

## HEMORAGIA INTRAVENTRICULARĂ: PREZENTARE DE CAZ

### INTRAVENTRICULAR BLEEDING: A CASE PRESENTATION

Maria Octavia Onișor<sup>1</sup>, Alexandra Antonela Șalvar<sup>1</sup>, Doinița Cîrlig<sup>1</sup>, Carmen Grigore<sup>1</sup>,  
Carmen Oțelea<sup>1</sup>, Oana Gabriela Falup Pecurariu<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Brașov, Brașov

<sup>2</sup>Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Brașov, Brașov

Autor corespondent: **Maria Octavia Onișor**, email [mariaonisor@gmail.com](mailto:mariaonisor@gmail.com)

#### Abstract:

**Introduction:** Intracranial bleeding has potential devastating effects on the nervous and cardiovascular system which could impact the future development of the baby. With only 50% chances of discovery due to lack of signs and symptoms, routine ultrasonography of all the newborn admitted into hospital raises the discovery rate of intracranial bleeding.

**Objective:** We report an intraventricular bleeding case of an infant aged 1 month and 3 weeks who initially presented with fever and somnolence.

**Materials and methods:** As a result, an infectious screening was performed in order to establish the aetiology of the symptoms. Transcranial ultrasound indicated intracerebral bleeding in the right lateral ventricle, diagnosis that changed the perspective of the work-up and management.

**Results and discussions:** Following multiple investigations, it was established that the interaction of two risk factors became the factor which lead to the development of intracranial bleeding.

**Conclusions:** This case presentation illustrates an unusual clinical manifestation of intracerebral bleeding which occurred in a previously healthy baby with no significant history at first glance that could indicate the etiology.

#### Rezumat:

**Introducere:** Hemoragia intracerebrală poate avea efecte devastatoare asupra sistemului nervos și cardiovascular, cu consecințe importante asupra dezvoltării nou născutului. Întrucât semnele și simptomele sunt minime și doar 50% dintre cazuri sunt descoperite, ultrasonografia de rutină a tuturor nou născuților internați în spital crește șansele de diagnostic.

**Scop / Obiectiv:** Această prezentare de caz aduce în discuție un sugăr de 1 lună și 3 săptămâni care inițial s-a prezentat în serviciul nostru pentru febră și somnolență.

**Material și metodă:** Prin urmare, a fost efectuat un screening pentru boli infecțioase în vederea stabilirii etiologiei simptomelor. Ecografia intracraniană a indicat hemoragie intracerebrală în ventriculul lateral drept, diagnostic care a schimbat planul de investigații și management.

**Rezultate și discuții:** După multiple analize, s-a stabilit că interacțiunea dintre doi factori de risc a devenit factorul care a determinat apariția hemoragiei intracraniene

**Concluzii:** În această prezentare este descrisă o manifestare clinică aparte a hemoragiei intracerebrale, care a apărut la un sugăr eutrofic, fără un istoric semnificativ care ar putea indica etiologia.

**Key-words:** intraventricular haemorrhage, factor VII deficiency, vitamin K, von Willebrand disease, shaken baby syndrome

**Cuvinte cheie:** hemoragie intraventriculară, deficit de factor VII, vitamina K, Boala von Willebrand, sindromul shaken baby

#### Introducere

Hemoragia intraventriculară apare în cavitățile ventriculare intracerebrale umplute în mod fiziologic cu lichid cefalorahidian. În cele mai multe cazuri, are originea într-o zonă intens vascularizată, denumită matrix germinal, care

reprezintă o colecție de celule neuronale gliale precursorare (Ballabh, 2010).

Astfel, la baza patologiei stă fragilitatea matrixului germinal și perturbarea fluxului sangvin. Printre cauzele hemoragiei intracraniene se numără: infarctul hemoragic neonatal,

hemoragia legată de prematuritate, diateza hemoragică, cauze genetice sau infecțioase, traumatisme, malformații vasculare sau hemoragii cauzate de tumori (Tan et al., 2018).

Hemoragia intraventriculară sau periventriculară este cea mai severă dintre toate tipurile de hemoragii intracraniene, riscul apariției fiind direct proporțional cu prematuritatea. În cele mai multe cazuri, apare în primele 72 ore de viață, până la 50% dintre cazuri fiind asimptomatice. Hemoragia intracerebrală la nou născutul la termen afectează mai puțin de 5% dintre copii din această categorie populațională și nu determină semne și simptome neurologice specifice (Rennie JM, 2005).

Tehnicile moderne de neuroimagică au contribuit semnificativ la diagnosticarea promptă și corectă a acestei patologii. O metodă de diagnostic neinvazivă, necostisitoare și accesibilă este reprezentată de ultrasonografia transfontanelară.

Factorii de risc pentru apariția hemoragiei intracraniene la nou născut sunt: primiparitatea sau marile multipare, nașterea prelungită sau traumatică, nașterea fătului în prezentație pelviană, nașterea la care s-au utilizat instrumente de extracție ale fătului (Benedetti Thomas J. 1999; Gardella et al. 2001; Towner Dena et al. 1999; Gupta et al., 2009).

Întrucât nou născutul prezintă modificări hematologice specifice, determinarea etiologiei hematologice a sângerării poate fi o provocare.

### Prezentare de caz

Prezentăm cazul unui pacient în vârsta de 1 lună și 3 săptămâni, din mediul urban, care se prezintă în serviciul nostru pentru febră cu valoare de 38,6°C și somnolență cu debut din cursul nopții, pentru care mama a administrat ½ supozitor de paracetamol de 125 mg intrarectal.

Din antecedentele personale fiziologice se identifică că este primul copil al familiei, mama avea 26 ani, iar tatăl 31 ani, fără boli cronice prezente în familie. Copilul provenea dintr-o sarcină dispensarizată desfășurată fiziologic, însă în trimestrul III de sarcină mama a avut o infecție cu Ureaplasma pentru care a primit tratament cu antibiotic. Pacientul a fost născut pe cale naturală la vârsta gestațională de 39 săptămâni, cu greutatea la naștere 3480 g, lungime 51 cm, scor APGAR 9 la 1 minut, alimentat natural de la naștere și vaccinat în maternitate. Pro-

filaxia bolii hemoragice a nou născutului a fost realizată cu vitamina K.

Clinic, la internare, starea generală a sugarului la internare a fost mediocră, greutatea 4,9 kg, s-a prezentat cu tegumente marmorate cu extremități reci, micropapule eritematoase la nivelul toracelui, secreții purulente conjunctivale, bilateral, zgomote cardiace ritmice, suflu sistolic gr. II/6, echilibrat respirator, cu abdomen meteorizat, depresibil, diureza prezentă, fără semne de iritație meningeasă.

Investigațiile de laborator au decelat: hemoleucogramă în limite normale, biochimie cu hiperbilirubinemie ușoară cu predominanța componentei indirecte, hipoproteinemie serică ușoară, proteina C reactivă (CRP) în limite normale, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) crescută, hemocultură negativă, exsudat nazal pozitiv pentru *Stafilococcus aureus*, secreție conjunctivală cu flora comensală, examen de urină și urocultură negativă, coprocultura negativă. Coagulograma recoltată a evidențiat APTT ușor scăzut, dar fără alte modificări (Tabel 1).

Investigație	Valoare	Valoare normală	Unități
Hematocrit	33,9	28-42	%
Hemoglobină	12,1	10,7-17,1	g/dl
Leucocite	6,8	5,0-20,0	*10 <sup>3</sup> /μL
Trombocite	336	150-400	*10 <sup>3</sup> /μL
PCR	0,25	0,00-1,00	mg/dl
VSH	19↑	0,00-10	mm/h
Bilirubina totală	1,52↑	0,00-1,2	mg/dl
Bilirubina indirectă	1,08↑	0,00-0,50	mg/dl
Proteine totale	5,5↓	6,20-8,00	g/dl
Uree serică	14,4↓	15-50	mg/dl
Creatinină serică	0,49↓	0,70-1,30	mg/dl
APPT	19,1↓	23-34	secunde
INR	0,97	-	INR
Fibrinogen	205	180-450	mg/dl
Timp de protrombină	16,1	13-17	secunde
Timp de protrombină	104,7	70-120	%
Timp de sângerare	2	1-4	minute

Tabel 1. Analize de laborator

Având în vedere vârsta mică a pacientului, febra, secrețiile purulente conjunctivale, somnolență, s-a inițiat următorul tratament: perfuzie de rehidratare, antibioterapie cu ampicilină și gentamicină intravenos, tobramicină aplicații locale, în sacul conjunctival, scăderea temperaturii corporale prin administrarea

supozitoarelor cu paracetamol, împachetări hipotermizante.

În evoluție, pacientul a prezentat multiple croșete febrile de 39 grade Celsius, care s-au remis după administrarea antitermicelor.

Pe parcursul internării s-au făcut o serie de investigații paraclinice și consulturi interdisciplinare. Ecografia abdominală a fost în limite normale. Ecografia transfontanelară a evidențiat hemoragie la nivelul ventriculului lateral drept fără dilatații, structura liniei mediene cu poziție normală, ventricul lateral stâng, ventricul 3 și 4 nucleii bazali, talamusul cu aspect normal. Corpul calos a fost prezent, iar cerebelul și spațiile pericerebrale au avut aspect normal (Fig. 1, Fi. 2, Fig. 3)

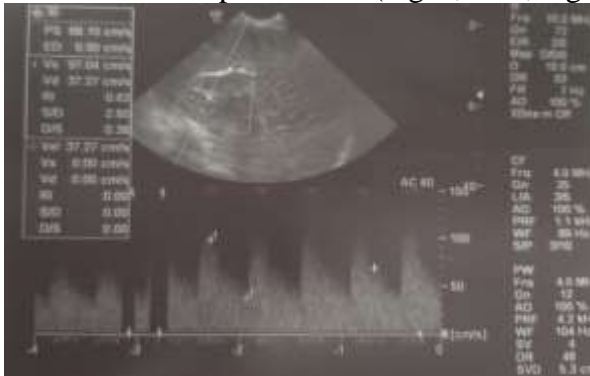


Fig. 1. Ecografie la 2 zile după internare



Fig. 2. Ecografie în plan sagital la 2 zile după internare



Fig. 3. Ecografie plan transversal la 2 zile după internare

În momentul descoperirii hemoragiei intracerebrale, s-a reluat anamneza. Deși istoricul familial nu a identificat tulburări de coagulare, s-a stabilit ca mama a legănat mai viguros nou născutul cu câteva zile înainte de internare.

La consultul neurologic s-a remarcat un sugar cu greutatea de 4800g, perimetru cranian 38,5 (percentila 50), reactiv, febril, cu motilitate spontană simetrică, pumni închiși și fără redoare de ceafă. La manevra de tracțiune a capul în afara axului, s-a redresat parțial în poziția șezândă. La suspensia subaxilară s-a susținut la nivelul membrelor inferioare bilateral intermitent. A fost pusă în evidență o ușoară hipotonie axială. Reflexele osteo-tendinoase au fost prezente bilateral cu reflex cutanat plantar în extensie bilateral, nu s-a obținut clonus. Reflexul Moro a fost ușor asimetric.

Consultul otorinolaringologic a evidențiat microadenopatii submandibulare bilateral pentru care s-a recomandat instilații cu ser fiziologic intranasal bilateral și începerea screeningului infecțios, în vederea excluderii unei infecții virale cronice, precum și ecografie de părți moi (Tabel 2). Aceasta a decelat limfonoduli laterocervicali ovalari cu hil normal și capsula integră cu aspect inflamator.

Serologie	Ig M U/mL	Ig G U/mL
Ac. Anti Virus Epstein Barr	<b>1,0</b> ↑	<b>179,1</b>
Ac. Anti Citomegalovirus	<b>0,010</b> ↑	<b>14,0</b>
Ac. Neutralizanti anti - SARS-COV2	0,010	<0,01

Tabel 2. Screening infecțios

Consultul cardiologic a pus diagnosticul de defect septal atrial și comunicare prin defect septal atrial înalt.

Consultul oftalmologic a decelat o conjunctivită acută muco-purulentă, fund de ochi normal la ambii ochi.

Reevaluarea neurologică a evidențiat o stare generală mediocră, subfebrilitate, suferința nou născutului, fără semne neurologice de focar evidente, fără redoare de ceafă.

Astfel, s-a decis efectuarea computer tomografului cerebral, care a indicat: hemoragie intraventriculară dreaptă (corp și corn frontal) dimensiuni maxime de 24/7/4 mm, neomogenă (în resorbție), fără dilatări ale sistemului ventricular, structura de linie mediană păstrată, fără

modificări heterodense intracraniene decelabile.

Având în vedere menținerea stării generale mediocre, croșetele febrile și rezultatele imagistice, schema de tratament s-a modificat: s-a adăugat tratament cu dexametazonă i.v. administrat timp de 9 zile cu scăderea progresivă a dozelor, vitaminoterapie cu B1, B6, B12.

În urma consultului hematologic s-a recomandat determinarea factorilor coagulării: factorii VII, VIII, IX, X, factorul von Willebrand, proteina S. De asemenea s-a efectuat profilul genetic de trombofilie, care a indicat: mutația homozigotă a MTHFR gena A1298C, mutația heterozigotă a factorul XIII V34L, mutația heterozigotă PAI-1 4G/5G și prezența alelelor A1/A2 EPCR (Tabel 3, Tabel 4).

Profil trombofilie	Rezultat
Factor V G1691A (Leiden)	Mutație absentă
Factor V H1299R (R2)	Mutație absentă
Factor II G20210A	Mutație absentă
MTHFR C677T	Mutație absentă
MTHFR A1298C	<b>Mutant homozigot</b>
Factor XIII V34L	<b>Mutant heterozigot</b>
PAI-1 4G/5G	<b>Mutant heterozigot</b>
EPCR	<b>Prezente alele A1/A2</b>

Tabel 3. Profilul genetic al riscului de trombofilie

În evoluție, starea nou născutului s-a ameliorat treptat, ecografiile transfontanelare seriate au arătat rezoluția completă a sângerării intraventriculare (Figura 4, Figura 5).

După externare, ecografiile și consulturile neurologice au fost normale.

Factorii coagulării	Rezultat	Valoare normală (%)
Proteina S	99	59-99
Factor VII	<5,1 ↓	54-126
Factor VIII	92,1	67-141
Factor von Willebrand-activitate	22,9 ↓	49,5-187,0
Factor von Willebrand-antigen	85,8	76,0 - 243,0
Factor IX	70	44-78
Factor X	93	55-120

Tabel 4. Analize hematologice



Fig. 4. Ecografie în plan sagital la 8 zile după internare



Fig. 5. Ecografie în plan transversal la 8 zile după internare

Astfel, cazul prezentat implică un sugar de 1 lună și 3 săptămâni la care datele clinice și paraclinice au identificat hemoragie intraventriculară dreaptă, deficit congenital de factor VII, un nivel scăzut de factor von Willebrand, conjunctivită acută, sindrom de deshidratare acută, foramen ovale patent.

### Discuții

Pacientul prezentat anterior a avut simptomatologie atipică pentru hemoragia intraventriculară. În lipsa unor semne, simptome și investigații care să susțină diagnosticul infecțios pentru care sugarul a făcut croșetele febrile, s-a stabilit că sindromul febril a fost datorat hemoragiei intraventriculare identificată imagistic. De asemenea, legănatul și patologia hematologică subiacetă au contribuit la apariția hemoragiei.

Singurul parametru care ar fi putut indica etiologia infecțioasă a fost VSH-ul. Deși este marker de inflamație, în cadrul studiilor care au inclus pacienți cu hemoragie și ischemie intracerebrală, VSH-ul a fost asociat mai puternic cu hemoragia. O explicație ar putea fi faptul că

inflamația reprezintă un mecanism prin care se poate elimina detritusul celular și astfel contribuie la refacerea tisulară (*R Avdiushko, D Hongo, H Lake-Bullock, A Kaplan, D Cohen, 2001*).

Manifestările hemoragiei intracerebrale sunt numeroase, însă copii se pot prezenta cu modificări minime ale stării de conștiență, mișcărilor, tonusului, respirației sau mișcările globilor oculari. De asemenea, manifestările clinice ale acestor copii pot fi caracterizate și prin stupoare, comă, convulsii, pareză sau postură decerebrată (*Rennie JM, 2005*).

Mai rar sunt citate cazuri în care principala manifestare clinică este reprezentată de tulburări de termoreglare sau apariția icterului. Mohammadzadeh și colaboratorii prezintă cazul unui nou născut în vârstă de 3 zile care s-a prezentat inițial pentru vărsături și icter, iar în următoarele zile de spitalizare circumferința pericraniană s-a mărit, investigațiile paraclinice identificând hemoragie intracerebrală. Icterul a fost considerat o consecință a sechestrării sangvine în ventriculii intracerebrali (*Mohammadzadeh, A., Farhat, A., Abdollahi, A., Dastgerdy, E., Bonyadi, B., 2013*).

Un studiu efectuat pe 315 de nou născuți a subliniat incidența mai crescută a hemoragiei intracerebrale în grupul celor care au avut și febră. Astfel, se descrie o legătură între hemoragia intracerebrală și manifestarea ei prin hipertermie ca semn precoce al hemoragiei, iar orice nou născut cu sindrom febril necesită și investigații paraclinice pentru a exclude o hemoragie (*Fang et al., 2008*).

În cadrul anamnezei s-a stabilit că sugarul a fost legănat mai viguros pe pernă. Astfel, s-a adus în discuție sindromul shaken baby precum o posibilă cauză a hemoragiei.

Sindromul shaken baby este o formă de abuz caracterizată prin injurie cerebrală, iar majoritatea copiilor prezintă o formă de manifestare clinică, radiologică sau patologică (*Duhaime AC, Christian CW, Rorke LB, Zimmerman RA., 1998*). Modificările oculare, prezente în aproximativ 85% din cazuri, sunt reprezentate de hemoragii ale retinei, de obicei bilaterale, difuze și multistratificate (*Levin AV, 2010*).

În cazul de față, modificările intracerebrale nu susțineau complet acest diagnostic. Cu atât mai mult, examenul fundului de ochi a fost normal.

Întrucât în 50% dintre cazurile pediatrice cu hemoragie intracerebrală se decelează ca etiologie tromboza, s-a efectuat profilul de trombofilie (*Beslow et al., 2010*). Acesta a indicat prezența unor mutații care ar fi putut avea potențial trombogen: mutația homozigotă a MTHFR gena A1298C, mutația heterozigotă PAI-1 4G/5G și prezența alelelor A1/A2 EPCR. Din cauza faptului că ecografia transfontanelară și CT-ul cranian nu au fost sugestive pentru aceasta, s-a infirmat suspiciunea de tromboză intracerebrală.

Deși la screeningul inițial timpii de coagulare nu au ridicat suspiciunea de hemofilie, s-a realizat profilul pentru hemofilie și deficit de factori de coagulare. Acesta a identificat un deficit sever de activitate a factorului VII și o activitate scăzută a factorului von Willebrand cu antigen von Willebrand și factor VIII în limite normale. Prin urmare, s-au investigat părinții pacientului, care au avut un nivel normal al factorului VII. Deși aceste cazuri sunt rare, au mai fost raportate situații similare. O cauză ar putea fi manifestarea foarte variabilă a acestui tip de deficit de coagulare, corelația foarte slabă între nivelul de activitate și expresia clinică, precum și mozaicismul genetic al părinților (*Sethi et al., 2019*).

Este de așteptat ca factorii de coagulare dependenți de vitamina K să aibă o valoare mai scăzută la nou născut comparativ cu cea a adultului (*Rivers, 2012*). De asemenea, nivelul factorilor este direct proporțional cu vârsta gestațională, fiind raportată o valoare aproximativ 20% din valoarea adultului la 28 de săptămâni de gestație, iar la termen poate ajunge la 50% (*Ignjatovic et al., 2011*).

Boala von Willebrand este considerată cea mai frecventă boală hemoragică din pediatrie, iar factorul von Willebrand prezintă valori crescute în primele 3 luni de viață, ceea ce determină un timp de sângerare mai scăzut. În lipsa unei cantități suficiente a acestui factor, există risc crescut de sângerare apărut în urma alterării adeziunii și agregării trombocitelor (*Barbara Yawn and William L Nichols, 2009*). Nivelul scăzut identificat la acest pacient ar putea sta la baza proceselor fiziopatologice care au determinat apariția hemoragiei.

În literatura de specialitate a fost menționat un caz familial de deficit congenital

sever de factor VII care a rezultat în hemoragie intracerebrală fatală. Cu toate acestea, autorii au considerat că relația de consangvinitate și originea arabică și israeliană a părinților au avut un rol important în stabilirea diagnosticului etiologic (Landau et al., 2009).

Având în vedere mortalitatea și morbiditatea crescută a nou născuților cu hemoragie intracerebrală, momentul diagnosticului este important (Shahina Bano, Vikas Chaudhary, Umesh Chandra Garga, Sachchidanand Yadav and Sachin Kumar Singh, 2014). Prin urmare, se aduce în discuție cazul unui sugar care s-a prezentat inițial cu sângerare ombilicală, astfel încât a fost tratat pentru deficit de vitamina K. Cu toate acestea, la prezentarea ulterioară la spital, starea clinică a fost mai gravă, iar deficitul de factor VII a determinat hemoragie intracerebrală manifestată prin episoade recurente de convulsii (Alim et al., 2020).

### Concluzii

Cazul sugarului prezentat anterior este un caz aparte, cu multiple particularități: la prezentarea în spital sugarul a fost eutrofic, fără antecedente personale fiziologice sau patologice notabile în afară de legănatul pe pernă mai viguros. În urma investigațiilor efectuate, s-a descoperit hemoragia intraventriculară apărută prin transformarea a doi factori de risc în factori cauzali. Deficitul congenital de factor VII și legănatul au contribuit la apariția hemoragiei.

### Bibliografie

- [1] Kashyap R., Alim, M., Chandra, D. and Singh, R., 2020. Recurrent seizures in a neonate with intracranial hemorrhage and congenital factor VII deficiency: A missed diagnosis. *Journal of Clinical Neonatology*, 9(4), p.300.
- [2] Ballabh P., 2010. Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: Mechanism of Disease. *Pediatric Research*, 67(1), pp.1-8.
- [3] Yawn B., Nichols WL. and Rick ME. (2009). Diagnosis and management of von Willebrand disease: guidelines for primary care. *American Family Physician*, [online] 80(11), pp.1261–1268. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19961139/> [Accessed 29 Aug. 2021]
- [4] Benedetti TJ (1999). Birth Injury and Method of Delivery. *New England Journal of Medicine*, 341(23), pp.1758–1759.
- [5] Beslow L., Licht D., Smith S., Storm P., Heuer G., Zimmerman R., Feiler A., Kasner S., Ichord R. and Jordan L., 2010. Predictors of Outcome in Childhood Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 41(2), pp.313-318.
- [6] Duhaime A., Christian C., Rorke L. and Zimmerman R., 1998. Nonaccidental Head Injury in Infants — The “Shaken-Baby Syndrome”. *New England Journal of Medicine*, 338(25), pp.1822-1829..
- [7] Fang S., Chang Y., Chuo Y., Tsai S. and Tseng C., 2008. Hyperthermia as an Early Sign of Intracranial Hemorrhage in Full-term Neonates. *Pediatrics & Neonatology*, 49(3), pp.71-76.
- [8] Gardella C., Taylor M., Benedetti T., Hitti J. and Critchlow C., 2001. The effect of sequential use of vacuum and forceps for assisted vaginal delivery on neonatal and maternal outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 185(4), pp.896-902.
- [9] Gupta S., Kechli A. and Kanamalla U., 2009. Intracranial Hemorrhage in Term Newborns: Management and Outcomes. *Pediatric Neurology*, 40(1), pp.1-12.
- [10] Ignjatovic V., Mertyn E. and Monagle P., 2011. The Coagulation System in Children: Developmental and Pathophysiological Considerations. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 37(07), pp.723-729.
- [11] Landau D., Rosenberg N., Zivelin A., Staretz-Chacham O. and Kapelushnik J., 2009. Familial factor VII deficiency with foetal and neonatal fatal cerebral haemorrhage associated with homozygosity to Gly180Arg mutation. *Haemophilia*, 15(3), pp.774-778.
- [12] Levin A., 2010. Retinal Hemorrhage in Abusive Head Trauma. *Pediatrics*, 126(5), pp.961-970.
- [13] Mohammadzadeh A., Farhat A., Abdollahi A., Dastgerdy E. and Bonyadi B. (2013). Jaundice and factor VII deficiency in newborn. *Iranian Journal of Neonatology IJN*, [online] 4(3), pp.42–44. Available at: [https://ijn.mums.ac.ir/article\\_1753.html](https://ijn.mums.ac.ir/article_1753.html) [Accessed 29 Aug. 2021].
- [14] Avdiushko R., Hongo D., Lake-Bullock H., Kaplan A. and Cohen D. (2001). IL-10 receptor dysfunction in macrophages during

- chronic inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, [online] 70(4), pp.624–632. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11590200/> [Accessed 29 Aug. 2021].
- [15] Rennie J. and Robertson N., 2005. *Robertson's textbook of neonatology*. 4th ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, pp.1120–1128.
- [16] Saracco P. and Rivers R., 2018. Pathophysiology of Coagulation and Deficiencies of Coagulation Factors in Newborn. *Neonatology*, pp.1431-1453.
- [17] Mehta S., Sethi S., Sethi N., Makkar V., Kaur S. and Jhingar M., 2019. Congenital factor VII deficiency presenting first time as isolated recurrent hematuria at late age. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 30(5), p.1171.
- [18] Bano S., Chaudhary V., Garga U.C., Yadav S. and Singh S.K. (2014). *Intracranial Hemorrhage in the Newborn*. [online] [www.intechopen.com](http://www.intechopen.com). IntechOpen. Available at: <https://www.intechopen.com/chapters/46805> [Accessed 29 Aug. 2021]
- [19] Tan A., Svrckova P., Cowan F., Chong W. and Mankad K., 2018. Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes. *European Journal of Paediatric Neurology*, 22(4), pp.690-717.
- [20] Towner D., Castro M., Eby-Wilkens E. and Gilbert W., 1999. Effect of Mode of Delivery in Nulliparous Women on Neonatal Intracranial Injury. *New England Journal of Medicine*, 341(23), pp.1709-1714.

**Contribuția autorilor:** conceptualizare: OGFP; designul cercetării: OGFP; validarea, metodologiei OGFP; culegerea datelor MOO, AAȘ, DC, analiza datelor și / sau interpretarea datelor: MOO, AAȘ, DC, CG, CO, OGFP; scriere-pregătirea textului inițial MOO, AAȘ, DC; revizuire și editare: MOO, OGFP.

**Surse de finanțare:** niciuna

**Conflicte de interese:** autorii nu au conflicte de interese relevante pentru acest articol

**Mulțumiri:** pacientului inclus în studiu și părinților acestora

**Abrevieri:**

APTT= timp de tromboplastină parțial activată  
 INR= raportul normalizat internațional  
 MTHFR= metilentetrahidrofolatreductază  
 PAI= inhibitorul activatorului de plasminogen  
 EPCR= receptorul endotelial celular al proteinei C