

Trombotické příhody u novorozenců

MUDr. Ondřej Zapletal, Ph.D., MUDr. Pavel Mazánek

Oddělení dětské hematologie FN Brno a LF MU Brno

Úvod: Trombotické příhody jsou v novorozeneckém věku relativně vzácná onemocnění. Vyskytují se zpravidla jako komplikace jiného onemocnění nebo jeho léčby, přičemž významným rizikovým faktorem jsou infekce, porodní komplikace a zavedení katétru do žilního či tepenného řečiště. Současná doporučení pro léčbu a profylaxi trombóz u dětí vycházejí z 9. konsenzu ACCP a aktuálních doporučení ASH a ISTH. Lékem volby jsou pro iniciační léčbu hepariny (nefrakcionovaný heparin (UFH) a nízkomolekulární hepariny (LMWH)). Strategie léčby u novorozenců se v některých aspektech od léčby starších dětí odlišuje. Jde zejména o vyšší dávkování LMWH a rozdílnou délku léčby.

Soubor a metodika: Tato práce mapuje trombotické příhody u dětí od narození do 28 dnů věku, které byly diagnostikovány a léčeny na novorozeneckých pracovištích ve spolupráci s Oddělením dětské hematologie a biochemie FN Brno v letech 2011–2023.

Výsledky: Ve sledovaném období bylo pro trombotickou příhodu léčeno 19 dětí v novorozeneckém věku. V souboru je 11 chlapců a 8 dívek o hmotnosti 780–4 600 g, jen čtyři děti byly nedonošené (narozené dříve než v 37. týdnu gravidity). Trombotická příhoda byla diagnostikována ve věku 0–22 dní. V našem souboru převažují žilní trombotické příhody (84 %), nejčastěji trombózy mozkových splavů (42 %). Kromě jedné dívky byli všichni pacienti léčeni podáváním LMWH, zpravidla nejprve ve formě kontinuální infuze a následně byli převedeni na podkožní aplikaci. Jedna pacientka byla po iniciační léčbě LMWH léčena v rámci klinické studie dabigatranem. Medián trvání léčby byl 66 dnů, v rozmezí 0–105 dní. Plné regrese trombotických změn bylo dosaženo u 63 % pacientů, alespoň parciální regrese trombózy pak u 84 %. Komplikace léčby jsme nezaznamenali, celkově byla léčba pacienty i rodiči dobře tolerována.

Závěr: Diagnostika trombotických příhod v novorozeneckém věku vyžaduje zkušené personální obsazení, zázemí laboratoří a zobrazovacích metod. Léčba těchto onemocnění patří do rukou dětského hematologa. Lékem volby pro iniciační léčbu jsou v současnosti nízkomolekulární hepariny. Správně zvolená léčba vede spolu s řešením obvykle přítomného základního onemocnění u většiny pacientů k regresi trombotických změn bez dlouhodobých následků.

Klíčová slova: trombózy, novorozenci, nízkomolekulární hepariny.

Thrombotic events in newborns

Introduction: Thrombotic events are a relatively rare disease in the neonatal period. They usually occur as a complication of another disease or its treatment, with infection, childbirth complications and the insertion of a catheter into a vessels being an important risk factor. Current recommendations for the treatment and prophylaxis of thrombosis in newborns are based on the 9th ACCP consensus and the recent recommendations of ASH and ISTH. Heparins (unfractionated heparin (UFH) and low molecular weight heparin (LMWH)) are the drug of choice for initial treatment. The treatment strategy for newborns differs in some aspects from the treatment of older children. It is mainly a higher dosage of LMWH and a different duration of treatment.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research in Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2024;25(6):402-406

<https://doi.org/10.36290/ped.2024.076>

Článek přijat redakcí: 30. 7. 2024

Článek přijat k tisku: 11. 10. 2024

MUDr. Ondřej Zapletal, Ph.D.

zapletal.ondrej@fnbrno.cz

Cohort and methods: This work maps thrombotic events in children from birth to 28 days of age, diagnosed and treated in neonatal units in cooperation with the Department of Pediatric Hematology and Biochemistry University Hospital Brno from 2011 to 2023.

Results: In the observed period, 19 children in newborn age were treated for a thrombotic event. There were 11 boys and 8 girls treated, weight from 780 up to 4600 g, only four children were premature (born before the 37th week of pregnancy). A thrombotic event was diagnosed at 0–22 days of age. In our group, venous thrombotic events predominate (84%), with most frequent cerebral sinovenous thrombosis (42%). All but one patient were treated with low-molecular-weight heparins. In most of the cases, the treatment was initiated via continuous infusion, later converted to standard subcutaneous administration. One patient was treated with dabigatran in a clinical trial after initial LMWH treatment. The median duration of treatment was 66 days, with a range of 0–105 days. Full regression of thrombotic changes was achieved in 63% of patients, at least partial regression of thrombosis in 84%. We did not notice any treatment complications. The treatment was well tolerated by patients and parents.

Conclusion: Diagnosis of thrombotic events in the neonatal period requires experienced personnel, laboratory background and imaging methods. The treatment should be managed by a paediatric haematologist. Low molecular weight heparins are currently the drug of choice for initial treatment. A well guided therapy combined with the treatment of often underlying diseases has a high probability of thrombosis regression.

Key words: thrombosis, newborns, low molecular weight heparin.

Úvod

Trombotické a trombo-embolické příhody u dětí jsou relativně vzácné stavy, které se obvykle vyskytují jako komplikace jiného onemocnění nebo jeho léčby. S rostoucí intenzitou a zvyšující se úspěšností léčby závažných onemocnění či stavů (péče o nedonošené novorozence, léčba onkologických, kardiologických, revmatologických pacientů apod.) narůstá zvládnutí i výskyt trombotických příhod u dětí. Incidence se celkově od devadesátých let minulého století zvýšila více než o řád (1–5), u hospitalizovaných dětí pak narůstá incidence o 2–3 řády (26). Tepenné trombózy u dětí postihují buď místa přímého poškození tepny (katetrizace, úrazy) nebo mozkové tepny, jiné lokalizace jen vzácně (2, 6). Žilní trombózy se vyskytují u prepubertálních dětí nejčastěji v povodí horní duté žíly (80 % u novorozenců, přes 60 % u starších dětí), a to buď jugulární a podklíčkové žíly v souvislosti se zavedením centrálního žilního katétru, nebo jsou postiženy mozkové splavy. Centrální žilní katétr (CVK) jsou častým rizikovým faktorem pro žilní trombózu. Kanylace tepny je pak rizikovým faktorem i pro tepennou trombózu. Uvádí se, že katetry jsou asociovány s více než 90 % trombóz u novorozenců a s více než 60 % trombóz u starších dětí (1, 2, 7, 8). Hluboké žíly dolních končetin bývají postiženy vzácněji. U dospívajících je situace odlišná, distribuce trombóz se podobá dospělým s převažujícím postižením povodí dolní duté žíly – hlubokých žil dolních končetin a pánve (9). U dětí do jed-

noho roku věku se trombotické příhody vyskytují relativně častěji. Jejich incidence tvoří první vrchol ve věkové distribuci u dětí, další je pak v období dospívání (4, 9, 10). Vrozené trombofilní stavy se samostatně manifestují trombotickou příhodou v dětském věku velmi vzácně, nárůst incidence spontánních trombotických příhod na podkladě vrozeného trombofilního stavu nastává až v období dospívání (1, 9).

Novorozenci jsou specifickou skupinou pacientů i v oblasti trombotických příhod. Ačkoli jsou trombotické příhody u novorozenců často považovány za jednu entitu, možná by bylo lepší považovat každé anatomické místo trombózy za individuální „vzácné onemocnění“. Mají sice společnou antikoagulační léčbu, ale liší se indikace jejího zahájení a také délka podávání (11). Klinické projevy se liší dle místa trombózy a jsou často málo specifické. Současná doporučení pro léčbu tromboembolických příhod u novorozenců vycházejí z 9. konsenzu ACCP (American College of Chest Physicians) z roku 2012 (12) a z doporučení ASH (American Society on Hematology) z roku 2018 (13). Dále uvádíme doporučení pro vybrané typy trombotických příhod.

Specifickým případem novorozenecké žilní trombózy je neonatální trombóza renálních žil. U unilaterální trombózy se léčba nízkomolekulárním heparinem (low molecular weight heparin – LMWH) či nefrakcionovaným heparinem (unfractionated heparin UFH) zahajuje jen v případech, že jsou postiženy renální

funkce, anebo dochází k progresi trombózy. U bilaterální trombózy je doporučeno léčbu zahájit vždy.

V případech trombózy žilních splavů (SVT) u novorozence je doporučeno zahájit antikoagulaci na dobu 6 týdnů (až 3 měsíců) ve všech případech, kdy není přítomno významné intrakraniální krvácení. V případech krvácení je možné antikoagulační léčbu rovněž zahájit, nebo pacienta sledovat bez léčby s přehledným záznamem za 5–7 dní a zahájením antikoagulace při progresi trombózy. Při trombóze portální žíly je antikoagulace doporučena při kompletním uzávěru, při parciální obstrukci nebo portální hypertenzi bez kompletního uzávěru se doporučuje pouze sledování. U cévních mozkových příhod v novorozeneckém věku se doporučení liší v závislosti na přítomnosti prokázaného kardioembolizačního zdroje: v případě, že zdroj není prokázán, je doporučeno pouze sledování a podpůrná léčba, při průkazu zdroje je pak doporučeno zahájení antikoagulační terapie. V případě opakovaných cévních mozkových příhod je doporučena buď antikoagulační či antiagregační léčba.

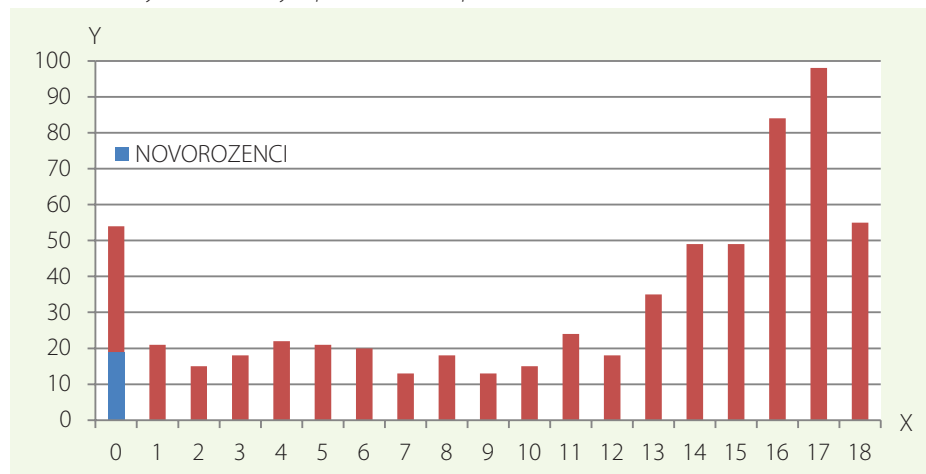
Trombózy asociované s centrálním venózním katétre představují dle různých literárních údajů 40–90 % trombóz v dětském věku. Při prokázané katéetrové trombóze je doporučeno zahájit antikoagulaci a katétr neodstraňovat, pokud je funkční, bude dále využíván a není septický. Pokud je katétr nefunkční nebo dále nepotřebný, doporučuje se jej po 3–5 dnech extrahovat. V případě,

že se jedná o septický katétr, je indikovaná okamžitá extrakce. Trvání následné léčby je doporučeno v délce do 3 měsíců. Pokud přetrvává nutnost zavedení centrálního venózního katétru, je doporučena sekundární antikoagulační profylaxe po celou dobu zavedení. Je doporučena i primární prevence vzniku s CVK asociované trombózy napříč věkovými kategoriemi. Tato doporučení připouštějí tři alternativy: opakované proplachy fyziologickým roztokem, opakované uzávěry katétru tPA, nebo, zejména u novorozenců, kontinuální infuze UFH v dávce 0,5 IU/kg/hodinu. U umbilikálních katétrů je doporučeno zavedení konce katétru do vyšší polohy a kontinuální infuze UFH ve výše uvedené dávce. Specifická trombotická jednotka pro novorozenecký věk je také purpura fulminans při homozygotním deficitu proteinu C s nutností substituce proteinu C (PC).

Je-li příčinou manifestní žilní trombózy abnormalita v cévním řečišti, je indikována antikoagulační léčba jako u idiopatických žilních tromboembolismů a zvážení chirurgického řešení malformace (12, 13).

Léčba trombotických příhod u novorozenců je vedena snahou o zachování maximálně průchodného cévního řečiště. Pro iniciální léčbu jsou preferovány LMWH před UFH. LMWH jsou podávány standardně formou subkutánních injekcí při použití LMWH jednou či dvakrát denně, terapeutická dávka je vyšší než u starších dětí, podává se 150 IU/kg/12 hodin, profylaktická je pak poloviční. Při monitoraci je doporučena cílová anti-Xa aktivita 0,5–1 IU/ml ve vzorku odebraném po 4–6 hodinách od aplikace, anebo 0,5–0,8 IU/ml ve vzorku odebraném po 2–6 hodinách (12–15). Alternativně u hospitalizovaných novorozenců s již zavedeným žilním přístupem lze podat LMWH i.v. kontinuální infuzí, což sice zůstává off-label dle SPC jednotlivých preparátů, nicméně i tato forma antikoagulační terapie je v ACCP konsenzu citována, byť ne jako doporučení (12). Naše pracoviště dlouhodobě tuto formu podávání využívá i u novorozenců. Dávkování je stejné jako při podkožním podání (15–18). Je-li použit nefrakcionovaný heparin, je dávka titrována na cílovou anti-Xa aktivitu 0,35–0,7 IU/ml, anebo s ní korespondující aPTT. Při iniciaci terapie UFH se doporučuje použití bolusu 75–100 IU/kg tělesné hmotnosti nebo

Graf 1. Rozvrstvení trombotických příhod dle věku, na ose X věk, na ose Y je počet příhod. Celkem 642 dokumentovaných trombotických příhod z našeho pracoviště v letech 2011–2023



vynechání bolusu v případě vysokého rizika krvácení. Dlouhodobé použití UFH u dětí není doporučeno (11, 13). Z přímých orálních antikoagulancí (DOAC) je pro novorozence u nás t. č. dostupný pouze rivaroxaban, ale až pro následnou léčbu. Warfarin u novorozenců nepoužíváme. Aspirin je používán při tepenných příhodách v dávce 1–5 mg/kg. Použití trombolýzy je u dětských pacientů indikováno pouze v případě život, orgán či končetinu ohrožující trombózy. U novorozenců je před zahájením této terapie vždy nutno doplnit hladinu plasminogenu prostřednictvím čerstvé zmrazené plazmy či OctaPlasu® (11–13). Může být použita systémová i lokální trombolýza, případně mechanická trombektomie dle možností a zkušeností pracoviště.

Soubor a metodika

Do souboru byli zařazeni pacienti léčení pro trombotickou příhodu na novorozeneckých odděleních ve spolupráci s naším pracovištěm v letech 2011–2023, ve věku 0–28 dní v době diagnózy. Bylo to 19 novorozenců, kteří byli vybráni z celého souboru 642 trombotických příhod u pacientů do 18 let, tedy jen 3 %.

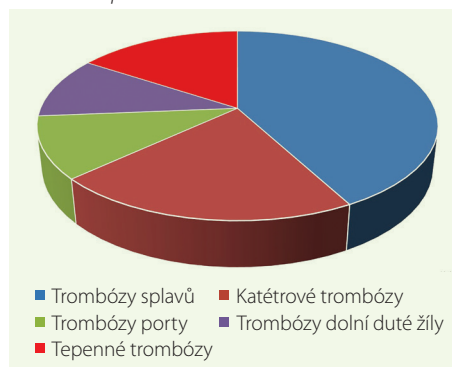
Diagnóza trombotické příhody byla stanovena na základě anamnézy, klinického vyšetření (převážně nespecifické projevy), laboratorních nálezů a zobrazovacích metod. Dle typu příhody se jednalo o Dopplerovské ultrazvukové (UZ) vyšetření s kompresí (v lokalitách, kde to bylo možné), vyšetření počítačovou tomografií (CT, CTA) nebo vyšetření magnetickou rezonancí (MR, MRAG). Zobrazovací vyšetření byla opakována dle stavu pacienta k posouzení efektu léčby ob-

vykle po 10–14 dnech od zahájení léčby, dále za 6 týdnů až za 3 měsíce před ukončením léčby. Léčba byla vedena dle doporučení pro léčbu trombotických příhod u dětí platných na našem pracovišti. Tato doporučení jsou založena na aktuálním konsenzu ACCP a doporučeních ASH (11–13). Kromě jednoho byli všichni pacienti iniciálně léčeni LMWH, během hospitalizace podávaném většinou formou kontinuální infuze s následným přechodem na aplikace podkožními injekcemi. Hodnotili jsme také odpověď na léčbu s kategoriemi plná regrese, parciální regrese a bez odpovědi na léčbu.

Výsledky

Ve sledovaném období let 2011–2023 bylo léčeno celkem 19 novorozenců, 11 chlapců a 8 děvčátek. Věk při stanovení diagnózy byl 0–22 dní s mediánem 10 dní. Hmotnost dětí byla v širokém rozmezí 780–4600 g, s mediánem 3200 g. Jen čtyři děti byly narozeny předčasně (dříve než v 37. týdnu gravidity). V souboru převažují žilní trombotické příhody, celkem 16 (84 %), 3 byly tepenné (16 %). Nejčastěji se vyskytly trombózy mozkových splavů – 8 případů (42 %). Klinicky se projevovaly záškuby, křečemi, neklidem, poruchami dechu nebo jinými neurologickými problémy. Jen 5× (26 %) jsme zaznamenali katéetrové trombózy – jednu tepennou a 4 žilní. Žilní katéetrové trombózy nebyly klinicky příliš nápadné (špatná funkce katétru, náhodný nález na zobrazovacích vyšetřeních). Tepenná ischemie dolní končetiny měla naopak dramatickou kliniku. Dále byly ostatní hluboké žilní trombózy 4× (21 %) v dolní duté žíle nebo v portální žíle. Zbýlé případy

Graf 2. Spektrum trombotických příhod v našem souboru 19 pacientů



byly trombóza plicnice a trombóza arteria cerebri media s ischemickou cévní mozkovou příhodou. Překvapivě nebyla diagnostikována žádná trombóza renální žíly, která je u novorozenců popisována jako jedna z typických.

Kromě jedné dívky s trombózou mozkových splavů, které byla jen sledována bez antikoagulační léčby pro současné závažné CNS krvácení, byli všichni ostatní pacienti léčeni iniciálně podáváním LMWH, zpravidla nejprve ve formě kontinuální infuze a následně byli převedeni na podkožní aplikaci. V úvodní fázi jsme LMWH podávali v terapeutických dávkách za pečlivé laboratorní monitorace s cílem dosažení anti-Xa 0,5–1 IU/ml. Dávky se v úvodních dvou až třech týdnech léčby pohybovaly v rozmezí 150–300 IU LMWH/kg a den, s mediánem 260 IU/kg/d. Následně byla dávka LMWH snížena na 80–211 IU/kg/d (medián 165) pro následnou (profylaktickou) léčbu, podávanou jednou denně podkožní injekcí. Jedna pacientka byla po iniciální léčbě LMWH léčena v rámci klinické studie dabigatranem. Jeden kardiologický pacient byl následně léčen kyselinou acetylsalicylovou. Jeden pacient s katétreem vyvolanou trombózou arteria tibialis posterior vedoucí k ischemii nožky byl antikoagulován jen 2 dny, následně byla nutná amputace. U 17 dlouhodobě léčených dětí trvala celkově antikoagulační léčba 18–105 dní s mediánem 69 dní. Plné regrese trombotických změn bylo dosaženo u 12 (63%) pacientů, alespoň parciální regrese trombózy pak u 16 z 19 pacientů (84%). U 3 pacientů jsme hodnotili léčbu jako neúčinnou, kontrolní zobrazovací vyšetření prokazovala stacionární rozsah trombů.

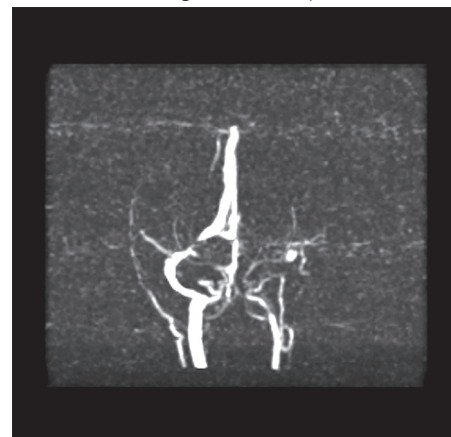
Základní diagnózy u našich pacientů představovaly zejména infekce (7 dětí – 36%), dále porodní komplikace a poranění u 4 dětí (21%). Dvě děti měly vrozenou srdeční vadu a u jed-

noho pacienta byl vyvolávající příčinou zřejmě abúzus drog u matky. U 5 dětí (26%) nebyla žádná závažná choroba zjištěna a idiopatická trombotická příhoda tak byla jejich hlavní diagnózou. Vrozený trombofilní stav byl prokázán u 3 dětí – 2× heterozygotní protrombinová mutace a jeden deficit antitrombinu (AT), nebyli však vyšetřeni všichni pacienti. Jako nejčastější komplikace antikoagulační léčby se uvádí krvácení. U našich pacientů jsme žádné nezaznamenali. Vyskytly se drobné lokální potíže při podkožních aplikacích, zejména hematomy a podkožní indurace. Celkově však byla léčba pacienty i rodiči dobře tolerovaná.

Diskuze

V rámci pediatrie představují novorozenci specifickou skupinu pacientů. I jejich trombotické příhody jsou určitým způsobem odlišené, vyskytují se zejména v souvislosti s infekčními a porodními komplikacemi, nebo s nedonošeností. Postihují často mozkové splavy, dolní dutou žílu a portální řečiště, to obvykle ve spojitosti se zavedením umbilikálního katétru, jak potvrzují i údaje z našeho souboru. Trombotická příhoda je pak pouze jednou z diagnóz a komplikací léčby primárního onemocnění. Tato skutečnost také často modifikuje strategii antikoagulační léčby. Není vždy možné podávat plné terapeutické dávky LMWH pro zvýšené riziko krvácení (současná chirurgická léčba, trombocytopenie, koagulopatie či jiné komplikující stavy). Oproti literárním údajům jsme zaznamenali nižší zastoupení s centrálními žilními katétry spojených trombotických příhod. Je možné, že některé trombózy porty při/po umbilikálním CVK se manifestují až ve strašim věku portální hypertenzí a v našem novorozeneckém souboru tak chybí. Překvapivě jsme nezaznamenali žádné trombózy renálních žil. Sinovenózní trombózy u novorozenců vznikají ve spojení s porodním traumatem nebo celkovou infekcí, na rozdíl od větších dětí, kde je příčinou většinou lokální zánět (otogenní trombózy sinus sigmoideus nebo meningoenkefalitida). U novorozenců matek s antifosfolipidovým syndromem (APS) se mohou objevit tromby v plicnici nebo v pravé síni (v našem souboru jeden pacient). Vyskytují se také idiopatické trombotické příhody u jinak zdravých novorozenců. V našem souboru to

Obr. 1. Donošený chlapec po aspiraci mekonia a těžké porodní asfyxii, ve 14 dnech věku diagnostikovaná SVT. Na MR venografii trombóza levého transverzálního a sigmoidálního splavu



Obr. 2. Stejný pacient po 6 týdnech antikoagulační léčby LMWH, úprava cévních poměrů při MR venografii



byla čtvrtina pacientů, jejich potíže se objevily až doma po propuštění z porodnice. Jednalo se většinou o nespecifické dechové či neurologické potíže (záškuby, křeče).

Hodnotíme-li podávání LMWH, můžeme konstatovat, že léčba LMWH byla u našich pacientů dobře tolerovaná a nevedla ke krvácivým komplikacím. Vedla ve většině případů k plné regresi trombózy. Léčba kontinuální infuzí je v našich rukou vždy vyhrazena pro hospitalizované pacienty se zavedeným i. v. přístupem. Pro následnou ambulantní léčbu podávanou podkožními injekcemi je nezbytná detailní edukace rodičů k přípravě velmi malých dávek LMWH s přesností na setiny mililitrů a jejich aplikaci. Zde vidíme zásadní roli erudované zdravotní sestry. Léčba LMWH by v iniciální fázi měla u novorozenců být monitorována pomocí anti-Xa. Je to o to důležitější, že u novorozenců používáme vyšší doporučené dávkování 150 IU/kg/ 12 hodin. V současnosti

Ize pro následnou léčbu (po minimálně pěti dnech LMWH) u donošených dětí nad 2 600 g s normálním perorálním příjmem použít roztok rivaroxabanu (Xarelto 1 mg/ml granule pro perorální suspenzi®) dle hmotnosti ve 3 denních dávkách. Nejčastější pacienti s trombózou mozkových splavů, kteří se léčí 6 týdnů, většinou přechod z LMWH na rivaroxaban nestihnou pro nutnost individuálního stanovení úhrady pojišťovnou. Je tak vhodný spíše pro déle trvající léčbu, dětmi je dobře tolerován a jeho bezpečnostní profil je příznivý. V našem souboru podáván nebyl. LMWH tak je a nadále bude lékem první volby pro léčbu trombotické příhody u novorozenců.

Medián doby léčby v našem souboru byl 69 dní s rozmezím 40–108 dní, což odráží platná doporučení pro jednotlivé typy příhod. V určitých případech je možné antikoagulační léčbu vůbec nepodávat, pacienta sledovat a léčit až při progresi (asymptomatické trombózy splavů a CNS ischemie, které nejsou kardioembolizační, nekompletní trombózy portální žíly, jednostranné trombózy renální žíly), většinou však pacientům antikoagulační léčbu podáme. Zkrácení doby léčby z 3 měsíců na 6 týdnů u trombóz splavů bylo jako první uvedeno prá-

vě u novorozenců (12), objevují se ale práce, které toto připouštějí i u větších dětí (20).

U dětí s trombotickou příhodou se doporučuje pátrat také po vrozených trombofilních stavech (18, 19). V našem souboru bylo vyšetřeno jen 9 z 19 pacientů. V době diagnózy a léčby byla u těchto malých pacientů upřednostněna nezbytná laboratorní vyšetření nutná pro monitoraci stavu a vedení léčby před extenzivním vyšetřením trombofilních rizik, v akutní fázi léčby trombotické příhody u novorozenců navíc nehraje vyšetření vrozených trombofilních stavů zásadnější roli a nemění léčebný postup. Výjimkou jsou deficit AT a deficit PC. Těžký vrozený deficit PC má specifický obraz purpury fulminans s kožními ischemickými nekrotizacemi. Pro jeho léčbu je dostupný plazmatický koncentrát proteinu C (Ceportin®). V našem souboru takový pacient naštěstí nebyl. V případě trombotické příhody u vrozeného deficitu AT (jedna dívka s pozitivní rodinnou anamnézou deficitu AT u matky) je indikována kromě antikoagulační léčby LMWH i substituce koncentrátem antitrombinu. Pokud je posléze při došetření po léčbě prokázán vrozený trombofilní stav u pacienta, je vhodné provést i rodinnou studii u rodičů a sourozenců (18, 19).

Závěr

Trombotické příhody se u novorozenců vyskytují jen vzácně, většinou jsou spojeny s infekcí, porodním traumatem, nedonošností, vrozenou srdeční vadou a/nebo zavedením CVK. Nejčastěji postihují mozkové splavy a portální řečiště. Ne všechny jsou diagnostikovány ještě za hospitalizace v porodnici, mohou postihnout i zcela zdravé donošené děti v domácí péči. Klinické příznaky jsou většinou nespecifické. Diagnostika proto vyžaduje multioborovou spolupráci zkušeného kolektivu neonatologů, dětských hematologů se zázemím dalších konziliářů, laboratoří a zobrazovacích metod. Vedení léčby trombotické příhody patří do rukou dětského hematologa. V některých případech pacienty pouze sledujeme bez nutnosti antikoagulační léčby. Pro iniciální antikoagulační terapii jsou na našem pracovišti lékem volby LMWH. Je vhodné, aby každé specializované pracoviště mělo pro léčbu dětských trombotických příhod vytvořen vlastní doporučený postup. Adekvátně zvoleným přístupem k novorozenci s trombózou lze ve většině případů bezpečně dosáhnout kompletní regrese trombózy bez akutních komplikací a dlouhodobých následků.

LITERATURA

- Andrew M, Monagle P, Brooker I. Thromboembolic complications during infancy and childhood. B.C. Decker, Hamilton, Ontario, Canada 2000.
- Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian registry of VTE. *Blood*. 1994;83(5):1251-1257.
- Monagle M, Adams M, Mahoney M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian childhood thrombophilia registry. *Pediatric Research*. 2000;47(6):763-766.
- Silverstein M, Heit J, Mohr D, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):585-593.
- Raffini L, Huang YS, Witmer C, et al. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009;124(4):1001-1008.
- Kenet G, Lütkehoff LK, Albisetti M, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinus venous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2010;121(16):1838-1847.
- Male C, Chait P, Andrew M, et al. PARKAA Investigators. Central venous line-related thrombosis in children: association with central venous line location and insertion technique. *Blood*. 2003;101(11):4273-4278.
- Male C, Chait P, Ginsberg JS, 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):593-598.
- Zapletal O, Fiamoli V, Blatný J, et al. Rizikové faktory pro vznik tromboembolické nemoci u dospívajících v jihomoravském kraji v letech 2004-2010. *Čes-slov Pediatr*. 2012;67(2):89-94.
- Zapletal O, Máchal J, Blatný J. Léčba trombotických příhod u novorozenců a kojenců. *Čes-slov Pediatr*. 2020;75(2):82-90.
- Monagle P, Newall F. Management of thrombosis in children and neonates: practical use of anticoagulants in children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;1(1):399-404. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.399. PMID: 30504338; PMCID: PMC6245972.
- 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):737-801.
- Monagle P, Cuella CA, Augustine C, et al. American society of hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018;2:3292-3316.
- Will A. Neonatal haemostasis and the management of neonatal thrombosis. *Br J Haematol*. 2015;169:324-332.
- Romantsik O, Bruschettini M, Zappettini S, et al. Heparin for the treatment of thrombosis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):CD012185.
- Fiamoli V, Blatný J, Zapletal O, et al. Treatment of deep vein thrombosis with continuous IV infusion of LMWH: a retrospective study in 32 children. *Thrombosis*. 2011;981497.
- Blatný J, Fiamoli V. Treatment of deep vein thrombosis with continuous intravenous infusion of LMWH in children: an alternative to subcutaneous application when needed. *Vnitř Lek*. 2009;55(3):227-232.
- Vahtera A, Valkonen M, Huhtala H, et al. Plasma anti-FXa concentration after continuous intravenous infusion and subcutaneous dosing of enoxaparin for thromboprophylaxis in critically ill patients. A randomized clinical trial. *Thromb Res*. 2017;158:71-75.
- Blatný J. Kdy vyšetřovat vrozená trombofilní rizika u dětí? *Čes-slov Pediatr*. 2012;67(1):60-63.
- Kvasnička J. Molekulárně genetická vyšetření u trombofilních stavů spojených s žilním tromboembolizmem a jeho komplikacemi – konsensus České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP, Společnosti pro lékařskou genetiku ČLS JEP a České hematologické společnosti ČL JEP. <https://www.slg.cz/stitky/trombofilie>.
- Goldenberg NA, Kittelson JM, Abshire TC, et al. Kids-DOTT Trial Investigators and the ATLAS Group. Effect of Anticoagulant Therapy for 6 Weeks vs 3 Months on Recurrence and Bleeding Events in Patients Younger Than 21 Years of Age With Provoked Venous Thromboembolism: The Kids-DOTT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(2):129-137. doi: 10.1001/jama.2021.23182. Erratum in: *JAMA*. 2022;327(12):1188. doi: 10.1001/jama.2022.3496. PMID: 35015038; PMCID: PMC8753509.