

Dejavniki tveganja za tromboembolične dogodke pri otrocih in mladostnikih

Risk factors for thromboembolic events
in children and young adults

Barbara Faganel Kotnik,¹ Lidija Kitanovski,¹ Tadej Pajič,² Majda Benedik-Dolničar¹

¹ Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

² Specializirani laboratorij za hematologijo, Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

prim. Majda Benedik-Dolničar, dr. med., Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana, tel. +386 61 5229256, e-mail address: majda.benedik-dolnicar@mf.uni-lj.si

Ključne besede:

trombofilija, otrok, antitrombotična profilaksa

Key words:

thrombophilia, child, antithrombotic prophylaxis

Izveček

Izhodišča: Tromboembolični dogodki (TED) se pri otrocih pojavijo redko. Nastanejo zaradi prepletanja hemodinamskih motenj srčno-žilnega sistema ter motenj hemostaze. Pri obravnavi otrok s TED iščemo morebitne prirojene in pridobljene ter sprožilne dejavnike za nastanek tromboze.

Bolniki in metode: Pregledali smo zdravstveno dokumentacijo 86 otrok in mladostnikov, obravnavanih zaradi TED ali dokazane trombofilije ob družinski obremenitvi s trombofilijo. TED je utrpelo 50 otrok; pri 70 % otrok s TED smo dokazali vsaj en trombofilni dejavnik. Najpogostejši dejavnik tveganja za trombozo je bila homozigotna mutacija v genu za MTHFR. Pri 28 % otrok, ki so utrpeli TED, smo opredelili sprožilni dejavnik, ki je bil v tretjini primerov jemanje oralnih kontracepcijskih sredstev.

Zaključki: Ugotavljanje prirojenih in pridobljenih dejavnikov tveganja za nastanek tromboze je pomembno za odločitev o trajanju sekundarnega ter uvedbi morebitnega primarnega antitrombotičnega profilaktičnega zdravljenja.

Abstract

Background: Thromboembolic events (TEE) in children are rare. They develop through concomitant hemodynamic disturbances in the cardiovascular system or as a consequence of hereditary disorders of the haemostatic system. When dealing with children, suffering from TEE, both possible primarily inherited conditions and acquired prothrombotic states as well as exogenous risk factors should be investigated.

Patients and methods: In our research we analyzed medical records of 86 children and young adults who either suffered from TEE or were referred to our outpatient clinic because of positive family history for thrombophilia and at least one thrombophilic risk factor. TEE occurred in 50 cases. We were able to detect thrombophilic risk factor in 70 %, the most frequent being homozygous mutation in the MTHFR. In 28 % children with TEE, we specified the triggering factor, oral contraceptive therapy as the most common in one third of cases.

Conclusions: In order to make a proper decision on the initiation and duration of the secondary antithrombotic prophylaxis and the need for the initiation of the primary prophylactic measures, it is very important to determine inherited thrombophilic risk factors.

Citirajte kot/Cite as:Zdrav Vestn 2012;
81 supl 2: II-237–42Prispelo: 7. feb. 2012,
Sprejeto: 3. maj 2012**Uvod**

Venska tromboza (VT) je delno ali popolno zaprtje svetline vene, ki moti pretok krvi. Do VT lahko pride v globokih venah zgornjih ali spodnjih udov (GVT), v možganskih venoznih sinusih, v venah mrežnice, na desni strani srca, v ledvični, mezenterialni, jetrni (Budd-Chiarijev sindrom), portalni ali spodnji votli veni.

Zapleti so odvisni od mesta in obsega tromboze. Najpomembnejši akutni zaplet GVT je pljučna embolija (PE), to je zapora pljučnega krvnega obtoka, povzročena s strdkom. Najpogostejši kronični zapleti pa so ponavljajoče se tromboze in posttrombotični sindrom.

Trombembolični dogodki (TED) se pri otrocih pojavljajo redko. Letno pojavnost VT ocenjujejo na 0,7/100.000. Najvišja je v obdobju novorojenčka (5/100.000), po koncu pubertete pa je podobna letni pojavnosti pri odraslih (1/20.000–1/300).¹ Pojavnost PE pri otrocih, starih od enega meseca do 18 let, je 0,86/10.000 hospitalizacij in 17 % vseh TED pri otrocih.² TED nastane zaradi prepletanja hemodinamskih motenj srčno-žilnega sistema ter prirojenih in pridobljenih motenj hemostaze. V dveh tretjinah primerov je TED posledica zunanjih dejavnikov tveganja, najpogostejši sprožilni dejavnik je vstavev osrednjega venskega katetra v enotah za intenzivno zdravljenje.³

Pri obravnavi otrok s TED iščemo morebitne prirojene in pridobljene ter sprožilne dejavnike za nastanek tromboze.

Prirojena protrombotična stanja, ki so najpogosteje povezana s tveganjem za nastanek tromboze, so: odpornost na aktivirani protein C, ki je posledica mutacije *G1691A* v genu za faktor (F) V (FV Leiden), redkeje FV Cambridge in FV Hong Kong, povišane vrednosti protrombina kot posledica mutacije *G20210A* v genu za protrombin (FII), povišane vrednosti lipoproteina (a) (Lp(a)), zmerna homocistinemija kot posledica polimorfizma *C677T* v genu za MTHFR. Redkejša so pomanjkanje proteinov C (PC) in S (PS), antitrombina (AT), povišane vrednosti FVIII, pomanjkanje kofaktorja heparina II, zelo redka primarna prirojena protrombotična stanja pa so disfibrinogenemija, dis/hipoplazminogenemija, znižane vrednosti FXII, ter povišane vrednosti FIX ali inhibitorja aktivatorja plazminogena 1 (PAI 1).⁴⁻⁷ Najpomembnejše prirojene dejavnike tveganja za trombozo pri otrocih, njihovo pogostost in stopnjo tveganja za trombozo prikazujemo v Tabeli 1.⁸

Pridobljena protrombotična stanja so: prisotnost antifosfolipidnih protiteles (AFLP), pomanjkanje PC in PS po okužbi, ter težko pridobljeno pomanjkanje PC in PS v obdobju novorojenčka ob prebolevanju težke splošne okužbe ali v primeru perinatalne asfiksije.

Sprožilni dejavniki tveganja za nastanek tromboze pa so: boleznj kostnega mozga (levkocitoza pri levkemiji, akutna promielocitna levkemija, mieloproliferativne bolezni, paroksizmalna nočna hemoglobinurija

Tabela 1: Najpogostejši prirojeni dejavniki tveganja za trombofilijo pri otrocih.

Prirojeni trombotični dejavnik	Prevalenca med bolniki s TED	Tveganje za TED
FV Leiden (<i>G1691A</i>)	20–30 %	Heterozigot: 3–5 x ↑ Homozigot: 50–80 x ↑
FII (<i>G20210A</i>)	5–15 %	Heterozigot: 3 x ↑
MTHFR <i>C677T</i> polimorfizem	16 %	↑, če je homocistein > 10 μmol/L
↓ AT	1 %	10–20 x ↑
↓ PC	2–3 %	10 x ↑
↓ PS	1–2 %	10 x ↑
Lp(a) > 300 mg/l	20 %	7 x ↑

Legenda. TED–trombembolični dogodek, AT – antitrombin, PC – protein C, PS – protein S, Lp(a)–lipoprotein(a)

(PNH)), zdravila (L-asparaginaza, oralna kontracepcijska sredstva, steroidi, antifibrinolitiki), anatomski (katetri, kompresija zaradi tumorja, anatomske nepravilnosti v predelu zgornje torakalne odprtine), nekatere kronične bolezni ledvic (npr. nefrotski sindrom), črevesa (kronične vnetne bolezni), jeter, revmatološka obolenja (Behçetova bolezen), motnje presnove (homocistinurija, sladkorna bolezen), odpoved srca, ter drugi dejavniki tveganja (okužba, poškodba, dolgotrajno sedenje, daljša imobilizacija ali paraliza, dehidracija, ortopedska operacija). V obdobju novorojenčka pa med sekundarne dejavnike tveganja uvrščamo porodno poškodbo, nedonošenost, sladkorna bolezen matere, težko dihalno stisko, hipernatremično dehidracijo, namestitev umbilikalnega katetra, sepsa, policitemijo in perinatalno asfiksijo.

Bolniki

Retrospektivno smo analizirali zdravniško dokumentacijo otrok in mladostnikov, ki smo jih v letih 2006 do 2011 obravnavali zaradi TED na Kliničnem oddelku za otroško hematologijo in onkologijo, Kliničnem

oddelku za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, v Službi za pulmologijo Pediatrične klinike v Ljubljani in v Enoti za intenzivno terapijo novorojenčkov Ginekološke klinike v Ljubljani. Otroke, ki so TED utrpeli zaradi vstavitve osrednjega venskega katetra, ter tiste, ki so utrpeli arterijski možgansko-žilni infarkt, smo iz raziskave izključili. Pregledali smo tudi zdravniško dokumentacijo otrok in mladostnikov, ki smo jih obravnavali ambulantno zaradi obremenilne družinske anamneze za trombofilijo oz. TED. V analizo smo vključili tiste otroke, pri katerih smo dokazali vsaj en dejavnik tveganja za trombozo.

Metode

Molekularnogenetske preiskave za določanje mutacij v genih za MTHFR, FV in FII smo opravili v Specializiranemu laboratoriju za hematologijo Interne klinike Univerzitetnega Kliničnega centra v Ljubljani, koncentracije PC, PS, FVIII, FIX, FXII in AT smo določili v Službi za specialno laboratorijsko dejavnost Hematološkega laboratorija Pediatrične klinike Univerzitetnega Kliničnega Centra v Ljubljani, koncentracijo Lp(a) in

Tabela 2: Pogostnost trombofilnih dejavnikov pri otrocih, ki so utrpeli tromboembolični dogodek (TED), in pri otrocih z obremenilno družinsko anamnezo (ODA).

Trombofilni dejavnik	Preiskovanci s TED (N=)	Preiskovanci z ODA (N=)
MTHFR C677T polimorfizem	9	7
FV Leiden (G1691A)–heterozigot	6	18
FV Leiden (G1691A)–homozigot	1	2
↑ Lp(a)	6	0
↑ FVIII	5	1
AFLP	5	1
↓ AT	2	3
FII (G20210A)	2	11
↓ PC	3	1
↓ PS	2	0
JAK2 V617F	2	0
↓ XII	0	2
↓ plazminogen	1	0

Legenda: TED–tromboembolični dogodek, ODA–obremenilna družinska anamneza, AFLP–antifosfolipidna protitelesa

homocisteina pa v Biokemičnem laboratoriju Univerzitetnega Kliničnega centra v Ljubljani.

Rezultati

Petdeset otrok in mladostnikov smo zdravili zaradi TED; 26 preiskovancev je bilo moškega in 24 ženskega spola. V povprečju so bili stari 11 let in pet mesecev, najmlajši preiskovanec je bil star pet dni, najstarejša preiskovanka pa je imela 22 let. Dobra polovica otrok (54 %) je bilo ob TED stara 14 let in več, 33 % otrok je bilo starejših od 1 meseca in mlajših od 14 let, 13 % preiskovancev pa je bilo novorojenčkov.

Petindvajset otrok (50 %) je utrpelo GVT spodnjih udov, 8 otrok (16 %) je utrpelo PE, 7 otrok (14 %) trombozo možganskih venoznih sinusov, 3 otroci trombozo portalne vene, 3 otroci trombozo ledvične vene ter po 1 otrok trombozo jetrne vene oz. spodnje votle vene. Pri 2 otrocih v dostopni dokumentaciji podatka o mestu tromboze nismo imeli.

Pri 14 bolnikih (28 %), ki so utrpeli TED, smo opredelili sprožilni dejavnik za nastanek tromboze oz. PE. Najpogostejši sprožilni dejavnik je bilo jemanje oralnih kontracepcijskih sredstev pri 4 bolnicah, v ostalih primerih pa so bili sprožilni dejavniki za trombozo poškodba, operacija, okužba, bolezen kostnega mozga (akutna limfoblastna levkemija, PNH), sistemska revmatska bolezen (sistemski lupus eritematodes), daljše ležanje in ponavljajoči se gibi ter obremenitve

zgornjega uda v primeru anatomske nepravilnosti v predelu zgornje torakalne odprtine oz. sindroma Paget-Schroetter.

Najpogostejši primarni dejavniki tveganja za trombozo so bili: homozigotna mutacija v genu za MTHFR, prisotnost FV Leiden, povišane vrednosti Lp(a) ter povišane vrednosti FVIII. *Homozigotno mutacijo v genu za MTHFR* smo dokazali pri 9 bolnikih (18 %); pri 5 bolnikih je bila prisotna kot edini trombofilni dejavnik, pri 4 bolnikih pa skupaj s še enim dejavnikom za trombozo (pomanjkanjem PS, AFLP, FV Leiden ali pa s heterozigotno mutacijo v genu za FII). *FV Leiden* smo dokazali pri 7 bolnikih (14 %); pri 6 v heterozigotni ter le pri enem v homozigotni obliki. Pri 3 otrocih je bil FV Leiden edini trombofilni dejavnik. Pri ostalih štirih pa smo dokazali vsaj še en dejavnik za trombozo: pri dveh homozigotno mutacijo v genu za MTHFR ter povišane vrednosti Lp(a) oz. FVIII, pri enem pa povišane vrednosti Lp(a) in AFLP. *Povišane vrednosti Lp(a)* smo določili pri 6 bolnikih (12 %), ki so utrpeli TED. Pri 3 bolnikih so bile povišane vrednosti Lp(a) edini dejavnik tveganja za trombozo, pri 3 bolnikih pa skupaj še z enim (znižano vrednostjo PS ali prisotnostjo FV Leiden), oz. dvema dejavnikoma tveganja (FV Leiden in AFLP). *Povišane vrednosti FVIII* je imelo 5 otrok (10 %). Štirje izmed njih so imeli pridružen še po en trombofilni dejavnik (AFLP, FV Leiden, znižane vrednosti PC ali pa plazminogena). Ostale dejavnike tveganja za trombozo smo dokazali redkeje (Tabela 2).

Tabela 3: Tveganje za ponovitev tromboemboličnega dogodka in trajanje sekundarne antitrombotične profilakse pri otrocih.

Nizko tveganje za TED (3–6 mesecev)	Srednje tveganje za TED (6–12 mesecev)	Visoko tveganje za TED (> 12 mesecev)
rekanalizacija žile	Nepopolna rekanalizacija žile	Življenje ogrožujoča tromboza*
prenehanje sprožilnega dejavnika	Sprožilni dejavnik še prisoten	Spontana tromboza (brez sprožilnega dejavnika)
eden od dejavnikov: heterozigotna mutacija FV, mutacija FII, ↓ PC, ↓ PS, ↓ AT, ↑ Lp(a)	Kombinacija motenj: homozigotna mutacija FV, mutacija FII, ↓ PC, ↓ PS, ↓ AT, ↑ Lp(a)	Homozigotne mutacije ↓ PC, ↓ PS, ↓ AT, AFLP Kardiološki bolniki

Legenda. TED – tromboembolični dogodek, AT – antitrombin, PC – protein C, PS – protein S, Lp(a) – lipoprotein (a), AFLP – antifosfolipidna protitelesa * tromboza možganskih venskih sinusov, huda pljučna embolija.

V skupini otrok, ki so bili napoteni na preiskave zaradi pomembne obremenilne družinske anamneze za trombofilijo oz. TED pri ožjih družinskih članih, smo pri 36 preiskovancih (14 moškega in 22 ženskega spola) dokazali trombofilijo. Pri 26 otrocih smo opredelili en sam dejavnik tveganja za trombofilijo, pri 8 po dva in pri dveh tri dejavnike tveganja za trombofilijo. Najpogostejše smo dokazali prisotnost FV Leiden, ki je bila pri 18 otrocih dokazana v heterozigotni, pri dveh pa v homozigotni obliki.

Razpravljanje

TED je posledica različnih prirojenih in pridobljenih dejavnikov.

FV Leiden, pomanjkanje PC, AT, ter vrednosti Lp(a) večje od 300 mg/l so neodvisni dejavniki tveganja za TED pri otrocih.⁹ Če je hkrati prisotnih več teh dejavnikov, se tveganje za TED še poveča. V naši skupini preiskovancev smo v skupini otrok s TED opredelili zgoraj našete dejavnike pri 31 % otrok.

Nosilstvo heterozigotne mutacije v genu za FV je najpogostejši posamezni dejavnik tveganja za TED. Prisotno je pri 20–50 % bolnikov z GVT. Tveganje za trombozo poveča za 3 do 5-krat.^{9–11} V naši skupini otrok, ki so utrpeli TED, smo heterozigotno mutacijo v genu za FV dokazali le pri 12 % bolnikov. Najpogostejši posamezni dejavnik tveganja za trombozo je bila v naši skupini otrok homozigotna mutacija v genu za MTHFR.

Po nekaterih podatkih iz literature je pri otrocih, ki so utrpeli TED in ki imajo dokazanih več dejavnikov tveganja za trombozo, najpogosteje opisana kombinacija heterozigotne mutacije v genu za FV in povišanih vrednosti Lp(a).¹² V naši skupini preiskovancev s TED pa smo to kombinacijo odkrili le pri enem bolniku, pogosteje pa smo dokazali homozigotno mutacijo v genu za MTHFR skupaj s heterozigotno mutacijo v genu za FV.

Lp(a) je pri odraslih neodvisni dejavnik tveganja za aterosklerotično bolezen žilja^{13,14}, visoke koncentracije Lp(a) v plazmi so povezane z ishemično možgansko-žilno boleznijo^{15,16}, kronično tromboembolično pljučno hipertenzijo¹⁷ ter VT, za slednjo še

posebej ob sočasni prisotnosti FV Leiden.¹² Pri otrocih povišane vrednosti Lp(a) povečajo tveganje za TED in spontano možgansko-žilno kap; vrednosti Lp(a), višje od 300 mg/l, povečajo tveganje za VT za 7,7-krat, torej bolj kot ga poveča nosilstvo najpogostejšega primarnega trombofilnega dejavnika, heterozigotne mutacije v genu za FV.¹⁹

Otroke in mladostnike na podlagi vrste in kombinacije dokazanih trombofilnih dejavnikov ter uspešnosti zdravljenja TED uvrstimo v skupino z nizkim, srednjim in visokim tveganjem za ponovitev tromboze. Otroci, ki so uvrščeni v skupino z nizkim tveganjem za ponovitev tromboze, potrebujejo po TED 3- do 6-mesečno, otroci uvrščeni v skupino s srednjim tveganjem 6- do 12-mesečno, otroci iz skupine z visokim tveganjem pa več kot 12-mesečno oz. doživljenjsko antikoagulantno zdravljenje (Tabela 3).^{20–22}

Zaključek

Pri otrocih se TED redko pojavijo. Določitev morebitne prisotnosti prirojenih in pridobljenih trombofilnih dejavnikov je pomembno za pravilno uvrstitev otrok v skupino tveganja za ponovitev TED, za oceno trajanja antitrombotičnega zdravljenja ter uvedbo morebitne sekundarne antitrombotične profilakse.

Pri otrocih z dokazanimi prirojenimi trombofilnimi dejavniki, ki jih obravnavamo zaradi pomembne obremenilne družinske anamneze, so preiskave potrebne za svetovanje o stopnji tveganja za TED. Otroke, pri katerih smo dokazali prirojene dejavnike tveganja za trombozo, opozorimo na nevarnosti uporabe oralnih kontracepcijskih sredstev, poučimo jih o izogibanju zunanjim dejavnikom, ki povečajo možnost za nastanek tromboze, ter podamo mnenje o potrebi antitrombotične profilakse pred in po morebitni operaciji, poškodbi, daljši imobilizaciji ali težji dehidraciji.

Zahvala

Avtorji se zahvaljujemo gospe Rajki Bavčer in s. Miri Ličer za pomoč pri zbiranju podatkov.

Literatura

- Andrew M, Michelson AD, Bovill E, Leaker M, Massicotte MP et al. Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. *J Pediatr* 1998; 132: 575–88.
- Monagle P, Adams M, Mahoney M, Ali K, Barnard D, Bernstein M et al. Outcome of pediatric thrombotic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res* 2000; 47: 763–6.
- Andrew M, Monagle PT, Brooker L. Thrombotic complications during infancy and childhood. Hamilton, Ont: BC Decker, 2000.
- Baglin T, Gray E, Greves M, Hunt BJ, Keeglin D, Machin S et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Brit Journal Haematol* 2010; 149: 209–20.
- Rosendhal FR. High levels of factor VIII and venous thrombosis. *Thromb haemost* 2000; 83: 1–2.
- Stefano de V, Finazzi G, Mannucci, PM. Inherited thrombophilia pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996; 87: 3531–44.
- Lane DA, Manucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V et al. Inherited thrombophilia I 1996; 76: 651–62.
- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698–703.
- Nowak-Göttl U, Juner R, Hartmeier M, Koch H-G, Munchow N, Assman G et al. Increased lipoprotein(a) is an important risk factor for venous thrombembolism in childhood. *Circulation* 1999; 100: 743–8.
- Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernandez JA. Anticoagulant protein C pathway is defective in majority of thrombophilic patients. *Blood* 1993; 82: 1989–93.
- Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briet E, Van der Broucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden thrombophilia study. *Lancet* 1993; 342: 1503–6.
- Von Depka M, Nowak-Göttl U, Eisert Roswith, Dieterich C, Barthels M, Scharrer I, Ganser A et al. Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thrombembolism. *Blood* 2000; 96: 3364–8.
- Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 517–22.
- Stiel GM, Reblin T, Buhrien M, Lattermann A, Nienaber CA. Differences in lipoprotein (a) and apolipoprotein (a) levels in men and women with advanced coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 1995; 6: 347–50.
- Stein JH, Rosenson RS. Lipoprotein Lp(a) excess and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1170–6.
- Jovicic A, Ivanisevic V, Ivanovic I. Lipoprotein(a) in patients with carotid atherosclerosis and ischemic cerebrovascular disorders. *Atherosclerosis* 1993; 98: 59–65.
- Nagayama M, Shinohara Y, Nagayama T. Lipoprotein(a) and ischemic cerebrovascular disease in young adults. *Stroke* 1994; 25: 74–8.
- Ignatescu M, Kostner K, Zorn G. Plasma Lp(a) levels are increased in patients with chronic thrombotic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 1998; 80: 231–2.
- Nowak-Göttl U, Strater R, Heinecke A, Junker R, Koch H-G, Schuirer G et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 1999; 4: 3678–8.
- Kurnik K, During C, Bidlingmeier C, Nowak-Göttl U. Thrombembolism in neonates and infants; impact of underlying diseases, prothrombotic risk factors and treatment modalities. *Thromb Res* 2005; 115 suppl 15:p.71–7.
- Benedik Dolničar M, Kitanovski L. Venska tromboza pri otrocih. In: Kozak M, Blinc A, ed. Pogoste žilne bolezni: kako jih odkrivamo in zdravimo. Slovensko zdravniško društvo, Združenje za žilne bolezni, Strunjan. 2008. p.39–52.
- Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 suppl 3: 645s-87s.