

# MANAGEMENTUL PACIENȚILOR DIAGNOSTICAȚI CU TROMBOFILIE DUPĂ UN EPISOD TROMBOTIC ACUT

*Drd. Ana Maria MARCU<sup>1,2</sup>, Drd. Ana Maria BICĂ<sup>1,2</sup>, Asist. Univ. Dr. Cristina JERCAN<sup>1,2</sup>, Drd. Andra Daniela MARCU<sup>1,2</sup>, Șef Lucrări Dr. Letiția Elena RADU<sup>1,2</sup>, Șef Lucrări Dr. Andreea ȘERBĂNICĂ<sup>1,2</sup>, Drd. Vlad ȘERBĂNICĂ<sup>1,2</sup>, Asist. Med. Georgiana GHEORGHE<sup>1</sup>, Dr. Valentina USCĂTESCU<sup>1</sup>, Prof. Dr. Constantin ARION<sup>1,2</sup>, Prof. Dr. Anca COLIȚĂ<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Institutul Clinic Fundeni, București

<sup>2</sup> Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

Autor de corespondență: Drd. Vlad Șerbănică

## INTRODUCERE

Trombofilia reprezintă un grup de afecțiuni caracterizate prin tendința excesivă spre hipercoagulabilitate ce apare ca urmare a unei predispoziții ereditare și/sau dobândite și are la baza modificări ale echilibrului coagulării. Evenimentele trombotice la copii au devenit o problemă tot mai frecventă, în special în spitalele de pediatrie, prevalența acestora având o variație destul de mare ca urmare a diferențelor semnificative în populațiile studiate și a testelor efectuate [1].

Testarea trombofiliei rareori influențează managementul unui episod trombotic acut în cazul unui copil cu un eveniment trombotic. Decizia de a institui tratamentul anticoagulant se face pe baza criteriilor clinice, cântărirea riscurilor și beneficiilor, care nu depind de trombofilia genetică [2].

Trombofilia poate fi ereditară sau dobândită și poate apărea prin două mecanisme: scăderea activității anticoagulanților endogeni (incluzând deficiența/disfuncția antitrombinei, proteinelor C și S) sau creșterea activității factorilor procoagulanți [3].

## STATUSUL PROCOAGULANT

Există numeroase contexte clinice în care balanța între factorii pro și anticoagulanți înclină în favoarea coagulării. Triada Virchow (leziunea endotelială, modificarea fluxului sanguin, hipercoagulabilitatea) sumarizează evenimente sau modificări primare care împreună permit și favorizează formarea unui tromb [4].

Testarea pentru trombofilie este recomandată pacienților pediatrici care au prezentat următoarele: purpura fulminans (Pc-Ps); sugari cu tromboembolism venos spontan (AT III-Pc-Ps); copii sau adolescenți cu TEV spontan/recidivant sau asociat cu un alt factor de risc tranzitoriu (nelegat de prezența unui cateter venos central) (AT III-Pc-Ps – APCR – F. V Leiden – PT 20210, anticorpi lupici, anti-cardiolipina); copii sau adolescenți cu tromboze arteriale (AT III-Pc-Ps – APCR – F. V Leiden – PT 20210, ho-

*Trombofilia reprezintă o stare patologică caracterizată prin tendința excesivă spre hipercoagulabilitate ce apare ca urmare a unei predispoziții ereditare și/sau dobândite și are la bază modificări ale echilibrului coagulării. Din cauza lipsei de dovezi concludente care susțin beneficiile clinice de testare pentru trombofilie moștenită, studiile viitoare sunt susceptibile de a se concentra pe noi strategii de a identifica și clasifica pacienții cu stări de hipercoagulabilitate. Majoritatea recomandărilor privind terapia antitrombotică la copii se bazează pe extrapolarea rezultatelor din studii randomizate la adulți sau din studii clinice transversale mici și, în principal, retrospective la copii. Deși terapia antitrombotică la copii urmează, de obicei, aceleași indicații ca și la adulți, distribuția bolilor care necesită terapie antitrombotică diferă la copii și adolescenți. Pacienții cu trombofilie și antecedente de eveniment trombotic (cum ar fi tromboză venoasă profundă, tromboembolism pulmonar sau accident vascular cerebral) pot beneficia de diverse modificări ale stilului de viață, precum și de tratament medicamentos pentru a reduce riscul viitoarelor episoade trombotice și pentru a îmbunătăți sănătatea cardiovasculară generală. Cu toate acestea, este important de reținut că recomandările specifice pot varia în funcție de istoricul medical al individului, de severitatea trombofiliei și de orice alte patologii asociate. Identificarea factorilor de risc asociați trombofiliei ar putea duce la stabilirea indicației de profilaxie pentru pacienții asimptomatici cu un istoric familial de tromboză la vârsta timpurie și trombofilie cu risc ridicat. Aceste strategii ar avea avantajul de a putea evalua interacțiunea dintre factorii moșteniți și dobândiți și ar putea duce, probabil, la efectuarea profilului individualizat al riscului trombotic.*

*Cuvinte cheie: trombofilie, episod trombotic acut, copii, hipercoagulabilitate, terapie antitrombotică, profilaxie, screening, profil individualizat*

mocisteinemia); copii aflați în tratament chimioterapic (l-asparaginaza) (AT III-Pc-Ps); copii asimptomatici cu antecedente heredo-colaterale semnificative (părinți cu trombofilie) (AT III-Pc-Ps – APCR – F. V Leiden – PT 20210) [5-12].

Screeningul pentru trombofilie cuprinde următoarele investigații paraclinice: nivel proteina S (Ps), nivel proteina C (Pc), nivel antitrombina III (AT III), rezistența la proteina C activată (APCR), anticoagulantul lupic, homocisteina, nivelurile factorilor VIII și IX ai coagulării, ulterior însoțite de testele moleculare pentru trombofiliile ereditare: mutația factorului V Leiden; mutația factorului II; polimorfismele genei MTHFR; mutația genei PAI; mutația genei F XIII.

În prezent, trombofiliile majore (care sunt asociate cu formele cele mai severe de boală) sunt considerate: mutația factorului V Leiden homozigot, mutația factorului II homozigot, polimorfismul genei MTHFR 677 homozigot, deficitul antitrombinei III.

Cele mai frecvente polimorfisme ale genei MTHFR sunt C677T și A1298C.

Pacienții cu varianta C677T sunt mai predispuși să aibă hiperhomocisteinemie și pot avea un istoric familial de boli cardiovasculare, cum ar fi accident vascular cerebral, infarct miocardic acut, tromboză venoasă profundă.

Pacienții cu varianta A1298C sunt mai susceptibili de a avea tulburări ale secreției neurotransmițătorilor ce determină probleme de sănătate mentală, cum ar fi capacitatea de a gestiona emoții sau nivelurile de stres, sensibilitate crescută la durere, tulburări de concentrare, influențează capacitatea de a învăța sau chiar de a se relaxa.

Pe lângă mutațiile și polimorfismele cele mai frecvente (factorul V Leiden, polimorfismul genei MTHFR, mutația protrombinei), au fost identificate și alte gene cu rol în echilibrul coagulării, printre acestea numărându-se:

- polimorfismul genei CBS 844ins68, ce poate determina hiperhomocisteinemie,
- glicoproteina IIIa T1565C – glicoproteina (Gp) IIb/IIIa este un receptor membranar care leagă o varietate de liganzi din circulație și care sunt implicați în formarea cheagului. Se pare că heterozigoții pentru alela b au rezistență la acțiunea medicamentelor antitrombotice, de exemplu aspirina.
- Polimorfismul ACE-DEL/INS (angiotensinconvertaza) – asociat cu homeostazia și modificările fluxului sanguin
- polimorfismul ApoE (ApoE4) – asociat cu apariția trombozei venoase profunde, în special la nivelul membrelor inferioare [13].

Nu se recomandă examinarea paraclinică a pacienților în timpul unui episod acut (în afară de purpura fulminans), în perioade în care au primit tratament anticoagulant cu heparină sau dicumarinice (warfarină), la mai puțin de 2 zile de la întreruperea tratamentului cu heparină sau la 15 zile de la întreruperea tratamentului cu dicumarinice, la mai puțin de 30 de zile de la întreruperea tratamentului hormonal, nu mai devreme de 90 de zile postpartum (în cazul adolescentelor însărcinate) [14].

Au fost efectuate teste paraclinice la minimum 3 luni după un eveniment trombotic (în cazul interpretării rezultatelor în cazul sugarilor de până la 6 luni, se vor lua în considerare valorile normale ale factorilor hemostazei pentru fiecare etapă de vârstă). În cazul confirmării unui rezultat pozitiv pentru trombofilie ereditară, s-a luat în considerare și testarea părinților.

## MATERIAL ȘI METODE

Au fost examinați 67 de pacienți cu vârste cuprinse între 3 luni și 17 ani, 54% dintre aceștia fiind de sex masculin. Majoritatea pacienților s-au prezentat prin trimitere de la medicul neurolog pediatru, după un episod trombotic acut sau prin trimitere de la medicul pediatru pentru simptomatologie nespecifică (cefalee, epistaxis, echimoze însoțite de anomalii nespecifice ale coagulării). Majoritatea pacienților au prezentat antecedente heredo-colaterale semnificative – unul sau ambii părinți diagnosticați cu trombofilie.

Dintre aceștia, 2 pacienți au provenit din sarcini obținute prin FIV, 1 pacient prezenta malformații arterio-venoase la nivel cerebral, 2 pacienți au prezentat tromboze cerebrale postinfecție SARS-CoV-2, 2 pacienți diagnosticați cu tromboză venoasă profundă, ax ilio-safenopopliteu, dintre care 1 după montarea unui cateter venos femural, 2 pacienți cu trombembolism și infarct pulmonar.

În cazul pacienților diagnosticați cu trombofilie, au mai fost monitorizați următorii parametri: homocisteina à jeun – 12% dintre pacienți au prezentat valori crescute, max. 24,7 umol/l (N < 10 umol/l), dozarea activității factorilor VIII și IX – valori peste 200% – 59% dintre pacienți; activitatea AT III – în limite normale la toți pacienții la momentul examinării, proteinele C și S – în limite normale, anticoagulantul lupic – pozitiv în cazul a 18% dintre pacienți, anticorpi anticardiolipinici – negativi în toa-

te cazurile, anticorpii antibeta2glicoproteina 1 – negativi în toate cazurile.

## TRATAMENT

Majoritatea recomandărilor privind terapia antitrombotică la copii se bazează pe extrapolarea rezultatelor din studii randomizate la adulți sau din studii clinice transversale mici și, în principal, retrospective la copii. Deși terapia antitrombotică la copii urmează, de obicei, aceleași indicații ca și la adulți, distribuția bolilor care necesită terapie antitrombotică diferă la copii și adolescenți. De exemplu, unii factori predispozanți pentru tromboembolism sunt întâlniți numai la copii și adolescenți. Majoritatea indicațiilor pentru terapia antitrombotică la copii apar din cauza unei patologii medicale subiacente sau a unei intervenții pentru gestionarea afecțiunii respective. Managementul terapiei antitrombotice la copii diferă de cel al adulților din cauza modificărilor fiziologice continue care pot modifica procesul coagulării și pot influența răspunsul organismului la terapia antitrombotică [15].

Tratarea acestor pacienți după un episod trombotic presupune colaborarea unei echipe multidisciplinare formate din pediatru, hematolog, chirurg vascular/cardiovascular și neurolog pediatru/neurochirurg, după caz.

Testarea trombofiliei rareori influențează managementul unui episod trombotic acut în cazul unui copil cu un eveniment trombotic. Decizia de a institui tratamentul anticoagulant se face pe baza criteriilor clinice, cântărirea riscurilor și beneficiilor, care nu depind de trombofilia genetică [2].

Durata optimă a anticoagurării pentru un nou-născut sau copil cu un prim eveniment trombotic nu este bine stabilită. Ghidurile ACCP recomandă ca nou-născuții cu TEV să fie monitorizați imagistic sau tratați cu anticoagulante timp de 6 săptămâni până la 3 luni, copiii mai mari cu TEV primind 3-6 luni de anticoagulant [2]. Aceste recomandări sunt de gradul 2C, care sunt recomandări slabe bazate pe dovezi de calitate scăzută.

Nu există suficiente date pentru a determina dacă prezența (sau absența) unei trombofilii moștenite ar trebui să influențeze durata terapiei pentru un copil cu TEV, iar ghidurile existente nu abordează această problemă [2].

Ghidurile privind managementul și prevenția trombozelor venoase la copii recomandă inițierea tratamentului cu LMWH (Enoxaparina/Fraxiparina). Heparina poate fi utilizată în cazul în care este necesară o anticoagulare rapidă (2C).

Ulterior, tratamentul poate fi continuat cu warfarină/acenocumarol sau cu LMWH (1B) pe o durată de până la 3 luni pentru trombozele venoase secundare sau până la 6 luni pentru cele idiopatice (1C). În cazul copiilor cu vârsta sub 1 an, se preferă LMWH [2,16].

Pacienții cu trombofilie și antecedente de eveniment trombotic (cum ar fi tromboză venoasă profundă, trombembolism pulmonar, sau accident vascular cerebral) pot beneficia de diverse modificări ale stilului de viață pentru a reduce riscul viitoarelor episoade trombotice și pentru a îmbunătăți sănătatea cardiovasculară generală. Cu toate acestea, este important de reținut că recomandările specifice pot varia în funcție de istoricul medical al individului, de severitatea trombofiliei și de orice alte patologii asociate [17,18].

1. Aderența la tratament: Dacă sunt prescrise medicamente anticoagulante este esențial ca acestea să fie administrate conform recomandărilor medicului prescriptor.
2. Urmărirea medicală regulată: consultul periodic efectuat de către medicul hematolog/pediatru, cardiolog, neurolog, chirurg cardiovascular este esențial pentru a monitoriza evoluția pacienților pediatrici, pentru a ajusta tratamentul dacă este necesar, precum și pentru a determina factorii de risc imediați ce pot evolua către apariția unui nou episod trombotic acut.
3. Dietă sănătoasă: se recomandă adoptarea unei diete sănătoase pentru sistemul cardiovascular, bogată în fructe, legume, cereale integrale, proteine slabe și grăsimi sănătoase. Este recomandată limitarea aportului de grăsimi saturate și trans, zaharuri adăugate și sodiu. O dietă echilibrată poate ajuta la controlul greutateii, tensiunii arteriale și nivelului de colesterol.
4. Activitatea fizică: se recomandă efectuarea unei activități fizice regulate. Exercițiile regulate ajută la îmbunătățirea circulației, la menținerea unei greutate sănătoase și la îmbunătățirea sănătății cardiovasculare generale.
5. Managementul greutateii: este importantă menținerea unei greutate în limite normale pentru vârstă, printr-o combinație de dietă echilibrată și exerciții fizice regulate. Obezitatea poate crește riscul evenimentelor trombotice acute și a altor complicații cardiovasculare.
6. Hidratare: Hidratarea adecvată susține circulația sângelui și ajută la prevenirea complicațiilor legate de deshidratare.
7. Evitarea fumatului, în special pentru pacienții adolescenți.
8. Evitarea consumului de alcool.
9. Managementul somnului: perioade de somn adecvate vârstei.
10. Ciorapi de compresie: în cazul pacienților supraponderali, se poate recomanda purtarea de ciorapi de compresie pentru a ajuta la îmbunătățirea fluxului sanguin.
11. Precauții de călătorie: în cazul efectuării unor călătorii pentru perioade lungi de timp (în special cu avionul), se recomandă măsuri de precauție pentru a preveni formarea trombozelor venoase periferice, cum ar fi hidratarea corespunzătoare, mișcarea periodică și purtarea ciorapilor de compresie.
12. Alertă medicală: Informarea personalului medical despre diagnosticul de trombofilie și despre orice medicamente pe care pacientul și le administrează în regim cronic, înainte de a fi supus oricăror proceduri medicale sau intervenții chirurgicale, precum și în caz de infecții severe ce necesită spitalizare și montarea unui cateter venos central sau periferic.

Acizii grași omega-3, frecvent găsiți în peștele gras și în anumite surse vegetale, au fost studiați pentru beneficiile lor potențiale pentru sănătate, inclusiv sănătatea cardiovasculară. În timp ce acizii grași omega-3 sunt în general recunoscuți pentru beneficiile lor antiinflamatorii și cardiovasculare la adulți, efectele lor specifice la copiii cu trombofilie sunt mai puțin studiate. Trombofilia este o afecțiune caracterizată printr-o tendință crescută de a forma cheaguri de sânge, iar gestionarea acesteia implică de obicei o abordare cu mai multe fațete.

Beneficiile potențiale ale acizilor grași omega-3 la copiii cu trombofilie pot include:

1. Efecte antiinflamatorii: Acizii grași omega-3 au proprietăți antiinflamatorii care ar putea ajuta la atenuarea inflamației asociate cu trombofilia și ar putea contribui la sănătatea cardiovasculară generală.
2. Fluxul sanguin și funcția trombocitelor: Acizii grași omega-3 pot susține fluxul sanguin sănătos și funcția normală a trombocitelor, ceea ce ar putea juca un rol în reducerea riscului de formare a cheagurilor.
3. Profilul lipidic: Acizii grași omega-3 pot ajuta la îmbunătățirea profilurilor lipidice prin creșterea nivelului de colesterol HDL și reducerea nivelului de trigliceride.
4. Sănătatea vasculară: Acizii grași omega-3 pot avea un impact pozitiv asupra sănătății vaselor de sânge și a funcției endoteliale.

În timp ce acizii grași omega-3 au beneficii potențiale, este importantă abordarea utilizării lor la copiii cu trombofilie cu prudență și sub îndrumarea medicului curant, cu ajutorul unui dietetician. Factorii de luat în considerare includ:

- Interacțiuni medicamentoase: Acizii grași omega-3, în special în doze mari, pot avea efecte anticoagulante. Această potențială interacțiune cu medicamentele anticoagulante trebuie luată în considerare în special pentru copiii cu trombofilie care primesc deja medicație anticoagulantă.
- Dozare și sursă: Doza adecvată și sursa de acizi grași omega-3 pentru copiii cu trombofilie ar trebui să fie determinate pe baza nevoilor individuale ale copilului și sub îndrumarea unui dietetician specializat, ce poate elabora o dietă echilibrată, personalizată, care poate conține alimente ca peștele gras (somonul și macroul), semințele de in, semințele de chia și nucile.

Acidul folic a fost studiat pentru efectele sale potențiale asupra funcției endoteliale. Endoteliul joacă un rol critic în reglarea tonusului vaselor de sânge, a fluxului sanguin și a diferitelor procese legate de sănătatea cardiovasculară. Numeroase studii au arătat că disfuncția endoteliului este asociată cu dezvoltarea evenimentelor trombotice.

Acidul folic este implicat în metabolismul homocisteinei, iar suplimentarea acestuia poate duce la scăderea nivelului de homocisteină. Nivelurile ridicate de homocisteină au fost legate de disfuncția endotelială, stresul oxidativ și inflamația, toate contribuind la dezvoltarea aterosclerozei și la afectarea funcției endoteliale.

Suplimentarea zilnică cu 0,5-5,0 mg de acid folic scade nivelul plasmatic al homocisteinei cu aproximativ 25%.

Mai multe studii au investigat beneficiile potențiale ale suplimentării cu acid folic asupra funcției endoteliale. Efectele pozitive indicate de acestea sunt:

1. Vasodilatația: Suplimentarea cu acid folic s-a dovedit a îmbunătăți procesul de vasodilatație la unele persoane cu disfuncție endotelială.
2. Producția de oxid nitric: Acidul folic poate spori producția de oxid nitric, o moleculă care ajută la relaxarea vaselor de sânge și la reglarea fluxului sanguin. Oxidul nitric joacă un rol crucial în menținerea funcției endoteliale.

3. Reducerea inflamației și a stresului oxidativ: Rolul acidului folic în reducerea nivelului de homocisteină ar putea contribui la scăderea inflamației și a stresului oxidativ, ambele putând avea un impact negativ asupra funcției endoteliale.

Tratamentul antiplachetar: Aspirina, dipiramolul și indometacinul sunt probabil cele mai utilizate tratamente antiplachetare în rândul copiilor. Dozele mici de aspirină (doze antiplachetare) au, de obicei, efecte secundare minime la copii, dar, în general, aspirina nu trebuie prescrisă copiilor cu vârsta < 16 ani, cu excepția cazului în care există indicații clinice convingătoare. Preocupările particulare legate de sindromul Reye par să fie de obicei legate de doze mai mari de aspirină (>40 mg/kg) [15].

Aspirina este utilizată în mod obișnuit pentru efectele sale antiplachetare, ceea ce înseamnă că ajută la prevenirea agregării trombocitelor din sânge și formarea trombilor. În timp ce aspirina poate fi benefică pentru anumite afecțiuni medicale, utilizarea sa la copiii cu trombofilie trebuie abordată cu prudență și sub îndrumarea atentă a medicului curant.

Înainte de a lua în considerare utilizarea aspirinei, este important ca un copil cu trombofilie să fie supus unei evaluări medicale aprofundate, incluzând istoricul medical al copilului, factorii de risc, beneficiile și riscurile potențiale ale terapiei cu aspirină.

Efectele antiplachetare ale aspirinei pot ajuta la prevenirea anumitor tromboze, dar este posibil să nu fie adecvat pentru toate cazurile de trombofilie.

Tipul și severitatea trombofiliei pot influența decizia de a utiliza aspirina. În unele cazuri, medicamentele anticoagulante (Fraxiparina, Enoxaparina, acenocumarol) ar putea fi mai potrivite pentru prevenirea unui eveniment trombotic.

Dozele de aspirină pentru copii sunt de obicei mai mici decât cele pentru adulți și depind de vârsta, greutatea și starea medicală a copilului. Dozele antiagregante sunt de 1-5 mg/kg/zi [15].

Este foarte important de luat în considerare faptul că aspirina poate crește riscul de sângerare, inclusiv hemoragiile gastrointestinale și, în cazuri rare, hemoragia intracraniană. În cazul copiilor cu trombofilie, echilibrul între hemostază și tromboză poate fi unul extrem de fragil, de aceea este importantă balanța risc-beneficiu.

Pacienții aflați în evidența Clinicii de Pediatrie a I.C. Fundeni au fost monitorizați hematologic și imagistic pe toată durata tratamentului antitrombotic, în colaborare cu medicul neurolog pediatru, cardiologul și chirurgul vascular. Majoritatea pacienților au primit tratament inițial cu Enoxaparina în doză de 1 mg/kg/doză la 12 h și ulterior tratament profilactic cu 0,5 mg/kg/doză la 12 h pe o perioadă de 3 până la 6 luni, cu evoluție ulterioară favorabilă. Pentru moment, nu există studii care pot dovedi eficacitatea/beneficiul utilizării aspirinei în cazul profilaxiei trombozelor la copii (2C) [2,13].

Pacienții au primit tratament medicamentos adjuvant cu:

- Acid folic – 2,5-5 mg/zi
- vitamina B6 (0,1-2 mg/zi) și B12 (0,9-2,4 mcg/zi) în funcție de vârstă

- recomandarea modificării dietei și a stilului de viață (efectuarea unei activități fizice ușoare, evitarea alimentelor înalt procesate și a dulciurilor concentrate, a băuturilor energizante/cu conținut mare de cofeină).

Pe parcursul monitorizării, nu au fost documentate evenimente trombotice nou apărute.

## CONCLUZII

Identificarea trombofiliei moștenite poate ajuta la furnizarea de informații despre motivul pentru care copilul a dezvoltat tromboză, în special în cazul în care evenimentul a fost neprovocat. Persoana identificată poate avea mai multe șanse de a primi tromboprofilaxie în timpul viitoarelor situații cu risc ridicat.

Profilaxia adecvată cu anticoagulante este insuficient utilizată la pacienții spitalizați, iar cunoașterea *a priori* a unei trombofilii moștenite poate ajuta la îmbunătățirea ghidurilor terapeutice. Descoperirea unui defect moștenit va permite altor membri ai familiei să fie consiliați cu privire la riscul lor potențial.

Din cauza lipsei de dovezi concludente care să susțină beneficiile clinice de testare pentru trombofilie moștenită, studii viitoare sunt susceptibile de a se concentra pe noi strategii de a identifica și clasifica pacienții cu stări de hipercoagulabilitate.

Abordările ulterioare vor utiliza testele de coagulare la nivel mondial (generarea de trombină) sau testele moleculare, profilarea expresiei genelor sau polimorfisme nucleotidice unice. Aceste strategii ar avea avantajul de a putea evalua interacțiunea dintre factorii moșteniți și dobândiți și ar putea duce, probabil, la efectuarea profilului individualizat a riscului trombotic.

Identificarea trombofiliei ar putea duce la stabilirea indicației de profilaxie pentru pacienții asimptomatici cu un istoric familial de tromboză la vârstă timpurie și trombofilie cu risc ridicat.

Elaborarea protocolului de monitorizare a pacienților cu trombofilie va duce la reducerea globală a costurilor tratamentului episoadelor acute și a complicațiilor, precum și la îmbunătățirea complianței la tratament și a calității vieții pacienților.

## Bibliografie

1. Raffini L. Thrombophilia in children: who to test, how, when, and why? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008;2008:228-235.
2. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S.
3. Gallus AS. Management options for thrombophilias. Seminal Thromb Hemostasis. 2005;31(1):118-26.
4. Khan S, Dickerman J. Hereditary thrombophilia. Thrombosis Journal 2006;4:15.

Bibliografia continuă în pagina următoare



*Continuarea bibliografiei din pagina precedentă*

5. Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol.* 2022 Aug;198(3):443-458.
6. Raffini L, Thornburg C. Testing children for inherited thrombophilia: more questions than answers. *Br J Haematol.* 2009 Nov;147(3):277-88.
7. Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M, Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *J Pediatr.* 1998;133(6):770-6.
8. 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(13):1373-82.
9. Baker P, Platton S, Gibson C, et al. Guidelines on the laboratory aspects of assays used in haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol.* 2020;191(3):347-62.
10. Van Cott EM, Orlando C, Moore GW, Cooper PC, Meijer P, Marlar R. Recommendations for clinical laboratory testing for antithrombin deficiency; communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2020;18(1):17-22.
11. Cooper PC, Pavlova A, Moore GW, Hickey KP, Marlar RA. Recommendations for clinical laboratory testing for protein C deficiency, for the subcommittee on plasma coagulation inhibitors of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2):271-7.
12. Marlar RA, Gausman JN, Tsuda H, Rollins-Raval MA, Brinkman HJM. Recommendations for clinical laboratory testing for protein S deficiency: communication from the SSC committee plasma coagulation inhibitors of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2021;19(1):68-74.
13. Nowak-Gottl U, Junker R, Kreuz W, von Eckardstein A, Kosch A, Nohe N, Schobess R, Ehrenforth S. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood.* 2001;97:858-862.
14. van Ommen CH, Nowak-Gottl U. Inherited thrombophilia in pediatric venous thromboembolic disease: why and who to test. *Front Pediatr.* 2017;5:50.
15. Jilma B, Kamath S, Lip GYH. Antithrombotic therapy in special circumstances. II – In children, thrombophilia, and miscellaneous conditions, *BMJ.* 2003 Jan 11;326(7380):93-96.
16. Manco-Johnson MJ. How I treat venous thrombosis in children. *Blood.* 2006;107:21-29.
17. Revel-Vilk S, Chan A, Bauman M, Massicotte P. Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2003;1:915-921.
18. Kosch A, Junker R, Kurnik K, Schobess R, Gunther G, Koch H, Nowak-Gottl U. Prothrombotic risk factors in children with spontaneous venous thrombosis and their asymptomatic parents: a family study. *Thrombosis Research.* 2000;99:531-537.