

# Doświadczenia kliniczne z heparyną drobnocząsteczkową u dzieci leczonych z powodów ortopedycznych

## Clinical Experience with the Use of Low Molecular Weight Heparin in Orthopaedic Treatment of Paediatric Patients

Michał Latański<sup>1(A,B,C,D,E,F)</sup>, Marek Fatyga<sup>1(A,B,C,D,E,F)</sup>, Marcin Misztal<sup>2(B,D,E,F)</sup>,  
Andrzej Gregosiewicz<sup>1(D,E,F)</sup>, Anna Danilewicz Bromberek<sup>1(E,F)</sup>

<sup>1</sup> Klinika Ortopedii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego, Lublin

<sup>2</sup> Klinika Chirurgii Urazowej i Medycyny Ratunkowej Uniwersytetu Medycznego, Lublin

<sup>1</sup> Department of Paediatric Orthopaedics, Medical University of Lublin

<sup>2</sup> Department of Traumatology and Emergency Medicine, Medical University of Lublin

### STRESZCZENIE

**Wstęp.** Celem pracy jest opis doświadczeń klinicznych z heparyną drobnocząsteczkową u dzieci leczonych z powodu różnych schorzeń ortopedycznych.

**Materiał i metody.** Przeanalizowaliśmy wyniki leczenia 35 pacjentów w wieku 11-18 lat hospitalizowanych w Klinice Ortopedii Dziecięcej i Klinice Chirurgii Urazowej i Medycyny Ratunkowej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, u których stosowano heparynę drobnocząsteczkową (LMWH). U 33 pacjentów stosowaliśmy krótkotrwałą profilaktykę w czasie unieruchomienia po zabiegach ortopedycznych korekcji operacyjnej deformacji kręgosłupa, osteotomiach korekcyjnych kości udowej i piszczelowej. U dwojga dzieci po repozycji i stabilizacji złamanej kości udowej oraz długotrwałym unieruchomieniu po dystorsji stawu skokowego z epizodem rozpoczynającej się żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) zastosowaliśmy terapię z użyciem LMWH.

**Wyniki.** U żadnego z pacjentów poddanych profilaktyce nie stwierdziliśmy objawów zakrzepowych. U dzieci, które leczymy z użyciem LMWH, symptomy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej minęły. Zarówno do celów krótkoterminowej profilaktyki, jak i leczenia użyliśmy nadroparyny, której dawkę ustalono w zależności od masy ciała i bez oznaczania aktywności czynnika-anty Xa (anti-FXa). U pacjentów nie zaobserwowaliśmy żadnych efektów ubocznych.

**Wniosek.** Stosowanie LMWH okazało się być skuteczne i bezpieczne w profilaktyce choroby zakrzepowej u dzieci.

**Słowa kluczowe:** heparyna drobnocząsteczkowa, nadroparyna, ortopedia, dzieci, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, profilaktyka przeciwzakrzepowa

### SUMMARY

**Background.** The objective of the paper is to describe our clinical experience with the use of low molecular weight heparin in children treated due to various orthopaedic conditions.

**Material and methods.** We have studied the treatment outcomes of 35 patients aged 11 to 18 years who were hospitalized in the Department of Paediatric Orthopaedics and Department of Traumatology and Emergency Medicine of the Medical University of Lublin and were treated with a low molecular weight heparin (LMWH). Short-term prophylaxis was applied in 33 patients during immobilization after such orthopaedic procedures as surgical correction of spine deformity and corrective osteotomy of the femoral and tibial bone. Two children received LMWH therapy after reduction and fixation of femoral bone fractures and long-term immobilization following ankle joint distortion with early-stage venous thromboembolism (VTE).

**Results.** None of the patients who received prophylactic treatment showed the clinical manifestations of thrombosis. The VTE symptoms subsided in children treated with the LMWH. Nadroparin was administered for both short-term prophylaxis and treatment, and was administered in doses proportionate to body weight and without prior determination of anti-factor Xa activity (anti-Xa assay). No side effects were observed.

**Conclusion.** The use of the LMWH turned out to be effective and safe in thromboprophylaxis in paediatric patients.

**Key words:** low molecular weight heparin, nadroparin, orthopaedics, children, venous thromboembolism, thromboprophylaxis

## WSTĘP

Skuteczność heparyn drobnocząsteczkowych (LMHW) w leczeniu i profilaktyce żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) u dorosłych została potwierdzona i wielokrotnie opisywana. U dzieci ŻChZZ jest rzadkim problemem występującym z częstością 0,7 do 5,1 na 100000 pacjentów [1]. Jednak w ostatnich latach liczba chorych ze zdiagnozowaną ŻChZZ stale rośnie [2]. Wprawdzie w literaturze przedstawiono już skuteczność LMHW w leczeniu zakrzepicy żył i tętnic u dzieci, jednak doświadczenie z zastosowania LMHW w tej grupie pacjentów jest ograniczone, a wyniki kontrolowanych, randomizowanych badań są wciąż niedostępne w literaturze. Brak jest także jednoznacznych wytycznych do stosowania LMHW u dzieci [3,4].

Celem pracy jest opis własnych doświadczeń klinicznych z heparyną drobnocząsteczkową u dzieci leczonych z powodów ortopedycznych.

## MATERIAŁ I METODY

Przeanalizowaliśmy grupę 35 dzieci (22 dziewczynki i 13 chłopców w wieku 11-18 lat, średnia: 15,4) po zabiegach ortopedycznych leczonych w Klinice Ortopedii Dziecięcej i Klinice Chirurgii Urazowej i Medycyny Ratunkowej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie u których stosowano heparynę drobnocząsteczkową. U 33 pacjentów stosowaliśmy profilaktykę trwającą średnio 7 dni, aż do pełnego uruchomienia chorego (profilaktyka krótkoterminowa). Dwoje dzieci z epizodem rozpoczynającą się ŻChZZ otrzymało terapię z użyciem LMHW trwającą do ustania objawów – 4 i 5 tyg. Dane przedstawia Tab 1.

## BACKGROUND

The effectiveness of low molecular weight heparins (LMWHs) in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism (VTE) in adult patients has been confirmed and described in numerous studies. In children, the VTE is a rare condition with an incidence of 0.7 to 5.1 per 100000 patients [1]. However, the number of patients diagnosed with VTE has been steadily growing in the last few years [2]. Although the effectiveness of LMWHs in the treatment of venous and arterial thrombosis in children has already been presented in the literature, the experience with using LMWHs in this group of patients is limited and the results of randomized controlled trials are still unavailable in the literature. There are also no explicit guidelines on LMWH use in paediatric patients [3, 4].

The objective of the present study is to describe our own clinical experience with low molecular weight heparin in children treated due to orthopaedic conditions.

## MATERIAL AND METHODS

We analysed a group of 35 children (22 girls and 13 boys aged 11-18 years; mean age: 15.4 years) who underwent orthopaedic procedures in the Department of Paediatric Orthopaedics and Department of Traumatology and Emergency Medicine of the Medical University of Lublin and were treated with low molecular weight heparin. Among them, 33 patients received heparin prophylaxis for a mean of 7 days until they could ambulate freely (short-term prophylaxis). Two children with an episode of early-stage VTE received LMWH therapy until the symptoms subsided (4 and 5 weeks). The respective data are presented in Table 1.

Tab 1. Zastosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w materiale Kliniki Ortopedii Dziecięcej i Klinice Chirurgii Urazowej i Medycyny Ratunkowej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Tab. 1. The use of low molecular weight heparin in patients of the Department of Paediatric Orthopaedics and Department of Traumatology and Emergency Medicine of the Medical University of Lublin

	Rodzaj operacji Type of procedure	Liczba Number	%
Krótkotrwała profilaktyka 5-12 dni Short-term prophylaxis 5-12 days	Korekcja operacyjna deformacji kręgosłupa Surgical correction of spine deformity	30	85.7%
	Osteotomie korekcyjne kości udowej Corrective osteotomy of femoral bone	2	6.06%
	Osteotomie korekcyjne kości piszczelowej Corrective osteotomy of tibial bone	1	3.03%
Długotrwała stosowanie 4-5 tyg Long-term prophylaxis 4-5 weeks	Repozycja i stabilizacja złamanej kości udowej Reduction and fixation of femoral bone fracture	1	3.03%
	Długotrwałe unieruchomienie po dystorsji stawu skokowego Long-term immobilization after ankle joint distortion	1	3.03%

U wszystkich pacjentów stosowaliśmy jeden rodzaj heparyny drobnocząsteczkowej – nodraparynę (Fraxiparin, Sanofi Winthrop, Germany) ze względu na możliwość dostosowania dawki do masy ciała pacjenta oraz brak przeciwwskazań do stosowania u dzieci. LMWH podawaliśmy w iniekcji podskórnej raz dziennie. Jako profilaktykę; w ilości 3000 anti-FXa jednostek, co w przeliczeniu na kilogram masy ciała pacjenta dawało dawkę 50-100 j/kg. Podczas leczenia choroby zakrzepowej nodraparynę podawaliśmy dwa razy dziennie w dawce 100 j/kg anti-FXa j/kg. Ze względu na krótki okres stosowania nie badaliśmy stężenia anti-FXa. Do potwierdzenia rozpoznania ŻChZZ, jak i do oceny wyników leczenia używaliśmy ultrasonografii dopplerowskiej.

## WYNIKI

U żadnego z pacjentów, u których stosowaliśmy profilaktykę, nie obserwowaliśmy epizodów zakrzepowych. U pacjentów z rozpoczynającą się ŻChZZ pełne ustąpienie objawów klinicznych i rekanalizację zamkniętego naczynia odnotowaliśmy po czterech dniach stosowania LMWH. U żadnego z pacjentów nie zaobserwowaliśmy efektów ubocznych terapii.

## DYSKUSJA

W ortopedii i traumatologii narządu ruchu szeroko stosuje się profilaktykę ŻChZZ [5,6]. Alloplastyka stawów, unieruchomienia, osteotomie i wydłużanie kości są w grupie wskazań bezwzględnych. W Polsce profilaktyka farmakologiczna realizowana jest w oparciu o „Zasady profilaktyki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej w ortopedii i traumatologii narządu ruchu” [7]. Zalecenia te nie budzą najmniejszych wątpliwości w grupie wymienionych w „Zasadach” pacjentów. Pomimo stosowania profilaktyki zgodnej z „Zasadami” nadal występują zaburzenia przepływu żylnego i bezobjawowa zakrzepica [8]. Zasadniczy z naszego punktu widzenia problem pojawia się w przypadku pacjentów młodocianych i dzieci, które to grupy nie są w „Zasadach” ujęte. Z wyjątkiem alloplastyki stawów pozostałe wskazania są częste wśród pacjentów pediatrycznych. Ryzyko wystąpienia ŻChZZ w tej grupie pacjentów nie jest wprawdzie bardzo wysokie, jednak należy się liczyć z możliwością wystąpienia tego powikłania, co potwierdzają nasze wyniki. Dodatkowo, określenie dorosłości jest coraz trudniej definiowalne – wydaje się, że obecnie kryterium wieku nie jest w pełni prawidłowe. Przedstawione w pracy wyniki to efekt stosowania leków bez zawężania wskazań bazujących na wieku pacjenta, często w oparciu o dane kliniczne i ocenę dorosłości pacjenta oparta o trzeciorzędne cechy płciowe. Pojawiają

The same kind of low molecular weight heparin, namely nadroparin (Fraxiparin, Sanofi Winthrop, Germany), was administered to all the patients owing to the possibility of adjusting the dose to patient's body weight and the lack of any contraindications for administration to children. LMWH was injected subcutaneously once a day. For prophylaxis, the dosage was 3000 antifactor Xa units/ml, or 50-100 units/kg of the patient's body weight. In the treatment of thrombosis, nadroparin was administered twice a day in the dose of 100 antifactor Xa units per kilogram). Due to the short period of administration, the concentration of antifactor Xa was not determined. The diagnosis of VTE and the evaluation of treatment results were performed using Doppler ultrasound.

## RESULTS

No thrombotic episodes were observed in any of the patients who received the prophylactic treatment. In the patients with early-stage VTE, clinical manifestations subsided and recanalization of the occluded vessel was achieved after four days of treatment. None of the patients developed side effects.

## DISCUSSION

VTE prophylaxis is widely used in orthopaedics and musculoskeletal traumatology [5,6]. Absolute indications comprise arthroplasty, immobilization, osteotomies and bone lengthening procedures. In Poland, pharmacological prophylaxis is based on *The principles of prophylaxis of venous thromboembolism in orthopaedics and musculoskeletal traumatology* (original title: *Zasady profilaktyki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej w ortopedii i traumatologii narządu ruchu*) [7]. These indications do not raise any doubts as regards the group of patients described in *The principles...* Even when prophylaxis is applied in accordance with *The principles...*, disturbed venous blood flow and asymptomatic thrombosis still occur [8]. In our view, the main problem arises when it comes to adolescents and children, who are not included in *The principles...* Except for arthroplasty, other procedures are commonly performed in paediatric patients. The risk of VTE in this patient group may not be very high, but the possibility of this complication should be taken into consideration, which was confirmed by our results. Furthermore, the definition of being adult is ever more difficult as it seems that the current age criterion is not fully appropriate. The results presented in the study were obtained by using drugs without narrowing down the indications based on a patient's age but often on the basis of

się także doniesienia zwracające uwagę na potrzebę stosowania profilaktyki ŻChZZ u dzieci [9]. Jest to sytuacja podobna do sytuacji pacjentów z mnogimi obrażeniami ciała – nie ma wątpliwości, że powinni oni otrzymywać profilaktykę ŻChZZ, jednak brak jest jednoznacznych wskazań odnośnie dawkowania [6].

Wciąż brakuje jednak obszernych randomizowanych badań nad stosowaniem heparyn drobnocząsteczkowych u pacjentów pediatrycznych. Obecnie, strategie leczenia przeciwzakrzepowego są oparte na wytycznych dla dorosłych wg Estep i wsp., które również można odnieść do dzieci [10].

Jednak należy wziąć pod uwagę odmienną farmakokinetykę leku u dzieci i jego wpływ na niedojrzały układ hemostazy. Do tej pory opublikowano niewiele prac o zastosowaniu heparyn drobnocząsteczkowych u dzieci. Stosowano je w hemodializach, jako profilaktykę choroby zakrzepowej po transplantacjach wątroby i nerek, a także w zakrzepicy zatok żylnych [11-14].

Uważa się, że LMWH mają wiele zalet w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną; mają większą bioaktywność, bardziej specyficzny mechanizm działania, stosunkowo małe ryzyko krwawienia, bardzo ograniczony wpływ na metabolizm tkanki kostnej przy długotrwałym stosowaniu oraz możliwość stosowania w domu [15-19]. Jednak stosowaniu heparyn drobnocząsteczkowych mogą towarzyszyć 3 poważane powikłania: krwawienie, indukowana heparyną trombocytopenia i osteopenia [19]. Do rzadkich efektów ubocznych terapii należy martwica skóry, łysienie oraz hyperaldosteronizm [21-23]. U naszych pacjentów nie zaobserwowaliśmy żadnych efektów ubocznych. Niektórzy autorzy wspominają jednak o nielicznych komplikacjach u dzieci związanych z krwawieniem i utratą włosów [19,24,25]. U pacjentów pediatrycznych trombocytopenia indukowana heparyną jest tak rzadkim zjawiskiem, że opisano tylko kilka przypadków [26-28]. Nie opisano natomiast przypadków wywołania przez LMWH osteopenii indukowanej heparyną. Dodatkowym problemem może być stosowanie profilaktyki w warunkach ambulatoryjnych – w przypadku dorosłych bardzo optymistyczne dane mówią o 95% pacjentów stosujących się bezwzględnie do zaleceń lekarza [5].

## WNIOSEK

Stosowanie LMWH okazało się być skuteczne i bezpieczne w profilaktyce choroby zakrzepowej u dzieci. Dla wyciągnięcia ostatecznych wniosków potrzebne są jednak dalsze wieloośrodkowe, randomizowane badania prospektywne.

clinical data and an evaluation of the patient's maturity according to tertiary sexual characteristics. There are reports emphasizing the necessity of VTE prophylaxis in children [9]. The situation is thus similar to that of patients with multiple injuries: there is no doubt that they should receive VTE prophylaxis, but there are no explicit indications regarding the dosage [6].

There is still a lack of extensive randomized trials on the use of low molecular weight heparins in paediatric patients. Currently, the strategies of antithrombotic treatment are based on guidelines developed for adults by Estep et al., which may also be applied to children [10].

However, the different pharmacokinetics of heparin in children and its influence on the immature haemostatic system should also be considered. Until now, few studies have been concerned with the use of low molecular weight heparins in children. The LMWHs have been administered in haemodialysis patients, as thromboprophylaxis following liver and kidney transplants and in the case of venous sinus thrombosis [11-14].

It is believed that the LMWHs have many advantages compared to unfractionated heparin. They are characterised by higher bioactivity and a more unique mechanism of action, a relatively low risk of bleeding, a very limited influence on bone tissue metabolism with long-term use, and they can be administered at home [15-19]. Nevertheless, LMWH therapy may be associated with three severe complications, namely bleeding, heparin-induced thrombocytopenia and osteopenia [19]. Rare side effects of the therapy include skin necrosis, hair loss and hyperaldosteronism [21-23]. No side effects were observed in our patients. However, some authors point to few complications in children related to bleeding and hair loss [19,24,25]. Heparin-induced thrombocytopenia occurs so seldom in paediatric patients that only a few cases have been described [26-28]. No cases of heparin-induced osteopenia caused by the LMWHs in children can be found in the literature.

Prophylactic treatment on an outpatient basis may pose another problem – in the case of adult patients, very optimistic data suggest that 95% of patients follow the medical instructions [5].

## CONCLUSION

The use of LMWH turned out to be effective and safe in thromboprophylaxis in paediatric patients. However, further multicentre randomized prospective trials are necessary before final conclusions can be made.

## PIŚMIENICTWO / REFERENCES

- Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. *Thromb Res* 2006; 118: 3–12.
- Young G, Albisetti M, Bonduel M, Brandao L, Chan A, Friedrichs F, Goldenberg NA, Grabowski E, Heller C, Journeycake J, Kenet G, Krümpel A, Kurnik K, Lubetsky A, Male C, Manco-Johnson M, Mathew P, Monagle P, van Ommen H, Simioni P, Svirin P, Tormene D, Nowak-Göttl U. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2008 Sep 23; 118 (13): 1373-82. Epub 2008 Sep 8.
- Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, Vesely SK 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 Feb; 141 (2 Suppl): e737S-801S.
- Monagle P, Chalmers E, Chan A, DeVeber G, Kirkham F, Massicotte P, Michelson AD; American Co Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun; 133 (6 Suppl): 887S-968S.
- Karliński M, Stolarczyk A, Siuda M, Ziółkowski M. Współpraca pacjentów ortopedycznych w zakresie ambulatoryjnego stosowania heparyn drobnocząsteczkowych. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja* 2006; 6 (6); Vol. 8, 633-638
- Kraśniński Z, Urbanek T, Kraśnińska B, Kaczmarczyk J. Profilaktyka przeciw zakrzepowa u chorych po urazach wielonarządowych – nadal heparyny drobnocząsteczkowe? *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja* 2011; 3 (6); Vol. 13, 229-240
- Zasady profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ortopedii i traumatologii narządu ruchu *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja* 2009; 1 (6); Vol. 11 86-92.
- Stożny T, Kusz D, Wojciechowski P, Rakoczy J. Bezobjawowa okołoperacyjna zakrzepica żył głębokich (ZZG) kończyn dolnych u chorych po totalnej alloplastyce stawu kolanowego (TASK) *Ortopedia, traumatologia, rehabilitacja* 2004; 6 (4): 441-448.
- Raffini L, Trimarchi T, Beliveau J, Davis D Thromboprophylaxis in a Pediatric Hospital: A Patient-Safety and Quality-Improvement Initiative *Pediatrics* May 2011 127: 5 e1326-e1332.
- Estep JH, Smeltzer M, Reiss UM. The impact of quality and duration of enoxaparin therapy on recurrent venous thrombosis in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Nov 21. doi: 10.1002/pbc. 23396.
- Davenport A. Alternatives to standard unfractionated heparin for pediatric hemodialysis treatments. *Pediatr Nephrol*. 2012 Feb 29.
- Monagle P, Newall F, Campbell J. Anticoagulation in neonates and children: Pitfalls and dilemmas. *Blood Rev* 2010; 24: 151–162.
- Schobess R, Düring C, Bidlingmaier C, Heinecke A, Merkel N, Nowak-Göttl U. Long-term safety and efficacy data on childhood venous thrombosis treated with a low molecular weight heparin: An open-label pilot study of once-daily versus twice-daily enoxaparin administration. *Haematologica* 2006; 91: 1701–1704.
- Dix D, Andrew M, Marzinotto V, Charpentier K, Bridge S, Monagle P, deVeber G, Leaker M, Chan AK, Massicotte MP. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: A prospective cohort study. *J Pediatr* 2000; 136: 439–445.
- B Cosmi and J Hirsh, Low molecular weight heparins. *Curr Opin Cardiol* 9 (1994), pp. 612–618.
- J Fareed and DA Hoppensteadt, Pharmacology of low-molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemostasis* 22 2 (1996), pp. 13–18.
- D Green, J Hirsh, J Heit, M Prins, A Davidson and WA Lensing. Low molecular weight heparin: a critical analysis of clinical trials. *Pharmacol Rev* 46 (1994), pp. 89–109.
- P Prandoni, A Lensing, H Buller, M Carta, A Cogo, M Vigo, D Casara, A Ruol and J ten Cate, A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 339 (1992), pp. 441–445.
- J Harenberg, G Huhle, L Piazzolo, C Giese and DL Heene, Long-term anticoagulation of outpatients with adverse events to oral anticoagulants using low-molecular weight heparin. *Semin Thromb Hemostasis* 23 2 (1997), pp. 167–172.
- AH Sutor, P Massicotte, M Leaker and M Andrew, Heparin therapy in pediatric patients. *Semin Thromb Hemostasis* 23 3 (1997), pp. 303–319.
- P White, J Sadd and R Nensel, Thrombotic complications of heparin therapy including six cases of heparin-induced skin necrosis. *Ann Surg* 190 (1979), pp. 595–608.
- LB Jaques, Heparins—anionic polyelectrolyte drugs. *Pharmacol Rev* 31 (1980), pp. 99–166.
- R O’Kelly, F Magee and J McKenna, Routine heparin therapy inhibits adrenal aldosterone production. *J Clin Endocrinol Metab* 56 (1973), pp. 108–112.
- Westheim BH, Ostensen AB, Aagenæs I, Sanengen T, Almaas R., Evaluation of risk factors for bleeding after liver biopsy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jan 13.
- N Nohe, A Flemmer, R Rümmler, M Praun and K Auberger, The low molecular weight heparin dalteparin for prophylaxis and therapy of thrombosis in childhood: a report on 48 cases. *Eur J Pediatr* 158 3 (1999), pp. 134–139.
- D Oriot, M Wolf, C Wood, P Brun, D Sidi, D Devictor, G Tchernia and G Huault, Thrombopénie sévère induite par l’héparine chez un nourrisson porteur d’une myocardite aigue. *Arch Fr Pediatr* 47 (1990), pp. 357–359.
- C Potter, JC Gill, JP Scott and JG Mc Farl, Heparin-induced thrombocytopenia in a child. *J Pediatr* 121 (1992), pp. 135–138.
- D Klement, S Rammos, R von Kries, W Kirschke, HW Kniemeyer and A Greinacher, Heparin as a cause of thrombus progression. *Eur J Pediatr* 155 (1996), pp. 11–14.

Liczba słów/Word count: 3183

Tabele/Tables: 1

Ryciny/Figures: 0

Piśmiennictwo/References: 28

*Adres do korespondencji / Address for correspondence**Dr n med. Michał Latalski**Klinika Ortopedii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego**ul. Chodźki 2, 20-090 Lublin, Tel 817185551, Fax.8171855653, e-mail: michall1@o2.pl**Otrzymano / Received**15.03.2012 r.**Zaakceptowano / Accepted**08.06.2012 r.*