi di trombosi.

In caso di sospetto di trombosi i test da eseguire per la valutazione basale dell'emostasi sono: Emocromo completo, PT, APTT e fibrinogeno (**Livello di evidenza IV; forza della raccomandazione C**). Può essere associato il dosaggio del d-dimero esclusivamente per il suo valore predittivo negativo.

Esami di laboratorio per lo screening di trombofilia.

Dosaggio attività Anti-trombina, proteina C e proteina S: Il difetto omozigote è di facile diagnosi con livelli quasi assenti (<0.01 U/ml), il difetto eterozigote è di difficile diagnosi e va ripetuto dopo 3-6 mesi dall'evento trombotico per la conferma diagnostica. Il dosaggio nei genitori oppure il confronto con gli altri fattori K dipendenti è di aiuto per la diagnosi. .

Resistenza alla proteina C attivata: le grandi variabilità del livello di fattore VIII rendono questo test inappropriato in epoca neonatale (eseguire test molecolare).

Test molecolari: mutazione fattore V Leiden (prevalenza 2-4%) e mutazione 20210 protrombina (1-3%), possono avere un ruolo nella patogenesi della trombosi neonatale; a scopo diagnostico può essere utile eseguire l'analisi, che può essere effettuata anche a distanza di tempo. Anche se è stata riportata associazione tra presenza di mutazione in omozigosi o doppia eterozigosi MTHFR C677T e A1298C e trombosi cerebrale neonatale, per lo più in associazione a moderata iperomocisteinemia, data la elevata frequenza della mutazione MTHFR in alcune popolazioni caucasiche vi è discordanza sulla giustificazione a eseguire l'analisi.

Lipoproteina(a): proteina chimerica con identità di sequenza simile al plasminogeno. Livelli sierici aumentati sono stati associati ad aumentato rischio di trombosi nel neonato, nella popolazione tedesca; siccome i livelli tendono ad aumentare durante il primo anno di vita il test va ripetuto a 8-12 mesi.

Anticorpi antifosfolipidi (lupus anticoagulante, anticorpi anti-cardiolipina e anti-beta2-glicoproteina I): neonati da madri con malattia autoimmune e anticorpi antifosfolipidi possono sviluppare trombosi, in genere stroke ischemico in presenza di autoanticorpi trasmessi dalla madre; si raccomanda esecuzione di questi test, preferibilmente nella madre, in caso di TE senza altri fattori di rischio [9, 40, 41].

Altre indagini (da eseguire solo in caso di familiarità nota o sospetta o ad uso ricerca). La *disfibrinogenemia* è una rara ma ben documentata anomalia protrombotica. Valori elevati di *fattore VII, VIII, IX* [42] e *fattore XI* e *deficit di XII* sono risultati associati all' aumento del rischio di TE; studi recenti riportano correlazione tra varianti genetiche e polimorfismi dei geni di Proteina C reattiva, IL4/IL13, Glutazione perossidasi-3, Tissue factor e rischio di stroke in bambini e giovani adulti (International Society Thrombosis Hemostasis, Boston 2009).

Raccomandazioni specifiche per lo screening di trombofilia

1. Una trombofilia ereditaria deve sempre essere ricercata in un neonato in presenza di una TE spontanea clinicamente significativa, di lesioni ischemiche della cute o di una porpora fulminante (**Livello di evidenza III; forza della raccomandazione B**).
2. Poiché l'individuazione di trombofilia ereditaria nel neonato con TE non influisce sul trattamento tranne nel caso di difetti maggiori, quali carenza di PC, PS o AT per difetto omozigote, queste sono le uniche indagini raccomandate come urgenti in caso di TE significativa, unitamente alla ricerca degli anticorpi antifosfolipidi materni (**Livello di evidenza IV; forza della raccomandazione C**).

3. Le altre indagini per evidenziare trombofilie ereditarie (utili per identificare familiari affetti o portatori e per valutare il rischio di recidiva) possono anche essere eseguite in un periodo successivo (**Livello di evidenza IV; forza della raccomandazione C**).

4. I neonati asintomatici non devono essere esaminati salvo che non vi sia una storia familiare di porpora neonatale fulminante (**Livello di evidenza III; forza della raccomandazione B**).

Tabella 6. Esami per la valutazione dell'assetto coagulativo e per la valutazione di trombofilia da eseguire in caso di trombosi neonatale

I livello (da eseguire all'esordio)	Neonato	Madre
Emocromo con piastrine	X	
PT, PTT, Fibrinogeno	X	
AT- attività	X	
PC – attività	X	
PS - antigene libero	X	
Anticorpi antifosfolipidi		X
II livello (esami differibili)		
FV G1691A, FII G20210A, <i>MTHFR</i>	X	
Lp(a)	X	
Plasminogeno	X	
Omocisteinemia basale	X	
FVIII:C, XI, XII, IX	X	

TERAPIA ANTITROMBOTICA IN EPOCA NEONATALE

Il trattamento degli eventi tromboembolici durante il periodo neonatale rimane controverso principalmente a causa della mancanza di studi clinici adeguati. Inoltre, l'utilizzo di farmaci antitrombotici in quest'epoca di vita deve essere considerato in relazione alla peculiarità del sistema emostatico del neonato, al diverso metabolismo dei farmaci anticoagulanti e alla ridotta conoscenza dei rischi di sanguinamento associati al trattamento.

L'obiettivo della terapia antitrombotica è quello di evitare conseguenze pericolose per la vita, di prevenire l'estensione e la recidiva del trombo, e di evitare complicanze a lungo termine, senza aumentare in modo significativo il rischio di sanguinamento.

In questo contesto, la decisione o meno di intraprendere una terapia antitrombotica è in ogni caso una decisione attiva, e spesso la scelta deve essere individualizzata al singolo paziente. [4, 5, 43].

Prima di iniziare una terapia anticoagulante o trombolitica è opportuno eseguire alcuni esami di base: PT, aPTT, fibrinogeno, esame emocromocitometrico completo. In caso di terapia trombolitica può essere indicato valutare anche i livelli di D-dimero e plasminogeno (**Livello di evidenza IV; forza della raccomandazione C**).

Il conteggio delle piastrine e la fibrinogenemia devono essere valutati giornalmente per 2 o tre giorni fino a quando non viene raggiunto il livello terapeutico dei farmaci utilizzati e, successivamente, almeno due volte alla settimana (**Livello di evidenza IV; forza della raccomandazione C**).

Terapia di supporto

La terapia di supporto è indicata in tutti i casi, ed in particolare nei neonati critici o con trombosi cerebrale specie se associata a emorragia (**Livello di evidenza IV; forza della raccomandazione C**).

In tutti i casi di TE deve essere controllata e trattata una condizione di iperpiressia, e vanno corretti eventuali stati di disidratazione, anemia, deficit coagulativo, e piastrinopenia se inferiore a 50.000/ micL [5, 43] (**Livello di evidenza IV; forza della raccomandazione C**).

Quando il trattamento si limita alla sola terapia di supporto senza l'utilizzo di farmaci anticoagulanti è importante monitorare accuratamente la dimensione del trombo, per individuare segni precoci di estensione che potrebbero costituire l'indicazione per un trattamento più aggressivo.

Terapia anticoagulante

L'eparina non frazionata (UFH) e l'eparina a basso peso molecolare (LMWH) sono i farmaci di prima scelta per la terapia anticoagulante in epoca neonatale. La durata ottimale della terapia anticoagulante nel neonato non è ancora ben definita, e in generale viene raccomandato un breve periodo di trattamento (15-30 gg) con un monitoraggio regolare del trombo [5, 43] (**Livello di evidenza IV; forza della raccomandazione C**).

In relazione al basso rischio di recidiva e alle differenze fisiologiche del sistema emostatico neonatale raramente è necessaria una profilassi secondaria a lungo termine, salvo in caso di eziologia cardioembolica con persistenza della cardiopatia o in caso di persistenza della causa scatenante (es. catetere in situ), sino alla sua rimozione.

L'utilizzo degli anticoagulanti orali (antagonisti della vitamina K) non è raccomandato nei neonati in quanto non esistono studi sulla loro efficacia e sicurezza nei bambini al di sotto dei tre mesi di vita [9, 44] (**Livello di evidenza IV; forza della raccomandazione C**).

La terapia anticoagulante con eparina, standard o frazionata, è controindicata nei neonati con valore di PLT inferiore a 50.000/micL; in questi casi prima di intraprendere una terapia anticoagulante è necessario effettuare una trasfusione di piastrine (**Livello di evidenza IV; forza della raccomandazione C**).

Eparina non frazionata (o eparina standard)

E' il farmaco anticoagulante di cui si ha maggiore esperienza nel neonato e, in relazione alla sua breve emivita (25 minuti nel neonato) è l'anticoagulante di prima scelta per il trattamento della fase acuta (3-5 gg), o quando sono previste manovre chirurgiche o invasive, o in caso di insufficienza renale. E' inoltre indicata per la profilassi primaria (cateterismo di un vaso arterioso periferico o ombelicale, procedura cardiocirurgia di Norwood).

L'eparina standard deve essere somministrata con una dose di attacco (in bolo di 10 minuti), seguita da una dose di mantenimento per infusione endovenosa continuativa (vedi tabella 7) [45] (**Livello di evidenza IIb; forza della raccomandazione B**). L'eparina deve essere diluita in Soluzione Fisiologica o Soluzione Glucosata al 5%, e la soluzione preparata non deve essere utilizzata per più di 24 ore.

Tabella 7. Dosaggio UFH per la terapia anticoagulante nel neonato in relazione all'età gestazionale

UFH in infusione continua e.v.	dose di attacco U/Kg	Dose di mantenimento iniziale	monitoraggio
Neonato E.G. > 28 sett.	25	15 U/Kg/h (possono essere necessari \geq 20 U/Kg/h per raggiungere livello terapeutico)	Anti-Xa 0.3-0.7 U/mL
Neonato E.G. 28 – 37 sett.	50	15 U/Kg/h (possono essere necessari \geq 25 U/Kg/h per raggiungere livello terapeutico)	Anti-Xa 0.3-0.7 U/mL
Neonato a termine	75-100	28 U/Kg/h (possono essere necessari \geq 50 U/Kg/h per raggiungere livello terapeutico)	Anti-Xa 0.3-0.7 U/mL

Il monitoraggio della terapia anticoagulante con eparina standard è complicato a causa della frequenza dei prelievi richiesti, della possibilità di errori pre-analitici, e per la non completa affidabilità dei test. Attualmente il dosaggio dell'attività anti-Fattore X attivato sembra il miglior test da utilizzare a questo scopo, e il range terapeutico deve essere compreso fra 0.3-0.7 U/mL. [46] La dose di mantenimento va aggiustata fino ad ottenere un valore di Anti-Xa compreso nel range terapeutico.

Siccome il neonato presenta una aumentata clearance del farmaco se con l'aumento della dose di eparina non si ottiene un effetto anticoagulante efficace potrebbe rendersi necessario somministrare contemporaneamente plasma fresco congelato o AT [46, 47]

Gli effetti collaterali più importanti, riportati in seguito all'utilizzo dell'UFH, sono l'emorragia e la trombocitopenia indotta da eparina (HIT, heparin induced thrombocytopenia) [48-50].

In caso di sanguinamento l'effetto anticoagulante dell'eparina può essere neutralizzato con iniezione endovenosa di protamina (vedi tabella 8). L'infusione di protamina deve essere molto lenta per il rischio di insorgenza di ipotensione, anafilassi, e bradicardia. Se necessario, per ripristinare i fattori della coagulazione, occorre somministrare anche plasma fresco congelato.

Tabella 8. Neutralizzazione eparinica con protamina

Tempo trascorso dall'ultima dose di eparina	Dose di protamina da infondere
<30 minuti	1 mg/100 UI di eparina ricevuta
30-60 minuti	0.5-0.75/100 UI di eparina ricevuta
60-120 minuti	0.375-0.5/100 UI di eparina ricevuta
>120 minuti	0.25-0.375/100 UI di eparina ricevuta
Dose massima	50 mg
Velocità d'infusione	10 mg/ml, velocità < 5 mg/m

La HIT è una complicanza protrombotica autoimmune (presenza di IgG dirette contro il complesso eparina-fattore piastrinico IV) che generalmente si manifesta 5-15 giorni dopo l'inizio della somministrazione di eparina, ed è caratterizzato da piastrinopenia e attivazione piastrinica. In età pediatrica è un fenomeno sotto-diagnosticato, ma ha una elevata morbilità e mortalità [49]. La trombosi HIT-associata è stata riscontrata con un'incidenza di 2.3% in uno studio di coorte effettuato in una terapia intensiva pediatrica [50]. La diagnosi tempestiva e il trattamento adeguato sono cruciali per evitare le complicanze. In caso di HIT confermata, si deve sospendere la terapia con eparina. Esiste poca esperienza in ambito neonatale sull'utilizzo di altri farmaci anticoagulanti (quali danaparoid, lepirudina, e argatroban), in particolare in corso di HIT [51].

Eparina a basso peso molecolare (LMWH).

L'eparina a basso peso molecolare, ed in particolare l'enoxaparina, sta diventando il farmaco anticoagulante di prima scelta nel neonato a causa della sua capacità di ridurre il rischio di emorragia, per il fatto che la somministrazione non richiede un accesso venoso, e perché il monitoraggio della terapia è più attendibile e richiede un minor numero di esami. [52].

La somministrazione per via endovenosa è sconsigliabile per il rischio di elevati livelli ematici subito dopo l'infusione, per la successiva rapida clearance con necessità di almeno 3 somministrazioni giornaliere. [43, 53, 54]. Data la concentrazione elevata nei preparati commerciali, il farmaco va diluito in soluzione fisiologica (una volta diluito e conservato a 4°C è stabile per 4 settimane) [55].

In massima parte le esperienze in età neonatale sono state condotte con l'enoxaparina, ed è ormai accettato che sono necessarie dosi maggiori rispetto al bambino e all'adulto per ottenere il range terapeutico desiderato [53].

Le dosi raccomandate di enoxaparina in corso di terapia anticoagulante sono di 1.7 mg/kg s.c ogni 12 ore nel neonato a termine e di 2 mg/kg s.c ogni 12 ore nel pretermine di età gestazionale inferiore a 37 settimane, in assenza di condizioni critiche o rischio di sanguinamento [46] (**Livello di evidenza III; forza della raccomandazione B**).

In caso di rischio di sanguinamento significativo, va considerata una dose iniziale inferiore: 1.5 mg/kg s.c ogni 12 ore [53]. Anche i neonati con cardiopatia congenita richiedono dosi più basse di enoxaparina (1.4 mg/kg s.c ogni 12 ore) [43]

Il monitoraggio della terapia è basato sul dosaggio dell'attività anti-FXa, eseguito 4 ore dopo la somministrazione del farmaco e va iniziato generalmente dopo la terza dose. Il range terapeutico è compreso tra 0.5-1 u/mL (0,6-0.8). Il livello di anti-FXa per essere mantenuto nel range terapeutico deve essere rivalutato con una certa frequenza soprattutto nel neonato in cui si verifica una rapida crescita [56]; quando è necessario la dose può essere aumentata di 0.125 mg/kg/dose [43, 57]. L'eparina a basso peso molecolare è stata utilizzata anche come terapia anticoagulante in regime di profilassi: la dose consigliata è generalmente la metà di quella terapeutica in due somministrazioni giornaliere. La monosomministrazione nel neonato non è ancora stata sufficientemente studiata per essere raccomandata. Il range terapeutico di anti-FXa per la profilassi è di 0.1-0.3 anti-Xa [58].

Oltre all'enoxaparina sono disponibili altre LMWH, sul cui utilizzo però si ha meno esperienza nel neonato; nella tabella 9 sono riportate quelle utilizzate in neonati di cui esistono dati pubblicati [59]

Tabella 9. Eparine a basso peso molecolare utilizzate nel neonato

LMWE	Dose terapeutica	Dose profilattica	Complicanze emorragiche maggiori	Complicanze emorragiche minori
Enoxaparina [53]	1.7 mg/kg q 12, neonato a termine 2 mg/kg q 12, neonato pretermine	0.75 mg/kg q 12	0-19%	
Dalteparina [60]*	130-160 UI/kg q 24	92 UI/kg q 24		4%
Nadroparina [59, 61, 62]	100-225 UI/kg q 12	50-110 UI/kg q 12	0%	1,5%
Tinzaparina [63] (non in commercio in Italia)	280 UI/kg q 24		3%	
Reviparina sodium [58]	150 UI/kg q 12	50 UI/kg q 12	5.60%	89%

La dose unica non è in genere raccomandata nel neonato per l'aumentata clearance; inoltre l'eccipiente del preparato dalteparina contiene alcol benzilico.

Il test di dosaggio anti-FXa va tarato sulla specifica molecola di LMWH.

Nell'adulto l'utilizzo di LMWH è stato associato a una minore incidenza di HIT, di osteoporosi, e di emorragie rispetto all'UFH. In caso di emorragia o sovradosaggio: l'enoxaparina può essere neutralizzata con iniezione endovenosa molto lenta di protamina: 1 mg di protamina blocca l'effetto di 100 U di enoxaparina (che corrispondono a 1 mg di enoxaparina) somministrate nelle precedenti 3-4 ore. Se invece l'enoxaparina è stata somministrata più di 8 ore prima della somministrazione di protamina o se è stato stabilito che è necessaria una seconda dose di protamina, si può utilizzare un'infusione di 0,5 mg di protamina per 1 mg di enoxaparina. Dopo 12 ore dalla somministrazione di enoxaparina può non essere necessaria la somministrazione di protamina. Tuttavia, anche in caso di dosaggi elevati di protamina, l'attività anti-Xa non viene mai totalmente neutralizzata (massimo: 60% circa). Se necessario somministrare anche plasma fresco congelato.

Terapia trombolitica.

La terapia trombolitica va presa in considerazione in presenza di una trombosi estesa con disfunzione d'organo o quando esiste il rischio di perdita di un arto.

L'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) prodotto mediante metodi ricombinanti (rt-PA), per la sua breve emivita (circa 5 minuti) e per la mancanza di antigenicità, è attualmente il farmaco di prima scelta per il trattamento trombolitico nel neonato.

Non è ancora chiaro quali siano il dosaggio ottimale dei farmaci fibrinolitici e la durata del trattamento: le dosi e i tempi possono variare in relazione alla localizzazione del trombo (arterioso e venoso) e alla gravità del quadro clinico, vedi tabella 10 (Livello di evidenza III; forza della raccomandazione B).

Tabella 10. Dosaggio dei principali farmaci fibrinolitici utilizzati in epoca neonatale.

Fibrinolitico	rt-PA* (1 scelta)	Urochinas (2 scelta)
Dose di attacco:	/	4400 UI/Kg in 5 minuti
Mantenimento:	0.1-0.5 mg /Kg/h x 6h, in caso di trombosi arteriosa 0.03-0.06 mg/kg/h x 12-96h, in caso di trombosi venosa	4400 U/kg/h fino a 72 h
Precauzioni:	mantenere fibrinogeno > 100 mg/dL e PLT > 50000/micL	

Siccome la trombolisi non impedisce la propagazione del trombo e non inibisce direttamente l'attivazione della coagulazione, è raccomandata una simultanea infusione endovenosa di eparina non frazionata alla dose di 10 U/kg/ora. Il rischio di una grave emorragia, e in particolare di una emorragia cerebrale, è elevato soprattutto nel neonato pretermine. In relazione a tale rischio, prima e durante la terapia fibrinolitica, è raccomandato eseguire un'ecografia cerebrale (**Livello di evidenza IV; forza della raccomandazione C**). In aggiunta, al fine di ridurre il rischio emorragico, durante l'infusione di farmaci fibrinolitici occorre mantenere valori di fibrinogeno superiori a 100 mg/dL somministrando, in caso di necessità, plasma fresco congelato o crioprecipitato. In uguale misura è necessario mantenere valori di PLT superiori a 50.000/micL effettuando trasfusioni di piastrine, se necessario (**Livello di evidenza IV; forza della raccomandazione C**). Inoltre, esistono ulteriori condizioni che per l'elevato rischio di emorragia controindicano la trombolisi in epoca neonatale, e sono riassunte in tabella 11.

Tabella 11. Principali controindicazioni alla terapia trombolitica nel neonato

- Nei 10 giorni seguenti una grave emorragia od un intervento chirurgico
- Nei 7 giorni seguenti una grave asfissia
- Nei 3 giorni seguenti una convulsione
- Nel prematuro di età gestazionale < 32 settimane
- Nella sepsi
- In presenza di una emorragia attiva
- Incapacità di mantenere le piastrine > 50-100.000/ μ L o il fibrinogeno > 100 mg/dL ricorrendo, se necessario al supporto di trasfusioni

Quindi, in corso di terapia trombolitica va attentamente monitorato il valore delle piastrine, dei test di coagulazione (PT, PTT) e in particolare del fibrinogeno. Vanno inoltre evitate iniezioni per via intramuscolare o procedimenti arteriosi invasivi [8, 9, 64].

L'efficacia del trattamento deve essere valutata clinicamente e con l'ausilio degli esami strumentali. L'infusione di farmaci trombolitici deve essere interrotta appena si verifica la lisi del trombo, e occorre successivamente intraprendere una terapia anticoagulante con eparina. In caso di fallimento può essere utile valutare i livelli di D-dimero e dei fattori di degradazione del fibrinogeno (FDP) quali indicatori dell'attivazione di fibrinolisi. Un

aumento di questi indici accompagnato dalla riduzione del fibrinogeno e del plasminogeno depongono per una fibrinolisi sistemica efficace, e non giustificano un aumento delle dosi o della durata della terapia trombolitica. Al contrario, in presenza di fibrinolisi inefficace può essere presa in considerazione un trattamento più intenso. La somministrazione di plasma fresco congelato, alla dose di 10 mL/Kg, può essere presa in considerazione quando la concentrazione di plasminogeno è ridotta (<50%) al fine di aumentare l'efficacia del trattamento trombolitico.

In caso di trombosi catetere-correlata la trombolisi può essere praticata anche direttamente attraverso il catetere (*in situ*). Il dosaggio riportato è molto variabile: 0,01 mg/Kg/h (basso dosaggio); 01 mg/Kg/h (medio dosaggio) sino a 0,5 mg/Kg/h (alto dosaggio) (5) (**Livello di evidenza III; forza della raccomandazione B**). La trombolisi effettuata *in situ* sembra essere più efficace e sicura rispetto a quella sistemica [5].

Per ristabilire la pervietà del CVC è indicata la instillazione locale di 0.5 mg di tPA ricombinante, oppure Urokinasi 10-12.500 Unità, diluito in soluzione di NaCl 0.9 % in un volume pari a quello necessario per riempire il catetere. Se dopo 30 minuti la pervietà del catetere non è stata ristabilita, la manovra può essere ripetuta, ma se il catetere rimane occluso, occorre escludere con adeguati accertamenti la presenza di un trombo catetere-correlato. [10] (**Livello di evidenza IV; forza della raccomandazione C**).

Terapia antiaggregante piastrinica

L' aspirina è il principale agente antiaggregante di uso pediatrico; non sembra avere un effetto additivo sulla ridotta funzionalità delle piastrine del neonato, ma la durata del potenziale rischio di sanguinamento è maggiore nel neonato a causa della ridotta clearance del farmaco. La terapia antiaggregante con aspirina a basse dosi (1-3mg/kg) è generalmente indicata per la profilassi primaria delle occlusioni trombotiche nei bambini affetti da cardiopatie congenite che richiedono la creazione di uno shunt della circolazione sistemica o polmonare; per le indicazioni dettagliate si rimanda ai documenti specifici [43]. Un altro antiaggregante già utilizzato nel neonato è il clopidogrel, alla dose di 0,2 mg/kg die [56, 65].

In occasione di un primo episodio di trombosi arteriosa neonatale, la terapia antiaggregante è sconsigliata a meno che non sia stata documentata una causa cardioembolica [43] (**Livello di evidenza III; forza della raccomandazione B**). Invece, la terapia antiaggregante è consigliata negli episodi di trombosi arteriosa ricorrente [43] (**Livello di evidenza III; forza della raccomandazione B**).

Trattamento chirurgico

In epoca neonatale, la trombectomia chirurgica con ricostruzione vascolare è indicata solo in casi rari di trombosì arteriosa che minacciano la vita o l'incolumità fisica, oppure in caso di trombosì venosa massiva, quando è fallito il trattamento convenzionale con terapia medica [5, 43] (**Livello di evidenza IV; forza della raccomandazione C**). E' inoltre documentata la trombectomia meccanica tramite inserzione di catetere di piccolo calibro [5]. L'esecuzione di queste procedure invasive, visto l'elevato rischio di mortalità intraoperatoria e di sanguinamento, sono riservate al personale esperto in tecniche di cardiocirurgia e chirurgia vascolare del neonato. Al trattamento chirurgico generalmente va associata una concomitante o successiva terapia anticoagulante, a causa dell'elevato rischio di recidiva e re-occlusione del vaso.

TROMBOSI CATETERE-CORRELATE

L'utilizzo di un catetere endovascolare in epoca neonatale è associato a una maggior incidenza di eventi avversi, ed in particolare ad infezioni e trombosì. [18, 66, 67].

Anche in questa area gli studi clinici, riguardanti la sicurezza sull'utilizzo dei cateteri o l'utilizzo degli anticoagulanti per la profilassi degli eventi trombo embolici, sono molto scarsi, pertanto se non direttamente specificate **le raccomandazioni si intendono di livello IV e forza C**.

In linea generale si raccomanda di utilizzare i cateteri soprattutto se a posizionamento centrale, solo in caso di reale necessità; inoltre, si raccomanda di rimuovere il catetere il prima possibile, ovvero appena vengono a mancare le condizioni di necessità.

Indicazioni per la profilassi di eventi trombotici catetere-correlati

Catetere ombelicale arterioso

Dato il rischio di gravi effetti collaterali (vasospasmo e ischemia delle estremità, trombosì, infezioni, etc.) l'utilizzo del catetere ombelicale arterioso è giustificato solo in situazioni particolari come ad esempio nei neonati che richiedono un monitoraggio frequente o continuo dell'emogasanalisi o della pressione arteriosa cruenta.

Una revisione sistematica ha evidenziato che il posizionamento alto (punta del catetere compresa fra i piani delle vertebre toraciche T6-T9) è associato a una minor frequenza di complicanze vascolari rispetto al posizionamento basso (L3-L4) [68]. Pertanto, si raccomanda il posizionamento del catetere ombelicale arterioso in posizione T6-T9 (**Livello di evidenza I; forza della raccomandazione A**). Attualmente non esiste ancora una evidenza convincente che il posizionamento del catetere possa influenzare la frequenza di eventi trombotici.

Particolare attenzione va posta nell'infusione nel catetere di farmaci che possono dare reazioni vascolari : agenti vasoattivi (aminofillina, dopamina, dobutamina, indometacina), soluzioni iper o ipotoniche, soluzioni iperosmolari, antibiotici, sali di calcio, bicarbonato di sodio, fenobarbitale.[69]

Una revisione sistematica ha evidenziato che l'infusione continua di soluzioni contenenti basse dosi di eparina (0.25-1 Unità/mL) riduce la frequenza di occlusione (verosimilmente da trombo endoluminale) del catetere ombelicale arterioso. [70] Per tale motivo si raccomanda l'utilizzo di soluzioni contenenti eparina al minimo dosaggio efficace: 0.25 Unità/mL (**Livello di evidenza Ia; forza della raccomandazione A**). La frequenza di trombosi aortica non sembra invece influenzata dall'utilizzo di soluzioni contenenti eparina. La sicurezza della tromboprofilassi con eparina in relazione al rischio di emorragia intracranica rimane ancora un argomento controverso.

Catetere ombelicale venoso

Non sono disponibili studi clinici su neonati che abbiano valutato l'efficacia dell'infusione di soluzioni contenenti anticoagulanti attraverso il catetere ombelicale venoso, come strategia di profilassi delle trombosi catetere-correlate [71].

Uno studio che ha confrontato il periodo di permanenza del catetere venoso ombelicale ha evidenziato una maggior incidenza di infezioni e trombosi in neonati che mantenevano il catetere fino a 28 giorni rispetto ai neonati il cui catetere veniva rimosso entro 7-10 giorni; tale differenza non è comunque risultata statisticamente significativa. [72].

Nel caso sia necessario mantenere un catetere vascolare centrale si raccomanda di sostituire il catetere ombelicale appena possibile con un catetere venoso centrale ad inserzione periferica o percutanea (PICC-PCVC), e comunque di mantenerlo *in situ* per un periodo non superiore ai 7-10 giorni [72, 73]. E' raccomandato confermare il posizionamento attraverso un radiografia toraco-addominale. Per un corretto posizionamento la punta del catetere deve essere collocata a livello della giunzione vena cava inferiore/atrio destro (generalmente 1 cm sopra il livello del diaframma).

In assenza di informazioni adeguate, attenendosi alle indicazioni sulla tempistica e sul corretto posizionamento, non è attualmente consigliata la tromboprofilassi per il mantenimento del catetere ombelicale venoso. Si raccomanda particolare attenzione nell'infusione di Sali di calcio ed emoderivati, per l'aumento di rischio di trombosi.

Catetere arterioso periferico

L'accesso vascolare arterioso in epoca neonatale generalmente è riservato alla esclusiva necessità di effettuare un cateterismo cardiaco. Al di fuori di tale circostanza è fortemente sconsigliato il cateterismo dei vasi arteriosi. Il vaso maggiormente utilizzato è l'arteria femorale seguita in alcuni casi dall'arteria radiale. La frequenza di complicanze TE secondarie a questa procedura è elevata (circa 40%)[74]. La profilassi con

eparina si è rivelata il principale fattore in grado di ridurre significativamente tali complicanze. Al contrario è sconsigliata la profilassi con aspirina che non si è dimostrata altrettanto efficace [43].

Nei neonati che richiedono la procedura di cateterismo cardiaco attraverso un accesso vascolare arterioso, è raccomandata la profilassi con eparina non frazionata alla dose di 100-150 U/kg in bolo [74] (**Livello di evidenza IIa; forza della raccomandazione B**). Possono essere necessarie ulteriori dosi in caso di procedura prolungata.

Catetere venoso centrale ad inserimento periferico o percutaneo (PCVC - PICC)

Una recente metanalisi ha dimostrato che l'infusione continua di eparina alla dose di 0.5 UI/kg/ora attraverso il catetere venoso centrale percutaneo è in grado di ridurre significativamente il numero di occlusioni del catetere stesso [75]. Tuttavia, non è risultata significativa la differenza della durata di pervietà del catetere nel gruppo di neonati trattati con eparina verso placebo; tale risultato è probabilmente correlato a un maggior numero di rimozioni elettive del catetere (per completamento della terapia) nel gruppo di neonati trattati con eparina. Inoltre, il numero di trombosi, infezioni ed emorragie intracraniche non sono risultate significativamente diverse fra i due gruppi. Comunque, è da rimarcare che nessuno degli studi inclusi nella metanalisi è sufficientemente forte dal punto di vista statistico da poter escludere complicanze rare (emorragie, trombocitopenia, etc.).

Posizionamento: Per un corretto posizionamento la punta del catetere deve essere collocata: a) per i cateteri a inserzione brachiale, ascellare e giugulare esterna a livello della giunzione atrio/vena cava superiore, b) per i cateteri inseriti a livello della vena safena a livello della vena cava inferiore.

Per confermare il posizionamento del PICC è raccomandato eseguire un esame radiografico, in taluni casi con mezzo di contrasto per una adeguata localizzazione della punta del catetere, oppure l'ecografia se eseguita da personale esperto; se dopo l'indagine ecografica vi è il sospetto di malposizionamento del catetere, la conferma del decorso del catetere deve essere effettuata attraverso una radiografia [76, 77]. Nel caso in cui si scelga di infondere soluzioni contenenti eparina alla dose di 0.5 UI/kg/ora attraverso il catetere venoso centrale percutaneo, con lo scopo di ridurre l'incidenza di complicanze meccaniche (occlusioni), è raccomandato sorvegliare attentamente l'insorgenza di eventuali effetti collaterali associati all'utilizzo dell'eparina.

Catetere venoso centrale (CVC)

Il catetere venoso centrale si distingue rispetto al precedente in quanto viene posizionato a livello di un grosso vaso venoso (giugulare interna, succlavia e femorale); nel neonato il posizionamento viene effettuato quasi esclusivamente attraverso l'isolamento chirurgico del vaso e quindi per l'approccio invasivo, è meno utilizzato e generalmente viene riservato a quei neonati che nei primi giorni di vita devono affrontare interventi di chirurgia maggiore.

Il posizionamento del catetere venoso centrale deve essere effettuato da personale opportunamente addestrato; l'utilizzo della guida ecografica per l'individuazione dei vasi, in particolare la vena giugulare interna e la femorale, riduce il rischio di complicanze quali puntura arteriosa e pneumotorace [76].

L'esperienza sulla tromboprofilassi con anticoagulanti in epoca neonatale è assai limitata, pertanto non viene raccomandata.

Trattamento trombosi catetere correlate.

Il trattamento di una trombosi secondaria alla presenza di un catetere endovascolare si avvale delle stesse procedure per il trattamento delle trombosi venose e arteriose non catetere correlate: trattamento anticoagulante con eparina, trombolisi (quando non controindicata) solamente se è coinvolto un grosso vaso con il rischio di perdita di un organo o di un arto; eventuale trombectomia. (vedi capitolo con indicazioni specifiche). In generale si raccomanda di rimuovere il catetere: 1) subito in caso di trombosi arteriosa; 2) dopo 3-7 giorni di terapia anticoagulante, se possibile, in caso di trombosi venosa [43] . Nei casi di trombosi venosa dove può essere utile la terapia trombolitica *in situ*, il catetere può essere mantenuto temporaneamente.

In alcuni casi selezionati (rischio di distacco di un trombo di grosse dimensioni, necessità di utilizzo del catetere stesso) si suggerisce di mantenere un atteggiamento di vigile attesa, con monitoraggio ecografico del trombo; in presenza di incremento delle dimensioni del trombo stesso, si suggerisce il trattamento anticoagulante con eparina.

TABELLA 12. Riassunto delle indicazioni specifiche di trattamento delle trombosi neonatali (per dosaggio, monitoraggio e durata vedi capitolo terapia)

Trattamento trombosi arteriosa sistemica	
Trombosi arteriosa femorale dopo cateterismo	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Eparina standard o LMWH a dose terapeutica per almeno 5-7 gg. <input type="checkbox"/> Trombolisi in casi selezionati (rischio di perdita organo o arto) <input type="checkbox"/> Intervento chirurgico se controindicazioni a trombolisi e imminente perdita organo o arto
Trombosi correlata a catetere arterioso periferico e catetere arterioso ombelicale	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Rimozione immediata del catetere <input type="checkbox"/> Eparina standard o LMWH a dose terapeutica per 10 gg <input type="checkbox"/> Trombolisi e/o embolectomia (in base a situazione clinica e imminente rischio di perdita organo o arto, rischio emorragico, estensione trombo)
Trombosi aortica secondaria a catetere arterioso ombelicale	<p>Individualizzata in base a estensione trombosi e urgenza clinica</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Eparina standard o LMWH a dose terapeutica per 10 gg <input type="checkbox"/> Trombolisi se insufficienza circolatoria e rischio perdita arti e organi vitali. <input type="checkbox"/> Embolectomia in casi selezionati (controindicazioni a trombolisi e imminente rischio di perdita organo)
Trombosi aortica spontanea	<p>Individualizzata in base a estensione trombosi e urgenza clinica</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Eparina standard o LMWH per almeno 10 gg, seguita da LMWH a dose profilattica per 6 settimane fino a max 3 mesi <input type="checkbox"/> Urgente trombolisi o trattamento chirurgico se insufficienza circolatoria estremità e organi vitali.
Trombosi intracardiaca sinistra	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Terapia anticoagulante con eparina standard o LMWH per 6 sett- fino a max 3 mesi <input type="checkbox"/> Trombolisi e o embolectomia solo in casi selezionati (imminente rischio di embolismo)
Trattamento trombosi venosa sistemica	
Trombosi venosa non correlata a catetere	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> trattamento anticoagulante con eparina standard o LMWH per 10 gg seguita da LMWH per 6 settimane fino a max 3 mesi <input type="checkbox"/> monitoraggio strumentale e trattamento anticoagulante in caso di estensione
Trombosi venosa catetere- correlata	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Rimozione catetere se possibile dopo 3-5 gg di anticoagulazione con eparina standard o LMWH per evitare emboli paradossi <input type="checkbox"/> Anticoagulazione con eparina standard o LMWH per 10 gg seguita da LMWH se catetere permane in situ funzionante e sino a sua rimozione; con o senza trombolisi in situ <input type="checkbox"/> Vigile attesa se rischio distacco grosso trombo, necessità di utilizzo catetere, con monitoraggio ecografico e se estensione trombo anticoagulazione con eparina standard o LMWH <input type="checkbox"/> Trombolisi sistemica se grave compromissione organi o arti e/o embolia polmonare con distress cardiovascolare
Trombosi vena renale	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Monitoraggio estensione senza terapia oppure anticoagulazione con eparina standard o LMWH per trombosi unilaterale senza insufficienza renale e in assenza di estensione in vena cava inferiore <input type="checkbox"/> Anticoagulazione con eparina standard o LMWH per 6 sett fino a 3 mesi se estensione in vena cava inferiore <input type="checkbox"/> Anticoagulazione con eparina standard per 6 sett fino a 3 mesi (non LMWH per la sua dipendenza da clearance renale) e trombolisi se trombosi bilaterale con insufficienza renale
Trombosi Intracardiaca destra	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Rimozione CVC appena possibile <input type="checkbox"/> Monitoraggio senza terapia se asintomatica e/o trombo < 2 cm, adeso, non peduncolato <input type="checkbox"/> Terapia anticoagulante con eparina standard o LMWH per 6 sett fino a 3 mesi se paziente sintomatico e/o trombo > 2 cm, mobile, peduncolato <input type="checkbox"/> Trombolisi e o embolectomia se imminente rischio di embolismo polmonare o cerebrale

Trattamento trombosi cerebrale	
Stroke ischemico arterioso	<input type="checkbox"/> Nessun trattamento anticoagulante se non documentato cardioembolismo <input type="checkbox"/> Trattamento anticoagulante con eparina standard o LMWH solo per documentato stroke cardioembolico in atto <input type="checkbox"/> Anticoagulazione o aspirina per neonati con stroke recidivante <input type="checkbox"/> Trombolisi non è raccomandata
Trombosi dei seni	<input type="checkbox"/> Monitoraggio estensione e anticoagulazione con eparina standard o LMWH per 5-10 gg seguita da trattamento con LMWH per 3-6 sett fino a max 3 mesi in assenza di estensione emorragica significativa <input type="checkbox"/> Se presente infarto emorragico significativo monitoraggio radiografico entro 7 gg e anticoagulazione solo se estensione della trombosi <input type="checkbox"/> Trombolisi non è raccomandata
Trattamento purpura fulminans (Guideline Br J Haematol 2002)	
Deficit omozigote proteina C	<input type="checkbox"/> Infusione di concentrato proteina C e.v. (bolo iniziale di almeno 40-60 U/kg, indi ogni 6-8 h, o in base a livelli plasmatici raggiunti; in caso di Coagulazione intravascolare disseminata dosare livelli ogni 2-3 h) sino a risoluzione clinica (con livelli stabili una infusione giornaliera) e per almeno 6-8 settimane; in attesa di concentrato usare plasma fresco congelato 10-20 mL/kg ogni 8-12 h. <input type="checkbox"/> Trattamento a lungo termine con LMWH, anticoagulanti orali, proteina C o trapianto di fegato
Deficit omozigote proteina S	<input type="checkbox"/> Plasma fresco congelato 10-20 ml/kg ogni 8-12 h sino a risoluzione clinica <input type="checkbox"/> Trattamento a lungo termine con LMWH, anticoagulanti orali, o trapianto di fegato

BIBLIOGRAFIA

1. Schmidt, B. and M. Andrew, *Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry*. *Pediatrics*, 1995. **96**(5 Pt 1): p. 939-43.
2. van Ommen, C.H., et al., *Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands*. *J Pediatr*, 2001. **139**(5): p. 676-81.
3. Nowak-Gottl, U., R. von Kries, and U. Gobel, *Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1997. **76**(3): p. F163-7.
4. Massicotte, M.P., M. Sofronas, and G. deVeber, *Difficulties in performing clinical trials of antithrombotic therapy in neonates and children*. *Thromb Res*, 2006. **118**(1): p. 153-63.
5. Veldman, A., et al., *Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management*. *Vasc Health Risk Manag*, 2008. **4**(6): p. 1337-48.
6. Monagle, P., et al., *Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. *Chest*, 2008. **133**(6 Suppl): p. 887S-968S.
7. Roach, E.S., et al., *Management of Stroke in Infants and Children: A Scientific Statement From a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young*. *Stroke*, 2008. **39**(9): p. 2644-2691.
8. Thornburg, C. and S. Pipe, *Neonatal thromboembolic emergencies*. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2006. **11**(3): p. 198-206.
9. Saxonhouse, M.A. and M.J. Manco-Johnson, *The evaluation and management of neonatal coagulation disorders*. *Semin Perinatol*, 2009. **33**(1): p. 52-65.
10. Monagle, P., et al., *Arterial thromboembolic disease: a single-centre case series study*. *J Paediatr Child Health*, 2008. **44**(1-2): p. 28-32.
11. Lee, J., et al., *Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant*. *JAMA*, 2005. **293**(6): p. 723-9.
12. Saracco, P., et al., *Management and investigation of neonatal thromboembolic events: genetic and acquired risk factors*. *Thromb Res*, 2009. **123**(6): p. 805-9.
13. Adams-Chapman, I., et al., *Maternal floor infarction of the placenta: association with central nervous system injury and adverse neurodevelopmental outcome*. *J Perinatol*, 2002. **22**(3): p. 236-41.
14. Golomb, M.R., *The contribution of prothrombotic disorders to peri- and neonatal ischemic stroke*. *Semin Thromb Hemost*, 2003. **29**(4): p. 415-24.
15. Clark, P., *Changes of hemostasis variables during pregnancy*. *Semin Vasc Med*, 2003. **3**(1): p. 13-24.
16. Monagle, P., et al., *Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories*. *Thromb Haemost*, 2006. **95**(2): p. 362-72.
17. Redline, R.W., D. Wilson-Costello, and M. Hack, *Placental and other perinatal risk factors for chronic lung disease in very low birth weight infants*. *Pediatr Res*, 2002. **52**(5): p. 713-9.
18. Goutail-Flaud, M.F., et al., *Central venous catheter-related complications in newborns and infants: a 587-case survey*. *J Pediatr Surg*, 1991. **26**(6): p. 645-50.
19. Barnes, C. and G. DeVeber, *Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke*. *Thromb Res*, 2006. **118**(1): p. 67-74.
20. Lynch, J.K., et al., *Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke*. *Pediatrics*, 2002. **109**(1): p. 116-23.
21. Fitzgerald, K.C., et al., *Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate*. *Arch Neurol*, 2006. **63**(3): p. 405-9.
22. Seibert, J.J., et al., *Sonographic detection of neonatal umbilical-artery thrombosis: clinical correlation*. *AJR Am J Roentgenol*, 1987. **148**(5): p. 965-8.
23. Seibert, J.J., et al., *Aortic thrombosis after umbilical artery catheterization in neonates: prevalence of complications on long-term follow-up*. *AJR Am J Roentgenol*, 1991. **156**(3): p. 567-9.
24. deVeber, G., et al., *Stroke in children: recognition, treatment, and future directions*. *Semin Pediatr Neurol*, 2000. **7**(4): p. 309-17.

25. Sebire, G., et al., *Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome*. Brain, 2005. **128**(Pt 3): p. 477-89.
26. Male, C., et al., *Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study. Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with ALL treated with Asparaginase*. Thromb Haemost, 2002. **87**(4): p. 593-8.
27. Lau, K.K., et al., *Neonatal renal vein thrombosis: review of the English-language literature between 1992 and 2006*. Pediatrics, 2007. **120**(5): p. e1278-84.
28. Elsaify, W.M., *Neonatal renal vein thrombosis: grey-scale and Doppler ultrasonic features*. Abdom Imaging, 2009. **34**(3): p. 413-8.
29. Roy, M., et al., *Accuracy of Doppler echocardiography for the diagnosis of thrombosis associated with umbilical venous catheters*. J Pediatr, 2002. **140**(1): p. 131-4.
30. Ludwig, B., M. Brand, and P. Brockerhoff, *Postpartum CT examination of the heads of full term infants*. Neuroradiology, 1980. **20**(3): p. 145-54.
31. Bezinque, S.L., et al., *Characterization of superior sagittal sinus blood flow velocity using color flow Doppler in neonates and infants*. Pediatr Radiol, 1995. **25**(3): p. 175-9.
32. Govaert, P., et al., *Noninvasive diagnosis of superior sagittal sinus thrombosis in a neonate*. Am J Perinatol, 1992. **9**(3): p. 201-4.
33. deVeber, G., et al., *Cerebral sinovenous thrombosis in children*. N Engl J Med, 2001. **345**(6): p. 417-23.
34. Golomb, M.R., et al., *Cranial ultrasonography has a low sensitivity for detecting arterial ischemic stroke in term neonates*. J Child Neurol, 2003. **18**(2): p. 98-103.
35. Bluml, S., et al., *MR imaging of newborns by using an MR-compatible incubator with integrated radiofrequency coils: initial experience*. Radiology, 2004. **231**(2): p. 594-601.
36. Raju, T.N., et al., *Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke*. Pediatrics, 2007. **120**(3): p. 609-16.
37. Tripodi, A., et al., *Normal thrombin generation in neonates in spite of prolonged conventional coagulation tests*. Haematologica, 2008. **93**(8): p. 1256-9.
38. Williams, M.D., E.A. Chalmers, and B.E. Gibson, *The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis*. Br J Haematol, 2002. **119**(2): p. 295-309.
39. Manco-Johnson, M.J., et al., *Recommendations for tPA thrombolysis in children. On behalf of the Scientific Subcommittee on Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis*. Thromb Haemost, 2002. **88**(1): p. 157-8.
40. Manco-Johnson, M.J., 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**(1): p. 155-6.
41. Chalmers, E.A., *Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children*. Thromb Res, 2006. **118**(1): p. 3-12.
42. Simioni, P., et al., *X-linked thrombophilia with a mutant factor IX (factor IX Padua)*. N Engl J Med, 2009. **361**(17): p. 1671-5.
43. Monagle, P., et al., *Antithrombotic Therapy in Neonates and Children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. Chest, 2008. **133**(6_suppl): p. 887S-968.
44. Bonduel, M.M., *Oral anticoagulation therapy in children*. Thromb Res, 2006. **118**(1): p. 85-94.
45. Andrew, M., et al., *Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study*. Pediatr Res, 1994. **35**(1): p. 78-83.
46. Manco-Johnson, M.J., *How I treat venous thrombosis in children*. Blood, 2006. **107**(1): p. 21-9.
47. Newall, F., et al., *Unfractionated heparin therapy in infants and children*. Pediatrics, 2009. **123**(3): p. e510-8.

48. Greenway, A., M.P. Massicotte, and P. Monagle, *Neonatal thrombosis and its treatment*. Blood Rev, 2004. **18**(2): p. 75-84.
49. Spadone, D., et al., *Heparin-induced thrombocytopenia in the newborn*. J Vasc Surg, 1992. **15**(2): p. 306-11; discussion 311-2.
50. Schmutge, M., et al., *Heparin-induced thrombocytopenia-associated thrombosis in pediatric intensive care patients*. Pediatrics, 2002. **109**(1): p. E10.
51. Risch, L., A.R. Huber, and M. Schmutge, *Diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia in neonates and children*. Thromb Res, 2006. **118**(1): p. 123-35.
52. Streif, W., et al., *Use of low molecular mass heparin (enoxaparin) in newborn infants: a prospective cohort study of 62 patients*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2003. **88**(5): p. F365-70.
53. Malowany, J.I., et al., *Enoxaparin for neonatal thrombosis: A call for a higher dose for neonates*. Thromb Res, 2008.
54. Dix, D., et al., *The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study*. J Pediatr, 2000. **136**(4): p. 439-45.
55. Goldenberg, N.A., et al., *Anti-Xa stability of diluted dalteparin for pediatric use*. Ann Pharmacother, 2008. **42**(4): p. 511-5.
56. Balasa, V.V., *New anticoagulants: a pediatric perspective*. Pediatr Blood Cancer, 2005. **45**(6): p. 741-52.
57. Ramasethu, J., *Complications of vascular catheters in the neonatal intensive care unit*. Clin Perinatol, 2008. **35**(1): p. 199-222, x.
58. Massicotte, P., et al., *An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin compared to heparin and coumadin for the treatment of venous thromboembolic events in children: the REVIVE trial*. Thromb Res, 2003. **109**(2-3): p. 85-92.
59. van Ommen, C.H., E.J. van den Dool, and M. Peters, *Nadroparin Therapy in Pediatric Patients With Venous Thromboembolic Disease*. J Pediatr Hematol Oncol, 2008. **30**(3): p. 230-234.
60. Nohe, N., et al., *The low molecular weight heparin dalteparin for prophylaxis and therapy of thrombosis in childhood: a report on 48 cases*. Eur J Pediatr, 1999. **158** Suppl 3: p. S134-9.
61. Hofmann, S., et al., *Clinical experiences with low-molecular weight heparins in pediatric patients*. Thromb Res, 2001. **103**(5): p. 345-53.
62. Laporte, S., et al., *Population pharmacokinetic of nadroparin calcium (Fraxiparine) in children hospitalised for open heart surgery*. Eur J Pharm Sci, 1999. **8**(2): p. 119-25.
63. Kuhle, S., et al., *Dose-finding and pharmacokinetics of therapeutic doses of tinzaparin in pediatric patients with thromboembolic events*. Thromb Haemost, 2005. **94**(6): p. 1164-71.
64. Wang, M., et al., *Low-dose tissue plasminogen activator thrombolysis in children*. J Pediatr Hematol Oncol, 2003. **25**(5): p. 379-86.
65. Li, J.S., et al., *Dosing of clopidogrel for platelet inhibition in infants and young children: primary results of the Platelet Inhibition in Children On cLOpidogrel (PICOLO) trial*. Circulation, 2008. **117**(4): p. 553-9.
66. Schmidt, B. and M. Andrew, *Neonatal thrombotic disease: prevention, diagnosis, and treatment*. J Pediatr, 1988. **113**(2): p. 407-10.
67. Schiff, D.E. and B.S. Stonestreet, *Central venous catheters in low birth weight infants: incidence of related complications*. J Perinatol, 1993. **13**(2): p. 153-8.
68. Barrington, K.J., *Umbilical artery catheters in the newborn: effects of position of the catheter tip*. Cochrane Database Syst Rev, 2000. **2**(2): p. CD000505.
69. Bradshaw, W.T. and S.A. Furdon, *A nurse's guide to early detection of umbilical venous catheter complications in infants*. Adv Neonatal Care, 2006. **6**(3): p. 127-38; quiz 139-41.
70. Barrington, K.J., *Umbilical artery catheters in the newborn: effects of heparin*. Cochrane Database Syst Rev, 2000. **2**(2): p. CD000507.
71. Kabra, N.S., M. Kumar, and S.S. Shah, *Multiple versus single lumen umbilical venous catheters for newborn infants*. Cochrane Database Syst Rev, 2005. **20**(3): p. CD004498.

72. Butler-O'Hara, M., et al., *A randomized trial comparing long-term and short-term use of umbilical venous catheters in premature infants with birth weights of less than 1251 grams*. *Pediatrics*, 2006. **118**(1): p. e25-35.
73. Kim, J.H., et al., *Does umbilical vein catheterization lead to portal venous thrombosis? Prospective US evaluation in 100 neonates*. *Radiology*, 2001. **219**(3): p. 645-50.
74. Freed, M.D., J.F. Keane, and A. Rosenthal, *The use of heparinization to prevent arterial thrombosis after percutaneous cardiac catheterization in children*. *Circulation*, 1974. **50**(3): p. 565-9.
75. Shah, P.S. and V.S. Shah, *Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008. **16**(2): p. CD002772.
76. Ohki, Y., et al., *Ultrasonographic detection of very thin percutaneous central venous catheter in neonates*. *Acta Paediatr*, 2000. **89**(11): p. 1381-4.
77. Tovey, G. and M. Stokes, *A survey of the use of 2D ultrasound guidance for insertion of central venous catheters by UK consultant paediatric anaesthetists*. *Eur J Anaesthesiol*, 2007. **24**(1): p. 71-5.