

11/237
2ej
173



Universidad Nacional Autónoma de México

División de Estudios Superiores
Facultad de Medicina
Hospital de Pediatría del C.M.N. del IM.S.S.

HEMORRAGIA INTRACRANEANA
EN NIÑOS HEMOFILICOS

PROF. TITULAR

TESIS DE POSTGRADO
para obtener el Título de
PEDIATRA
P r e s e n t a

HECTOR SOSA LORIA



México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1985



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	PAG.
1. INTRODUCCION	1
2. OBJETIVOS	2
3. MATERIAL Y METODOS	2
4. RESULTADOS	4
5. DISCUSION	7
6. CUADROS	15
7. EJEMPLOS FOTOGRAFICOS	18
8. CONCLUSIONES	20
9. BIBLIOGRAFIA	21

INTRODUCCION.

La hemofilia es una enfermedad transmitida por herencia recesiva ligada al cromosoma X, caracterizada por alteración de la hemostasia condicionada por la ausencia o disminución de la concentración plasmática de algunos de los factores de la coagulación: factor VIII en la hemofilia A o clásica, la forma más frecuente; factor IX en la hemofilia B o enfermedad de Christmas y factor XI en la hemofilia C (1,2,3,4,5,6,).

La hemorragia intracraneana (HIC) constituye una de las complicaciones más graves de la hemofilia. Antes de 1960 - la mortalidad en pacientes hemofílicos con HIC era superior al 70%(7,8,9) de los casos; posteriormente con la disponibilidad de concentrados más específicos de factores de la coagulación, se ha observado descenso considerable en la mortalidad por esta complicación (8,10,11,12), aunque no se ha reducido en la misma cuantía la proporción de secuelas neurológicas a consecuencia del episodio de sangrado (13,14).

En base a las consideraciones anteriores se juzgó pertinente evaluar las características clínicas y evolutivas de un grupo de niños hemofílicos con HIC, estudiados en el servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social.

OBJETIVOS.

La hemorragia intracraneana en los pacientes con hemofilia, es una complicación que produce una mortalidad elevada, situación que no conocemos con exactitud en nuestro medio, - por lo que nuestros objetivos fundamentales son:

1. Conocer su mortalidad; evaluar los recursos disponibles para su diagnóstico; evaluar la respuesta al tratamiento y conocer las secuelas neurológicas.

MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron y analizaron los expedientes clínicos de -- los pacientes menores de 16 años de edad con diagnóstico de hemofilia que presentaron HIC, atendidos en el servicio de - Hematología del Hospital de Pediatría del C.M.N. del I.M.S. S. de los años de 1970 a 1984. En todos los casos el diagnóstico de hemofilia se confirmó por medio de la dosifica--- ción del factor de la coagulación deficiente, el hallazgo de tiempo parcial de tromboplastina alargado (corregido para el factor deficiente) y los valores normales de los tiempos de protrombina y sangrado, así como la cuenta de plaquetas en - sangre periférica.

El material quedó constituido por 23 pacientes del sexo masculino que presentaron 33 episodios de HIC. La edad de -

los niños varió entre 2 meses y 16 años; ocho de los episodios se presentaron en niños con edad menor de 2 años, nueve episodios en niños entre 2 a 5 años, ocho de los episodios en niños de 6 a 12 años y los ocho episodios restantes en pacientes de 13 a 16 años. (cuadro 1). Veintiun niños presentaron hemofilia A, la mayor parte de tipo severo y los dos pacientes restantes, hemofilia B (cuadro 2).

RESULTADOS

Al valorar el número de episodios de HIC en los pacientes estudiados, se observó que 16 presentaron un episodio, cuatro niños dos episodios y los tres restantes tuvieron tres episodios cada uno. (cuadro 3). En 20 (60%) de los 33 episodios de HIC se obtuvo el antecedente de traumatismo craneano; en los 13 restantes la presentación del episodio fué espontáneo. El intervalo entre el inicio de la sintomatología clínica y el diagnóstico de HIC, varió entre pocas horas a 18 días; en 19 casos el diagnóstico se estableció en las primeras 72 horas de iniciada la sintomatología. En todos los casos en que se estableció tardíamente el diagnóstico, el retraso se debió a que los familiares buscaron la atención médica del paciente, al observar su deterioro progresivo.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en el grupo de pacientes estudiados fueron: cefalea, náuseas y vómitos; aproximadamente en la tercera parte de ellos se refirió somnolencia acentuada y una proporción semejante ingresó al hospital en estado de inconciencia, diez niños presentaron además crisis convulsivas (cuadro 4).

En 23 de los episodios de HIC el diagnóstico se estableció por medio de estudio de tomografía axial computada (TACC); en otros cuatro casos el diagnóstico se basó en el hallazgo -

de eritrocitos en el líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar y en dos pacientes más la radiografía de cráneo mostró trazo amplio de fractura en uno de ellos y separación de suturas en otro. En un caso se realizó estudio de arteriografía carotídea y en otros dos niños con antecedentes de traumatismo craneano ingresaron en graves condiciones al hospital, ocurriendo la muerte en estado de coma irreversible. Finalmente, en el paciente restante, el diagnóstico fué confirmado al realizar estudio de autopsia (cuadro 5).

En los niños en quienes se estableció el diagnóstico por estudio por TACC, se observó la siguiente localización de la zona de hemorragia: parenquimatosa en 11 episodios, subdural en 7, subaracnoidea en 3 epidural en 1 y subaracnoidea y epidural en otro paciente (cuadro 6).

Todos los pacientes recibieron tratamiento médico; en nueve casos se indicó tratamiento quirúrgico para drenar la colección hemática. En los niños con hemofilia A se indicó la administración de crioprecipitados en dosis de 40 a 50 -- U/kg, administradas cada 6 u 8 horas durante los primeros 3 días del internamiento; posteriormente se redujo progresivamente la frecuencia de administración de los crioprecipitados hasta un período promedio de 10 a 12 días. En siete de los 21 niños con hemofilia A, se detectó la presencia de in-

hibidor contra el factor VIII, en dos de ellos con valores superiores a 5 U Bethesda, la presencia de éstos inhibidores no dificultó el manejo médico de ninguno de los pacientes.

Los dos pacientes con deficiencia de factor IX, recibieron transfusiones de plasma fresco total en dosis de 10 a 15 ml/kg, cada 6 horas, durante los primeros 5 días, luego cada 12 horas durante 3 días y finalmente cada 24 horas, por un período total de 12 días. En 24 de los 33 episodios de sangrado se indicó además dexametasona en dosis de 0.2 a 0.4 mg/kg, por vía intravenosa cada 6 horas, durante 72 horas y luego se redujo progresivamente; nueve pacientes recibieron así mismo difenilhidantoinato y cinco tratamiento con diuréticos.

Tres pacientes con hemofilia A fallecieron, dos de ellos pocas horas después de llegar al hospital; ambos habían sufrido traumatismo craneano importante e ingresaron en condiciones graves con evolución rápida del estado de coma. El tercer niño con HIC grave no presentó antecedente de traumatismo craneano e ingresó también en estado grave, falleciendo a las pocas horas de su admisión al servicio; éste último paciente estuvo durante 20 horas en otro hospital antes de su traslado a nuestro servicio, en este paciente el diagnóstico de HIC se confirmó por estudio de autopsia.

De los 20 pacientes que viven, 13 no presentan ninguna secuela del episodio de sangrado; en cambio los siete pacientes restantes presentan una o más de las siguientes complicaciones: crisis convulsivas (dos casos), afasia (un caso), hemiparesia, dislalia, vejiga neurogénica y hemianopsia homónima (un caso de cada complicación) un paciente presentó además estenosis subglótica a consecuencia de intubación endotraqueal prolongada por haber requerido asistencia ventilatoria. Hasta el momento que se efectuó la revisión de los expedientes, las secuelas estaban presentes (cuadro 7).

DISCUSION.

La HIC continua siendo una de las principales causas de muerte en el paciente con hemofilia (8,12,15,16,17); en algunas series se ha estimado una frecuencia de presentación de esta complicación entre 2.2 a 7.8% de los casos de hemofilia (8,13,15,18).

La mayor parte de las series publicadas de pacientes con hemofilia y HIC incluyen población adulta (8,12). En cambio ha sido frecuente la publicación de casos pediátricos aislados (10,19,20,21). De acuerdo a éstos informes, llamó la atención en la serie estudiada que 8 episodios de sangrado ocurrieron en niños menores de 2 años, siendo el paciente más pequeño de dos meses de edad.

Es evidente de los resultados de este estudio que existen mayores posibilidades de presentación de esta complicación -- grave en niños con hemofilia A o B de tipo severo, es decir -- con niveles más bajos del factor de la coagulación afectado; de hecho en 16 de los 23 pacientes estudiados, los niveles -- del factor de la coagulación deficiente fueron menores de 5% del valor normal.

Al igual que lo informado por otros autores, la mayor parte de los episodios de sangrado (60%) se relacionó con el antecedente de traumatismo craneano de intensidad variable; en otras series se han informado frecuencias de 45% (9), 53% (12) 60% (13). Los casos restantes fueron clasificados dentro -- del grupo de sangrado espontáneo (15,22), sin embargo, en estos casos debe considerarse la posibilidad de lesión cerebrovascular congénita o adquirida subyacente o en casos raros en la edad pediátrica, una formación neoplásica, aunque en la mayoría de los casos no se encuentra ninguna lesión (16).

Las manifestaciones clínicas que presentan los niños hemofílicos con HIC son semejantes a las observadas en los pacientes no hemofílicos (23,24,25,26), e incluyen principalmente -- cefaleas, vómitos, alteraciones del estado de la conciencia y en casos graves signos meníngeos y crisis convulsivas (8,12). Lo anterior ha llevado a la recomendación de considerar la p2

sibilidad diagnóstica de HIC en un niño hemofílico que refiere cefalea por un período mayor de 12 horas (27).

A pesar de lo anterior, en 14 de los 33 episodios de sangrado estudiados, el diagnóstico se estableció después de 72 horas de iniciadas las manifestaciones clínicas y esto se debió fundamentalmente al retraso en solicitar una pronta atención médica. Por otro lado, en algunos pacientes con antecedente de traumatismo craneanos, se han observado períodos libres de síntomas de duración variable, especialmente en los casos de desarrollo de hematoma subdural, aunque también en las otras formas de HIC como las variedades subaracnoidea intraventricular y parenquimatosa (12):

Lo anterior marca una diferencia clínica importante entre los cuadros de HIC que se observan en los pacientes hemofílicos y no hemofílicos. En estos últimos pacientes, con excepción de los casos de hematomas subdurales agudos y crónicos, se observan con mayor frecuencia manifestaciones clínicas de HIC en las primeras 24 horas de ocurrido un traumatismo craneano. En cambio en los períodos de latencia largos entre el traumatismo craneano y la aparición de las primeras manifestaciones clínicas en los pacientes hemofílicos con HIC parenquimatosa o subaracnoidea, enfatizan la naturaleza indolente del sangrado en algunos casos; de acuerdo con

Almaani y Awidi (15), este sangrado de tipo insidioso es probablemente de origen capilar o venoso.

Lo comentado anteriormente lleva a enfatizar la necesidad de someter a vigilancia estrecha, de preferencia en condiciones de internamiento hospitalario, a todo niño hemofílico con el antecedente de un traumatismo craneano, aunque este haya sido calificado como de grado leve.

Todos los pacientes hemofílicos en quienes se estableció el diagnóstico por medio del examen de TACC fueron estudiados en el servicio después del año de 1978, en que se contó con este recurso diagnóstico. Al momento actual, la TACC -- constituye el método diagnóstico de elección ya que reúne -- las siguientes características distintivas: Es un método no invasivo, que se lleva a cabo sin preparación previa del paciente y que permite la determinación precisa de la localización y extensión de la zona del sangrado intracraneano. Además permite un seguimiento más adecuado de los pacientes, -- tanto de aquellos que reciben exclusivamente tratamiento médico como aquellos sometidos a intervención quirúrgica (8,18, 19,20,28,29,30,31).

El estudio del líquido cefalorraquídeo obtenido a través de punción lumbar, permitió confirmar el diagnóstico en cuatro pacientes de esta serie. Sin embargo debe recordarse --

que su utilidad es mas bien limitada ya que solo brinda apoyo diagnóstico en niños con hemorragia intraventricular o subaracnoidea. Por otro lado, este procedimiento requiere de la administración del factor de la coagulación deficiente antes de efectuar la punción, encontrandose además contraindicado en los pacientes en quienes se sospecha hipertensión endocraneana (17).

Las radiografías de cráneo pueden ser útiles en los pacientes con antecedentes de traumatismo; la presencia de una fractura, incluso en ausencia de manifestaciones neurológicas debe constituir una indicación para llevar a cabo la terapia de reposición del factor de la coagulación deficiente (17). En cambio, el electroencefalograma no es un examen de utilidad en los pacientes hemofílicos con sospecha clínica de HIC (32).

Hasta antes de la introducción del estudio de TACC, se utilizó la angiografía cerebral para localizar y determinar la extensión de la zona de sangrado. Sin embargo, su uso al momento actual es mas bien limitado ya que se trata de un procedimiento invasivo no exento de complicaciones indeseables en un paciente con tendencia al sangrado (8,33).

Por otro lado, al igual que lo observado en otras series (16), la localización más frecuente del sangrado en los pa--

cientes estudiados fué en parenquima cerebral, seguida por la hemorragia subdural y subaracnoidea. En niños no hemofílicos con HIC se ha observado con frecuencia decreciente las siguientes localizaciones: parenquimatosa, subaracnoidea, -- epidural y subdural (24).

Todos los pacientes hemofílicos con HIC deben ser manejados médicamente através de la reposición continua de los factores de la coagulación deficientes, durante los primeros -- tres a cinco días de establecido el diagnóstico; posterior-- mente se continúa el tratamiento por un período adicional de siete a nueve días vigilando la evolución de las manifesta-- ciones clínicas neurológicas de cada paciente. En esta se-- rie solo en nueve de los 23 casos se requirió de interven-- ción quirúrgica para drenar la colección sanguínea intracra-- neana. Las indicaciones de la intervención quirúrgica en -- los niños hemofílicos son semejantes a las consideradas en -- el caso de pacientes no hemofílicos con HIC (7,22,26). Una de las complicaciones más graves que puede sufrir un paciente hemofílico la constituye la aparición de un inhibidor que -- destruye la actividad del factor coagulante del factor que -- se transfunde. Se ha informado que esta complicación se pue-- de presentar en un porcentaje que varía del 1 al 21% de las poblaciones estudiadas (34), se ha observado que aproxima--

mente el 15% de los pacientes con hemofilia A y del 2 al 3% de los de hemofilia B, con deficiencia severa, producen inhibidor independientemente de la edad del paciente, el número de transfusiones recibidas así como del producto sanguíneo administrado: plasma, crioprecipitado o concentrado liofilizado (35,36,37), por su presentación en varios miembros de la misma familia se piensa que su aparición puede tener una base genética (34); una vez presente ya no desaparece, si el paciente no es transfundido en varias semanas el título desciende hasta niveles no detectables, pero una vez iniciada la terapia substitutiva observaremos la respuesta anamnéstica 5 a 10 días después, si se eleva el título del inhibidor se considera como de alto riesgo, si la elevación es mínima o se mantiene estable el título, entonces se considerará como de bajo riesgo (37).

De acuerdo a estas observaciones en nuestra serie de pacientes, fué elevada la presencia de inhibidor en 7 pacientes (30.4%), aún cuando en 2 el título fué superior a 5 unidades Bethesda, todos se comportaron como de bajo riesgo o - probablemente porque fueron tratados con más energía en relación al suministro de la terapia substitutiva.

En los tres pacientes que fallecieron en la serie estudiada, no fué posible instalar un tratamiento adecuado debi-

do a las graves condiciones en que ingresaron al hospital, - falleciendo a las pocas horas.

Siete de los pacientes estudiados presentaron secuelas - neurológicas de gravedad variable, que representan un 30.4% en esta serie. Es posible que nuestra incidencia de secuelas estuviera relacionada con el desconocimiento de esta complicación y de su tratamiento oportuno; en algunos pacientes se encontró criterios diferentes de manejo, incluso a dos pacientes se les dió de alta sin sospechar ésta complicación, reingresando ambos pocas horas despues con signología neurológica más evidente. Esta conducta se ha eliminado en los últimos años, con lo que esperamos que disminuya el porcentaje de secuelas.

CUADRO 1

EDAD DE PRESENTACION DE LAS MEMORRIAS

	No. DE PACIENTES
0 < 2 AÑOS	8
2 A 5 AÑOS	9
6 A 12 AÑOS	8
13 A 16 AÑOS	8

CUADRO 2

TIPO DE NEMOFILIA

SEVERIDAD	PACIENTES FACTOR VIII	PACIENTES FACTOR IX
0 A < 5 %	15	1
5 A < 20%	5	1
20 A < 50%	1	

Ref. (38)

CUADRO 3

**NUMERO DE EPISODIOS DE MEMORRAGIA EN
LOS PACIENTES**

	PACIENTES
UN EPISODIO	16
DOS EPISODIOS	4
TRES EPISODIOS	3
TOTAL DE EPISODIOS	33

CUADRO 4**SINTOMATOLOGIA EN 33 EPISODIOS DE
HEMORRAGIA INTRACRANEAL**

	PACIENTES
CEFALEA	29
NAUSEAS	29
VOMITOS	29
SOMNOLENCIA	12
PERDIDA DE LA CONCIENCIA	12
FIEBRE	6
IRRITABILIDAD	5

**SIGNOLOGIA EN 33 EPISODIOS DE
HEMORRAGIA INTRACRANEAL**

	PACIENTES
CONVULSIONES	10
SIGNOS MENINGEOS	8
HIPERREFLEXIA	3
PARESIAS	3
PAPILEDEMA	2

CUADRO 5**METODOS DIAGNOSTICOS EMPLEADOS
EN 33 EPISODIOS HEMORRAGICOS**

<u>METODOS</u>	<u>DIAGNOSTICOS</u>
T.C.C.	23
P. LUMBAR	4
Rx CRANEO	2
ANGIOGRAFIA	1
AUTOPSIA	1
CLINICA	2

CUADRO 6**TIPOS DE HEMORRAGIAS ENCONTRADAS EN LA T.C.C.**

	PACIENTES
PARENQUIMATOSO	11
SUBDURAL	7
SUBARACNOIDEO	3
EPIDURAL	1
MIXTA EPIDURAL Y SUBARACNOIDEO	1

CUADRO 7

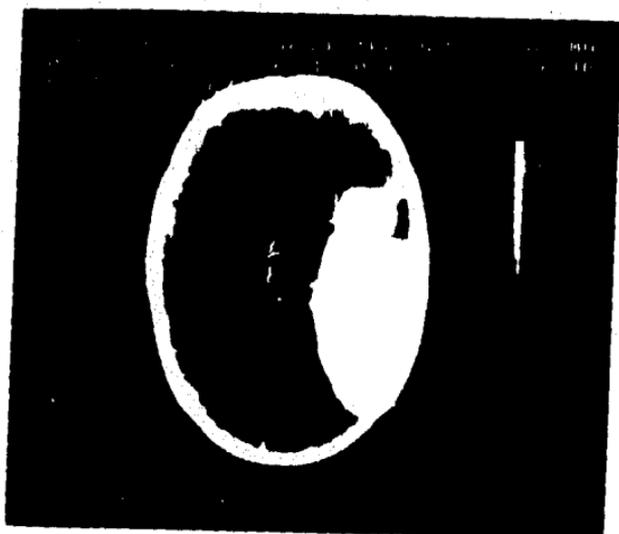
SECUELAS ENCONTRADAS EN LOS 23 PACIENTES ESTUDIADOS

	PACIENTES
NINGUNA	13
CRISIS CONVULSIVAS	2
AFASIA	1
HEMIPARESIA	1
DISLALIA	1
VEJIGA NEUROGENICA	1
HEMIANOPSIA HOMONIMA	1

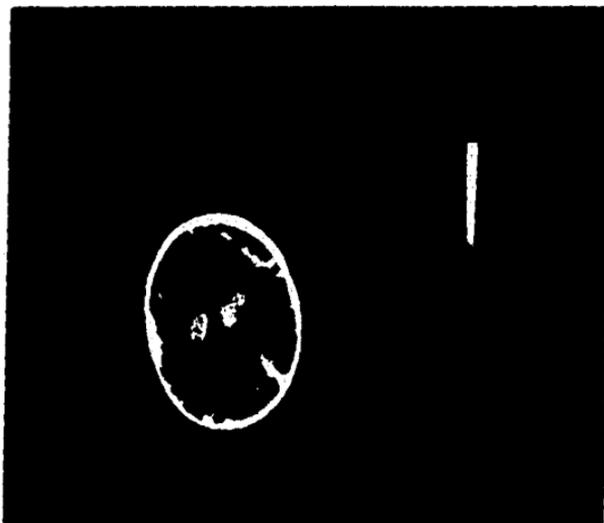
CUADRO 8

TOTAL DE PACIENTES ESTUDIADOS

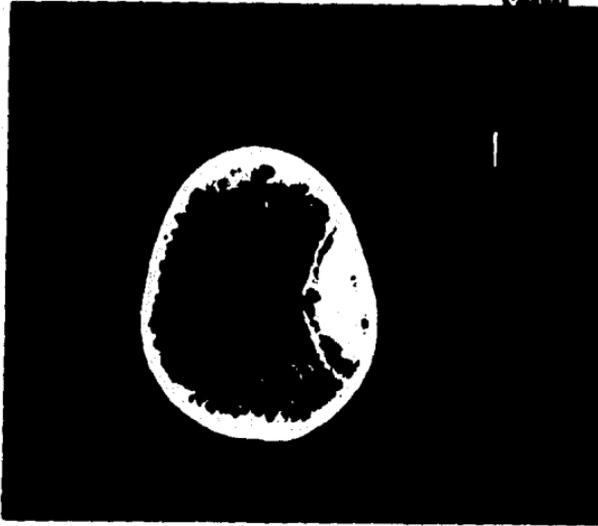
VIVOS	20
MUERTOS	3



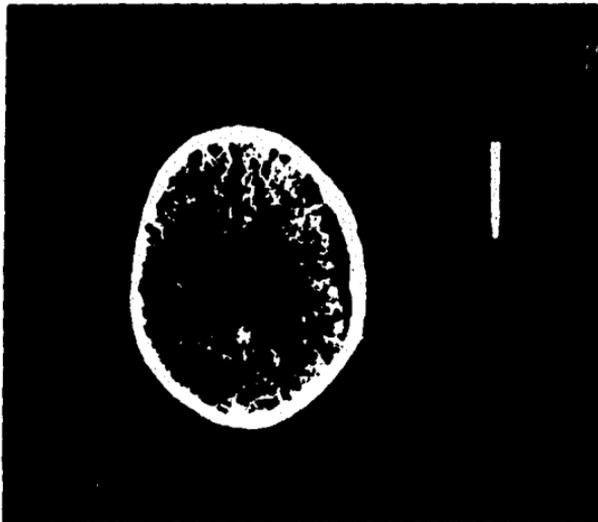
TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA SIMPLE.
HEMATOMA PARENQUIMATOSO FRONTOPARIETAL IZQUIERDO
TRATADO MEDICAMENTE.



CONTROL TOMOGRAFICO SESENTA DIAS DESPUES QUE
QUE MUESTRA RESOLUCION DEL HEMATOMA Y ATROFIA
CEREBRAL.



TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA SIMPLE.
HEMATOMA EPIDURAL FRONTOBARIETAL IZQUIERDO
QUE FUE INTERVENIDO QUIRURGICAMENTE.



CONTROL TOMOGRAFICO TREINTA DIAS DESPUES QUE
MUESTRA RESOLUCION DEL HEMATOMA.

CONCLUSIONES.

- 1.- La hemorragia intracraneana todavía es una de las complicaciones más graves que sufre el hemofílico.
- 2.- El paciente hemofílico con o sin antecedente de traumatismo craneo encefálico, que presente cefalea por más de 12 horas de duración, debe hospitalizarse y recibir tratamiento substitutivo del factor deficiente de la coagulación.
- 3.- El tratamiento integral debe incluir, además de la reposición del factor deficiente tratamiento del edema cerebral con dexametasona, un diurético del tipo del furosemide y un anticonvulsivante.
- 4.- El estudio de elección es la tomografía axial computada.
- 5.- Se debe solicitar inmediatamente la valoración y vigilancia del servicio de Neurocirugía, ya que en caso de deterioro neurológico rápidamente progresivo se pueda decidir oportunamente la intervención quirúrgica.
- 6.- En los lugares donde no se disponga de la tomografía axial computada, el estudio recomendable es la arteriografía cerebral utilizando principalmente vasos sanguíneos braquiales o femorales, previa administración del factor carente.
- 7.- Con el tratamiento oportuno y enérgico, se espera que la incidencia de secuelas disminuya.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Thompson J: Genética Médica. Segunda Ed México, Salvat 1975; 68-72.
- 2.- Bello A: Hematología básica. Ed Med Hospital Infantil México 1983; 214-20.
- 3.- Alvarez M, Martínez S, Medina M, Nevada M, Muñoz M: Características genéticas de la hemofilia en familias que acuden al Hospital de especialidades #25 del IMSS Monterrey NL - México, Rev Med IMSS 1983; 21: 468-71.
- 4.- Cecil-Loeb: Tratado de Medicina interna. Novena Ed México - Interamericana 1977; 1856-59.
- 5.- Nelson W, Vaughan V, McKay R: Tratado de Pediatría, Séptima - Ed México Salvat 1980; 1205-7.
- 6.- Dorantes M: Diagnóstico de los Problemas Hematológicos en Pediatría. Ed Asociación de Médicos del Hospital Inf México 1970;
- 7.- Olsen E: Intracranial Surgery in Hemophiliacs. Arch Neurol 1969; 21: 401-12.
- 8.- Federici A, Mannuci P, Minetti D, Sina C, Villani R, Zavanone M: Intracranial Bleeding in Hemophilia. J Neurosurg SCI - - 1983; 27: 31-5.
- 9.- Silverstein A: Intracranial Bleeding in Hemophilia. Arch -- Neurol 1960; 3: 141-57.
- 10.- Seeler R, Imana R: Intracranial Haemorrhage in patients -- with Hemophilia. J Neurosurg 1973; 39: 181-92.
- 11.- Biggs R: Haemophilia Treatment in the United Kingdom from

- 1969 to 1974. Brit J Haematol 1977;35:487-504.
- 12.- Eyster M, Gill F, Blatt P, Hilgartner M, Ballard J, Kinney T: The Hemophilia study Group: Central nervous system bleeding in Haemophiliacs. Blood 1978;51:1179-88.
 - 13.- Van Trotsenburg L: Neurological Complications of Haemophilia: Brinkhous K.M., Hemker H.C. (Eds): Handbook of Haemophilia. Excerpta Med, New York 1975:389-404.
 - 14.- Gendelman S: Hemophilia and Nervous System. The Mount Sinai J Med 1977;44:402-8.
 - 15.- Almani W, Avidi A: Spontaneous Intracranial Bleeding in Hemorrhagic Diathesis. Surgical Neurology 1982;17:137-40.
 - 16.- Larsson S, Wiechel B: Deaths in Swedish Hemophiliacs, 1957-1980. Acta Med Scand 1983;214:199-206.
 - 17.- Gilchrist G, Piepgrae B: Complicaciones Neurológicas en la hemofilia, en Hilgartner MW: Hemofilia en el niño. Edic. -- Editorial Pediátrica Barcelona. 1978:81-91.
 - 18.- Butser J, Cancilla P, Cornell S: Computerized Axial Tomography of Intracerebral Hematoma. Arch-Neurol 1976;33:206-14.
 - 19.- Kinney T, Zimmerman R, Ruthler R, Gill F: Computerized Tomography in the Management of Intracranial Bleeding in Hemophilia. J Pediatr 1977;91:31-5.
 - 20.- Singer H: Computerized Tomography in the Diagnosis of Intracranial Bleeding. J Pediatr 1978;92:341.
 - 21.- Penner J, Kelly P: Head Injury in Hemophiliacs. JAMA 1977;--237:641.
 - 22.- Brambilla G, Rodriguez R, Sangiovanni G, Rainoldi F, Locatelli

- D: Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: Medical or Surgical Treatment. *J Neurosurg SCI* 1983;27:95-101.
- 23.- Masley J: Infantile Subdural Hematomas. *Pediatric Clinics of North America* 1975;22:433-42.
- 24.- Lagos J, Siekert R: Intracranial Hemorrhage in Infancy and Childhood. *Clinical Pediatrics* 1969;8:90-97.
- 25.- Oatey P, Dinning T, Simpson D: Extradural Haematoma in Children. *Med J Aust* 1983;2:176-80.
- 26.- Mc Dermott M, Ross Fleming J, Graham R, Tucker W: Spontaneous Arterial Subdural Hematoma. *Neurosurgery* 1984;14:13-8.
- 27.- Selker R, Grush O: Hemophilia and Intracranial Surgery. --- *Southern Medical J* 1971;64:222-5.
- 28.- Harwood-Nash D, Breckbill D: Computed tomography in Children: A new Diagnostic Technique. *J Pediatr* 1976;89:343-57.
- 29.- Dolinskas C, Bilaniuk L, Zimmerman R, Kuhl D: Computed tomography of intracerebral hematoma. I. Transmission CT Observations on Hematoma Resolution. *Am J Roentgenol* 1977;129:681-88.
- 30.- Dolinskas C, Bilaniuk L, Zimmerman R, Kuhl D: Computed tomography of intracerebral Hematoma S.II. Radionuclide and - Transmission CT Studies of the Perihematoma Region. *A J Roentgenol* 1977;129:689-92.
- 31.- Messina A, Chernik N: Computed Tomography: The resolving Intracerebral Hemorrhage. *Radiology* 1975;118:609-13.
- 32.- Forbes C, Renfrew S: Electroencephalography in Haemophilia and Christmas Disease. *Haemostasis* 1975;4:36-39.

- 33.- Hensley M, y col: Intracerebral Hemorrhage in Hemophilia. JADA 1984;83:750-1.
- 34.- Trauss H, Acquired Circulating anticoagulante in Hemophilia A. New Eng J Med 1969;281:866-873.
- 35.- Ciavarella D, Counts R: Clinical aspects of Hemophilia -- and Von Willebrands Disease. Am J Med technol 1983;49: - 850-54.
- 36.- Ratnoff O: Some complications of the therapy of classic - Hemophilia. J Lab Clin Med 1984;103:653-59.
- 37.- Aledort L: Current Concepts in diagnosis and management - of hemophilia. Hosp Pract 1982;17:177-92.
- 38.- Krieger J, Hilgartner, Redo F: Surgery in Patients with congenital disorders of blood coagulation. Ann Surg 1977; 185:290.