

Θρόμβωση φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου σε πρόωρο νεογνό

Α. Δρούγια¹, Α. Ζήκου², Ε. Τσιβίκη¹, Γ. Βαρθολομάτος³, Ν. Κολαΐτης³, Μ. Αργυροπούλου², Σ. Ανδρονίκου¹

¹Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων.

²Ακτινολογικό Τμήμα, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

³Εργαστήριο Αιματολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων.

Αλληλογραφία: Σ. Ανδρονίκου, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Τομέας Υγείας του Παιδιού
Ταχ. Θυρίδα 1186, Ιωάννινα 451 10
Τηλ. 26510-99322-328
E-mail: sandroni@cc.uoi.gr

Περίληψη

Περιγραφή περίπτωσης πρόωρου νεογνού 35+5 εβδομάδων ηλικίας κύησης, με ιστορικό περιγεννητικής ασφυξίας και γενικευμένης υποτονίας που επιδεινώθηκε το 3ο 24ωρο ζωής. Η μαγνητική τομογραφία σε συνδυασμό με μαγνητική φλεβογραφία έθεσε τη διάγνωση της θρόμβωσης φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου.

Λέξεις κλειδιά: Θρόμβωση φλεβωδών κόλπων, μαγνητική φλεβογραφία

Εισαγωγή

Η θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου (SVT) είναι σπάνια στα παιδιά. Τα νεογνά έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για τη νόσο συγκριτικά με τα βρέφη και τα παιδιά.^{1,2} Η βιβλιογραφία για τη SVT στα νεογνά είναι περιορισμένη. Η Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry είναι η μοναδική μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη της SVT στα νεογνά.³ Σύμφωνα με αυτή η συχνότητα της SVT στα παιδιά είναι 0.67/100.000 παιδιά/έτος.³ Η συχνότητα στα νεογνά αναφέρεται ότι είναι 41/100.000 νεογνά/έτος.^{1,4} Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου είναι μη ειδικές.^{3,5,6} Προσβάλλονται κύρια τελειόμηνα νεογνά και συχνότερα αγόρια.^{1,2,6} Η αιτιοπαθογένεια της νόσου δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη. Φυσιολογικοί παράγοντες,

όπως η συμπίεση των κρανιακών δομών κατά τον τοκετό και η θέση της κεφαλής του νεογνού πιθανά να συμβάλλουν στην εμφάνιση της SVT.^{2,6} Σχεδόν σε όλα τα νεογνά με SVT υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για τη νόσο: η περιγεννητική ασφυξία, η σήψη, η αφυδάτωση, οι συγγενείς καρδιοπάθειες, οι προθρομβωτικές διαταραχές και οι επιπλοκές της κύησης (προεκλαμψία/υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, λοίμωξη) είναι οι συχνότερες. Ο ρόλος των προθρομβωτικών διαταραχών στην πρόκληση SVT στα νεογνά δεν έχει εξακριβωθεί, παρόλα αυτά ο έλεγχος για θρομβοφιλία είναι απαραίτητος.⁷ Η μαγνητική τομογραφία με φλεβογραφία εγκεφάλου (MRI-MRV) αποτελεί τη διαγνωστική εξέταση επιλογής.^{8,9} Η εντόπιση της θρόμβωσης είναι επι-

πολής στις περισσότερες περιπτώσεις με συχνότερη την προσβολή του άνω οβελιαίου κόλπου, ενώ παρεγχυματικά έμφρακτα -συχνά αιμορραγικά- υπάρχουν περίπου στις μισές περιπτώσεις.^{3,5,6} Η θεραπεία είναι κύρια υποστηρικτική ενώ ο ρόλος της αντιπηκτικής αγωγής είναι αμφιλεγόμενος.^{1,3,6} Η θνητότητα της νόσου και η υποτροπή δεν είναι συχνές.³

Περιγράφεται η περίπτωση ενός μεγάλου πρόωρου νεογνού με περιγεννητική ασφυξία, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) και σήψη στο οποίο διαγνωστήκε θρόμβωση άνω οβελιαίου κόλπου με την MRI-MRV εγκεφάλου, λόγω της σπανιότητας της SVT και της ενδιαφέρουσας κλινικής πορείας και απεικονιστικών ευρημάτων του νεογνού.

Περιγραφή περίπτωσης

Άρρεν νεογνό, ηλικίας κύησης 35+5 εβδομάδες κατά Dubowitz, λιποβαρές (βάρους γέννησης: 2000g, 3η-10η εκατοστιαία θέση- ΕΘ), με μήκος σώματος 47 cm (50η ΕΘ) και περίμετρο κεφαλής 33 cm (50η ΕΘ), γεννήθηκε σε πρωτοβάθμιο κέντρο νεογνικής φροντίδας -από πρωτοτόκο μητέρα 22 ετών, χωρίς μαιευτική παρακολούθηση- με επείγουσα καισαρική τομή λόγω ενδείξεων εμβρυϊκής δυσπραγίας (κεχρωσμένο αμνιακό υγρό, βαριές αλλοιώσεις παλμών). Γεννήθηκε άσφυγμο και απνοϊκό, έγινε ανάνηψη (διασωλήνωση και αερισμός, καρδιακές μαλάξεις και ενδοφλέβια αδρεναλίνη) και μεταφέρθηκε στο τριτοβάθμιο κέντρο αναφοράς (Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών - ΜΕΝΝ, Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων - ΠΓΝΙ). Το Apgar score αναφέρεται ότι ήταν 2 και 7 στο 1ο και 5ο λεπτό αντίστοιχα.

Κατά την εισαγωγή του στη ΜΕΝΝ (5η ώρα ζωής) ήταν ωχρό με ψυχρά άκρα (θερμοκρασία δέρματος

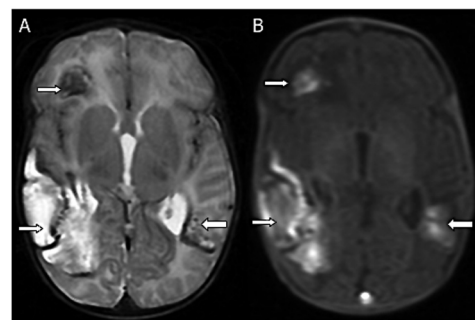
κοιλίας 35,2°C), εμφάνιζε ήπια αναπνευστική δυσχέρεια (αναπνοές 68/min, κορεσμός αιμοσφαιρίνης 90%, σε διάχυτο οξυγόνο 25%) και παρουσίαζε μέτρια υποτονία με μειωμένη συμμετρική έκλυση των νεογνικών αντανακλαστικών. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε μεταβολική οξέωση [αέρια αρτηριακού αίματος: pH 7.15 (φ.τ. 7,25-7,4), PaCO₂ 52.3 mmHg (φ.τ. 45-50 mmHg), PaO₂ 52.3 mmHg (φ.τ. 50-80 mmHg), HCO₃ 11.5mmol/l (φ.τ. 19-22 mmol/l), γαλακτικό: 6.13mmol/l (φ.τ. 0-3 mmol/l). Γενική αίματος: λευκά: 13.000/mm³ (φ.τ. 5.000-13.000/mm³), πολυμορφοπύρηνα: 6.890/mm³ (φ.τ. 2.000-9.000/mm³), αιμοσφαιρίνη 15g/dl (φ.τ. 15-18 g/dl), αιμοπετάλια 27.000/mm³ (φ.τ. 150.000-400.000/mm³), C-reactive protein (CRP) 2 mg/dl (φ.τ. 0-10 mg/dl). Έλεγχος πήκτικότητας έδειξε ΔΕΠ: INR 1.84 (φ.τ. 0,53-1,62), PT 23.1 sec (φ.τ. 10,6-16,2 sec), aPTT 50.1 sec (φ.τ. 37,1-48,7 sec), ινωδογόνο 126mg/dl (φ.τ. 150-373 mg/dl), DDimers 1.000-2.000 ng/dl (φ.τ. <250 ng/dl).

Ο υπόλοιπος εργαστηριακός έλεγχος εισόδου (καλλιέργειες αίματος, ακτινογραφία θώρακος, γενική ούρων, ουρία, κρεατινίνη, γλυκόζη, κάλιο, νάτριο, ασβέστιο, μαγνήσιο) ήταν φυσιολογικός.

Η αρχική αντιμετώπιση έγινε με αντιβιοτική αγωγή, ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, μετάγγιση αιμοπεταλίων και φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος για τη ΔΕΠ. Η μεταβολική οξέωση διορθώθηκε περίπου στη 12η ώρα ζωής και η ΔΕΠ στο 2ο 24ωρο. Το νεογνό παρουσίασε κλινική επιδείνωση τη 2η-3η ημέρα ζωής με επιδείνωση της υποτονίας, αδύναμο κλάμα, περαιτέρω μείωση των νεογνικών αντανακλαστικών, απνοϊκά επεισόδια και κλονικούς σπασμούς. Αντιμετωπίστηκε με μηχανική αναπνευστική υποστήριξη (για 30 ώρες), αντισπασμωδική αγωγή (φαινοβαρβιτάλη) και προσθήκη



Εικόνα 1. Εγκάρσιες T2 (A) και T1 (B) ακολουθίες ανέδειξαν φλεβικά έμφρακτα με αιμορραγική μετατροπή (βέλη).



Εικόνα 2. T1 ακολουθία σε οβελιαίο επίπεδο (A) ανέδειξε με υψηλό σήμα το θρόμβο στον άνω οβελιαίο κόλπο (βέλη). Μαγνητική φλεβογραφία σε οβελιαίο επίπεδο (B) ανέδειξε μερική απόφραξη άνω οβελιαίου κόλπου (κυρτά βέλη).

κεφοταξίμης στην αγωγή με την υποψία μη ελεγχόμενης λοίμωξης. Η καλλιέργεια αίματος (30 24ωρο) ήταν θετική για σταφυλόκοκκο κοαγκουλάση αρνητικό, η θρομβοπενία επέμενε (αιμοπετάλια: 40000/mm³) ενώ η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και ο υπόλοιπος εργαστηριακός έλεγχος ήταν φυσιολογικά. Χορηγήθηκε βανκομυκίνη για 14 ημέρες.

Το υπερηχογράφημα εγκεφάλου (2η και 9η ημέρα ζωής) ήταν χωρίς εμφανή παθολογικά ευρήματα. Την 20η ημέρα νοσηλείας έγινε μαγνητική τομογραφία που έδειξε «υλικό» στον άνω οβελιαίο κόλπο υψηλής έντασης σήμα στην T1 ακολουθία και ενδιάμεσης έντασης στην T2 ακολουθία και πολλαπλές φλοιώδεις - υποφλοιώδεις παρεγχυματικές βλάβες με αιμορραγικά στοιχεία (Εικόνες 1A, B, και 2A). Η μαγνητική φλεβογραφία που ακολούθησε έδειξε μερική θρόμβωση του άνω οβελιαίου κόλπου (Εικόνα 2B). Η απεικόνιση ήταν συμβατή με θρόμβωση και πολλαπλές παρεγχυματικές βλάβες. Η μαγνητική τομογραφία και μαγνητική φλεβογραφία έγιναν σε 1.5 Tesla Μαγνητική μονάδα (Gyrosan ACS NT; Philips Medical Systems Best, Netherlands).

Λόγω της θρόμβωσης έγινε υπερηχογράφημα καρδιάς και έγχρωμο doppler νεφρικών αγγείων που ήταν φυσιολογικά. Ο έλεγχος για θρομβοφιλία στο νεογνό (23η ημέρα ζωής) που περιέλαβε τη μέτρηση στο πλάσμα των πρωτεϊνών C, S, αντιθρομβίνης, ινωδογόνου και των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και το γονιδιακό έλεγχο για τον παράγοντα V Leiden, τη μετάλλαξη της προθρομβίνης (G20210A) και της MTHFR (C677T) ήταν φυσιολογικός. Έγινε ταυτόχρονα έλεγχος των πρωτεϊνών C, S, αντιθρομβίνης, ινωδογόνου και της αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C των γονέων καθώς και των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων της μητέρας που ήταν επίσης φυσιολογικά.

Η κλινική πορεία του ασθενούς μετά το 3ο 24ωρο ζωής ήταν χωρίς επιπλοκές: χωρίς επεισόδιο σπασμών μετά την 3η ημέρα, προοδευτική βελτίωση του μυϊκού τόνου μετά την πρώτη εβδομάδα και έναρξη σταδιακής σίτισης με μπιμπερό από τη 10η ημέρα ζωής. Το βρέφος εξήλθε από τη μονάδα σε ηλικία 52 ημερών με αντισπασμωδική αγωγή. Η αντικειμενική εξέταση ήταν φυσιολογική. Η μακροχρόνια παρακολούθησή του δεν ήταν δυνατή για κοινωνικούς λόγους (γονείς λαθρομετανάστες από την Αλβανία).

Συζήτηση

Η συχνότητα διάγνωσης της SVT στα παιδιά έχει

αυξηθεί τα τελευταία έτη λόγω της μεγαλύτερης κλινικής υποψίας για τη νόσο, των ευαίσθητων νευροαπεικονιστικών μεθόδων και της αύξησης της επιβίωσης των παιδιών με σοβαρές διαταραχές.^{10,11} Περίπου το 60% των περιπτώσεων SVT αφορά αγόρια.¹⁰ Στην αναδρομική μελέτη των Wu YM και συν.⁵ μόνο ένα από τα 30 νεογνά είχε ηλικία κύησης μικρότερη από 36 εβδομάδες ενώ στην αντίστοιχη μελέτη των Fitzgerald KC και συν⁶ το 14% ήταν πρόωρα. Ωστόσο η ακριβής συχνότητα της νόσου στα πρόωρα νεογνά δεν είναι γνωστή αφού η μοναδική πληθυσμιακή μελέτη³ περιέλαβε νεογνά με ηλικία κύησης μεγαλύτερη από 36 εβδομάδες. Σχεδόν όλα τα νεογνά με SVT έχουν υποκείμενες παθολογικές καταστάσεις. Στη μελέτη των deVeber και συν οι συχνότερες διαταραχές ήταν η περιγεννητική ασφυξία (43%), η αφυδάτωση (30%) και η σήψη (16%), ενώ μόνο σε ένα από τα 69 νεογνά δεν βρέθηκε κανένας παράγοντας κινδύνου.³ Σε αναδρομική μελέτη 11 ετών, παράγοντες κινδύνου ήταν οι επιπλοκές (χοριοαμνιονίτιδα, υπέρταση, διαβήτη) από τη μητέρα (40%), το περιγεννητικό stress (57%) και η παρουσία σοβαρής παθολογικής κατάστασης (συγγενής καρδιοπάθεια, ΔΕΠ, συγγενής διαφραγματοκήλη, νεογνική σήψη, πολυερυθραιμία, αφυδάτωση, πνευμονία) στο νεογνό (67%), ενώ συχνή ήταν η συνύπαρξη δύο ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου (60%).⁵ Ο ασθενής μας είχε περιγεννητική ασφυξία - υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια και πρόωμη σήψη. Οι αλλοιώσεις παλμών και το κερωσμένο αμνιακό υγρό αποτελούν ενδείξεις ενδομήτριας δυσπραγίας ενώ η ανάγκη ανάνηψης στον τοκετό και η νευρολογική συνδρομή τις πρώτες ημέρες ζωής δηλώνουν υποξική εγκεφαλοπάθεια.¹² Τα λιποβαρή νεογνά και εκείνα με ενδομήτρια λοίμωξη έχουν αυξημένο κίνδυνο ασφυξίας στον τοκετό και εγκεφαλικής βλάβης.¹² Το νεογνό μας ήταν λιποβαρές ενώ ενδομήτρια λοίμωξη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Από τις μεταβολικές παραμέτρους που δηλώνουν υποξική-ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη, ο λόγος γαλακτικό/κρεατινίνη ούρων έχει τη μεγαλύτερη διαγνωστική και προγνωστική ισχύ.¹³ Ο ασθενής μας είχε πολύ αυξημένο γαλακτικό/κρεατινίνη ούρων: 9.1 (φτ 0.09±0.02).¹³ Σε νεογνά με μηκόνιο το γαλακτικό ούρων στο αμνιακό υγρό είναι αυξημένο σε σύγκριση με νεογνά χωρίς μηκόνιο.¹⁴ Η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη σε συνδυασμό με σήψη είναι συχνά απαντώμενο αίτιο ισχαιμικής εγκεφαλικής βλάβης λόγω θρόμβωσης (αρτηριακής ή φλεβικής).¹⁵ Η σοβαρή λοίμωξη οδηγεί σε υπερπηκτική κατάσταση μέσω καταστροφής της πρωτεΐνης C και

της αντιθρομβίνης III, οι οποίες φυσιολογικά αναστέλλουν την πήξη, καθώς και μέσω ενδοθηλιακής βλάβης και παραγωγής φλεγμονωδών κυτοκινών που οδηγούν σε καταστολή της θρομβομοδουλίνης και ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα.¹⁶ Ο ρόλος της θρομβοφιλίας (κληρονομικής και επίκτητης) στην πρόκληση SVT στα νεογνά δεν έχει εξακριβωθεί.^{1,3,4,10} Στην Καναδική μελέτη προθρομβωτικές διαταραχές βρέθηκαν στο 20% των νεογνών συγκριτικά με 54% των μεγαλύτερων παιδιών, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτές οι διαταραχές πιθανά είναι σημαντικότερες στα μεγαλύτερα παιδιά.³ Ο θρομβοφιλικός έλεγχος στην οξεία φάση αποκλείει τις μείζονες διαταραχές των πρωτεϊνών-ανασταλτών της πήξης, όμως επειδή πιθανή κληρονομική ή παροδική-επίκτητη ανεπάρκεια δεν μπορεί να διαφοροδιαγνωστεί, η επανάληψη του ελέγχου στο νεογνό (30-60 μήνα) καθώς και ο έλεγχος των γονέων βοηθά στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων.^{7,17} Στο περιστατικό μας ο θρομβοφιλικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός στο νεογνό και τους γονείς του.¹⁸

Οι συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου είναι οι σπασμοί (71%) και ο λήθαργος (36%) ενώ τα εστιακά νευρολογικά σημεία είναι λιγότερο συχνά στα νεογνά (29%) συγκριτικά με τα μεγαλύτερα παιδιά (53%).³ Τα συμπτώματα εμφανίζονται στο 80% των περιπτώσεων την πρώτη εβδομάδα ζωής (55% στη γέννηση).⁶ Η συχνή συνύπαρξη της SVT με την ασφυξία μπορεί να οδηγήσει κλινικά σε διαγνωστική σύγχυση, με κίνδυνο υποδιάγνωσης της νόσου αν δε γίνει ο κατάλληλος νευροαπεικονιστικός έλεγχος με MRI - MRV.^{4,8,9} Η μαγνητική τομογραφία σε συνδυασμό με τη μαγνητική φλεβογραφία αποτελούν τις απεικονιστικές εξετάσεις εκλογής για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της φλεβικής θρόμβωσης, απεικονίζοντας άμεσα το θρόμβο στο φλεβώδη κόλπο και τις επακόλουθες παρεγχυματικές αλλοιώσεις σαν αποτέλεσμα της παρακώλυσης της φλεβικής αποχέτευσης.^{8,9}

Η ένταση του σήματος στη μαγνητική τομογραφία επηρεάζεται από το βαθμό της υπολειπόμενης ροής αίματος, την ηλικία του θρόμβου και μπορεί να έχει ποικίλες εμφανίσεις. Οι παρεγχυματικές βλάβες εξαρτώνται από τη θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων, το βαθμό της απόφραξης και την αύξηση της φλεβικής πίεσης, και περιλαμβάνουν είτε οίδηματικές βλάβες ή φλεβικά αιμορραγικά έμφρακτα.

Στην Καναδική μελέτη³ το 36% των νεογνών συγκριτικά με το 66% των μεγαλύτερων παιδιών πήρε αντιπηκτική αγωγή (UFH ή LMWH) χωρίς σημαντικές επιπλοκές. Στην αναδρομική μελέτη των

Fitzgerald KC και συν⁵ μόνο το 7% πήρε αντιπηκτική αγωγή (UFH). Πρόσφατες οδηγίες του Αμερικανικού Κολλέγιου Πνευμονολόγων (American College of Chest Physicians - ACCP) προτείνουν αγωγή με ηπαρίνη (κλασσική ή χαμηλού μοριακού βάρους) μόνο σε εκείνα τα νεογνά χωρίς εκτεταμένα ισχαιμικά έμφρακτα ή εγκεφαλική αιμορραγία ενώ για τα υπόλοιπα συστήνουν απεικονιστική παρακολούθηση και έναρξη αντιπηκτικής αγωγής εάν υπάρξει επέκταση της θρόμβωσης.¹⁹ Στο περιστατικό μας δε χορηγήθηκε αντιπηκτική αγωγή.

Σύμφωνα με τη μελέτη των deVeber και συν³ η θνητότητα από τη νόσο είναι 4% και η συχνότητα υποτροπής 8% ενώ σπασμούς στη διάρκεια της παρακολούθησης εμφάνισε το 20% των νεογνών. Η νευρολογική εξέλιξη, μετά από μέση διάρκεια παρακολούθησης 2.1 έτη, ήταν φυσιολογική στο 77% των νεογνών συγκριτικά με το 52% των μεγαλύτερων παιδιών.²⁰ Αντίθετα στη μελέτη των Fitzgerald KC και συν⁶ το 79% των νεογνών είχε μακροχρόνιες νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Τα παρεγχυματικά έμφρακτα αποτελούν παράγοντα δυσμενούς νευρολογικής έκβασης.^{3,6}

Στον ασθενή μας, παρότι η αντικειμενική εξέταση κατά την έξοδο από τη μονάδα ήταν φυσιολογική, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος νευροαναπτυξιακών διαταραχών λόγω της παρουσίας αμφοτερόπλευρων παρεγχυματικών εμφρακτών.

Sinus-venus thrombosis in a preterm infant

A. Drougia¹, A. Zikou², E. Tsiviki¹, G. Vartholomatos³, N. Kolaitis³, M. Argyropoulou², S. Andronikou¹

¹Neonatal Intensive Care Unit,

²Radiology Department and

³Hematology Laboratory, University Hospital of Ioannina.

Correspondence: S. Andronikou, University of Ioannina

Mail Box no. 1186, Ioannina 451 10

Tel.: +30 26510-99326, Fax: +30 26510-97038

E-mail: sandroni@cc.uoi.gr

Summary

Premature infant with 35+5 weeks gestational age, born with a history of perinatal asphyxia. She presented with generalized hypotonia, deteriorating in the first 3 days of life. MRI combined with MRI

venography revealed superior sinus-venous thrombosis.

Key words: sinus venous thrombosis, MRI venography

Βιβλιογραφία

1. Chalmers EA. Perinatal stroke - risk factors and management. *Brit J Haematol* 2005; 130: 333-343.
2. de Veber G. Stroke and the child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 133-138
3. de Veber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001; 345: 417-423.
4. Ibrahim SH. Cerebral venous sinus thrombosis in neonates. *J Pak Med Assoc* 2006; 56: 535-538.
5. Wu YW, Miller K, Chin K, Collins AE, Lomeli SC, Umang NA, et al. Multiple risk factors in neonatal sinovenous thrombosis. *Neurology* 2002; 59: 438-440.
6. Fitzgerald KC, Williams LS, Carg BP, Varalho KS, Colomb MR. Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate. *Arch Neurol* 2006; 63: 405-409.
7. Chalmers EA. Neonatal thrombosis. *J Clin Pathol* 2000; 53: 419-423.
8. Vogl TJ, Bergman C, Villreinger A, Einhaupl K, Lissner J, Felix R. Dural sinus thrombosis: value of venous MR angiography for diagnosis and follow-up. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 1191-1198.
9. Agid R, Shelef I, Scott JN, Farb RI. Imaging of the intracranial venous system. *Neurologist* 2008; 14: 12-22.
10. Colomb MR, de Veber GA, Mac Gregor DL, Dani T, Whyte H, Stepherns D, et al. Independent walking after neonatal arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *J Child Neurol* 2003; 18: 530-536.
11. Lynch J, Hirtz D, de Veber G, Nelson K. Report of the neonatal institute of neurological disorders and stroke. Workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002; 109: 116-123.
12. Volpe JJ. Hypoxic-ischaemic encephalopathy. Clinical Aspects. In: *Neurology of the Newborn*, 4th ed, Philadelphia, WB Saunders, 2001: pp: 331-396.
13. Huang CC, Wang ST, Chang YC, Lin KP, Wu PL. Measurement of the urinary lactate:creatinine ratio for the early identification of newborn infants at risk for hypoxic-ischaemic encephalopathy. *N Engl J Med* 1999; 341: 328-335.
14. Ojha RK, Singh SK, Batra S, Sreenivas V, Puliyl JM. Lactate:creatinine ratios in babies with meconium staining of amniotic fluid. *BMC Pediatrics* 2006; 6: 13.
15. Volpe JJ. Hypoxic-ischaemic encephalopathy. Neuropathology and pathogenesis. In: *Neurology of the Newborn*, 4th ed, Philadelphia, WB Saunders, 2001; pp: 296-330.
16. Nelson KB, Lynch KJ. Stroke in newborn infants. *The Lancet Neurology* 2004; 3: 150-158.
17. Göttl UN, Kosch A, Schlegl N. Thromboembolism in newborns, infants and children. *Thromb Haemost* 2001; 86: 464-474.
18. Andrew M, Paes B, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Castle V, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988; 72: 1651-1657.
19. Monagle P, Chan A, Mascicotte P, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic therapy in children: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 645-687.
20. de Veber GA, Mac Gregor D, Curtis R, Mayonank S. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *J Child Neurol* 2000; 15: 316-324.