

Estudio del sistema nervioso central en pacientes con anemia drepanocítica

Study of the central nervous system in patients with drepanocytic anemia

Dr. Edgardo Espinosa Martínez ^I; Dra. Beatriz de la Uz Ruesga ^{II}; Dr. Juan A. Ley Pozo ^{III}; Dr. Armando Gómez Taguada ^{IV}; Dr. Juan F. Batista Cuéllar ^V

^I Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad Habana. Cuba.

^{II} Hospital Saturnino Lora. Santiago de Cuba. Ciudad Habana. Cuba.

^{III} Instituto de Angiología y Cirugía Vascular. Ciudad Habana. Cuba.

^{IV} Hospital General Docente "Enrique Cabrera". Ciudad de La Habana. Cuba.

^V Clínica del MININT. Ciudad Habana. Cuba.

RESUMEN

Se estudiaron 35 pacientes adultos con anemia drepanocítica. Se establecieron 2 grupos: grupo 1: 24 enfermos sin antecedentes de crisis del sistema nervioso central (15 hombres; 9 mujeres) y grupo 2: 11 casos con antecedentes de crisis (6 hombres; 5 mujeres). El promedio de edad fue de 31 años en el sexo masculino y de 29 años en el femenino. Todos los enfermos estaban en condiciones basales. El tiempo transcurrido entre la crisis y el estudio fue de 4,7 años. No hubo diferencia significativa en las cifras de hemoglobina y los reticulocitos entre ambos grupos. Se encontró aumento significativo de la velocidad sanguínea cerebral en todos los pacientes del grupo 1 y del grupo 2 ($p < 0,05$ y $p < 0,001$, respectivamente). En 13 pacientes del grupo 1 (54,1 %) el flujo sanguíneo cerebral presentó modificación, mientras que en todos los pacientes del grupo 2 se encontró alterado. En 13 casos del grupo 1 (76,4 %) el electroencefalograma fue normal y en el 87,5 % de los enfermos del grupo 2 estaba alterado. En 4 pacientes del grupo 1 (23,5 %) la actividad eléctrica cerebral presentó alguna modificación. En 19 individuos del grupo 1 (95 %) la tomografía axial computarizada fue normal y en 3 casos del grupo 2 (37,5 %) se observó alguna alteración.

Palabras clave: crisis del SNC, anemia drepanocítica, velocidad sanguínea cerebral, flujo sanguíneo cerebral, tomografía de emisión monofotónica cerebral, electroencefalograma.

ABSTRACT

35 adult patients with drepanocytic anemia were studied. They were divided into 2 groups: group 1 was composed of 24 patients without history of central nervous system crisis (15 males and 9 females), whereas group 2 included 11 cases with crisis history (6 males and 5 females). Average age was 31 years old for males and 29 for females. All the patients were under basal conditions. The time elapsed between the crisis and the study was 4.7 years. No significant differences were observed between the hemoglobin figures and the reticulocytes of both groups. A marked increase of the brain blood velocity was found in all the patients from group 1 and group 2 ($p < 0.05$ y $p < 0.001$, respectively). In 13 patients from group 1 (54.1 %) the brain blood flow presented modifications, whereas it was altered in all patients from group 2. In 13 cases from group 1 (76.4 %) the electroencephalogram was normal, but it was altered in 87.5 % of the patients from group 2. In 4 patients from group 1 (23.5 %), the brain electrical activity showed some modification. Computerized axial tomography was normal in 19 patients from group 1. Some alteration was detected in 3 cases from group 2 (37.5 %).

Key words: CNS crisis, drepanocytic anemia, brain blood velocity, brain blood flow, single photon emission computed brain tomography, electroencephalogram.

INTRODUCCIÓN

La anemia drepanocítica (AD) es la hemoglobina estructural más común en el mundo. Se trata de una anemia hemolítica, de carácter hereditario, cuya evolución crónica es interrumpida por la aparición de episodios agudos denominados crisis. Las crisis vasooclusivas (CVO) son las más frecuentes y pueden ocurrir en cualquier órgano o tejido.¹ La crisis del sistema nervioso central (SNC) es una complicación grave de la AD y se presenta entre el 5 y 17 % de los casos.^{1,2} La patogenia de la crisis del SNC no está clara, aproximadamente el 75 % es vasooclusiva y es más usual en los niños, mientras que las hemorrágicas ocurren en el 25 % y son más habituales en los adultos.²⁻⁴

Con el uso de la arteriografía cerebral (AC) se han comprobado lesiones obstructivas y estenóticas de las arterias cerebrales, sin embargo, el carácter invasivo de este método y las posibles complicaciones que se presentan limitan su amplio empleo y su utilización como prueba de pesquisaje.⁵

Recientemente se ha demostrado que el estudio de la velocidad sanguínea cerebral (VSC) y el flujo sanguíneo cerebral (FSC) permiten un conocimiento más completo de las alteraciones cerebrovasculares.^{6,7} El ultrasonido doppler transcraneal (UDT) mide la VSC, la cual se modifica de manera inversamente proporcional al diámetro de las arterias.⁸ Es un método no invasivo y exento de complicaciones. La tomografía axial con radionúclidos puede estudiar el FSC y algunos autores consideran que es superior a la resonancia magnética nuclear (RMN).⁹

La investigación de la actividad eléctrica del cerebro mediante el electroencefalograma (EEG) proporciona datos de interés sobre la función cerebral y contribuye a una evaluación más integral del SNC. Los resultados del EEG sólo tienen sentido en relación con los hallazgos clínicos o con los resultados de otros medios de diagnóstico. Las alteraciones vásculo-cerebrales pueden modificar el

EEG, pero estas modificaciones no son específicas de la etiología que la determinan.¹⁰

La VSC, el FSC y el EEG se encuentran alterados en pacientes con AD.^{1-4,8} Las alteraciones cerebrovasculares en esta hemoglobinopatía se van instalando lenta y progresivamente mucho antes de que aparezcan los síntomas neurológicos y la lesión vasooclusiva.^{1,3}

En este trabajo nos proponemos investigar estas variables en pacientes asintomáticos, lo cual pudiera ayudar a definir cuáles enfermos tienen alto riesgo de desarrollar una crisis del SNC.

MÉTODOS

Se estudiaron 36 pacientes adultos con AD. Se establecieron 2 grupos: grupo 1, enfermos escogidos al azar sin antecedentes de crisis del SNC (n=24); grupo 2, pacientes que presentaron crisis del SNC en los 10 años previos al estudio (n=11). Todos los casos se encontraban en condiciones basales al momento de realizar el trabajo.

Los criterios para el diagnóstico de crisis del SNC fueron: signos neurológicos de más de 1 hora de evolución, acompañados o no de convulsiones y en ausencia de infección, traumatismos o enfermedad degenerativa. Fueron excluidos de esta casuística los enfermos con evidencias de insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, trastornos endocrino metabólicos, hepatopatía grave e ingestión de medicamentos tales como: vasodilatadores cerebrales, diuréticos, broncodilatadores y psicofármacos.

A todos los pacientes se le realizaron las siguientes investigaciones: hemoglobina, reticulocitos y tomografía de emisión monofotónica cerebral (SPECT) con hexametilpropilamina-oxima (HMPAO) marcado con Tecnecio^{99m} (Tc^{99m}).

A 20 pacientes del grupo 1 y a 7 del grupo 2 se le realizó UDT. Por vía transtemporal y a una profundidad de 30-60cm se midió la velocidad sanguínea (cm/seg) de las arterias cerebrales anteriores, media y posterior de ambos hemisferios.

A 17 enfermos del grupo 1 y a 8 del grupo 2 se les realizó EEG. En todos los casos se emplearon maniobras de fotoestimulación, hiperventilación y ojos abiertos.

En 20 enfermos del grupo 1 y en 8 casos del grupo 2 se practicó la TAC.

El tiempo que transcurrió entre la realización del UDT, el SPECT el EEG y la TAC fue menor de 72 horas.

Como grupo control para la VSC y los resultados del SPECT se escogieron 20 sujetos voluntarios aparentemente sanos, cuyas edades y sexos fueron similares a la de los pacientes estudiados.

La t de Student fue el método estadístico que se aplicó en el análisis de los resultados.

RESULTADOS

De los 35 pacientes estudiados, 14 (40 %) eran del sexo femenino y 21 (60 %) del masculino. El promedio de edad en las mujeres fue de 29 años (rango 16-49 años) y el de los hombres 31 años (rango 16-44 años). En el grupo 1 se incluyeron 24 casos, 15 hombres y 9 mujeres y en el grupo 2, 11 casos, 6 hombres y 5 mujeres. El tiempo promedio que transcurrió entre la crisis del SNC y la realización del estudio fue de 4,7 años (rango de 2 a 9 años).

El único dato positivo que se detectó en el examen físico del total de casos investigados fue una monoparesia braquial derecha ligera en un enfermo del grupo 2.

No se encontró diferencia significativa en las variables hematológicas (hemoglobina y reticulocitos) entre ambos grupos. La cifra de hemoglobina fue de $7,5 \pm 4,1$ g/dL y los reticulocitos $12,2 \pm 5$ %.

En la tabla 1 se muestra que no hubo diferencia significativa en los valores promedios de la VSC de las arterias cerebrales anteriores, medias y posteriores de ambos hemisferios medidos por UDT entre el grupo control y los encontrados por *Ringelstein* y colaboradores.¹¹

Tabla 1. Resultados de la velocidad sanguínea cerebral por ultrasonido transcraneal en grupo control y en una serie internacional

Arterias	Velocidad sanguínea cerebral (cm/seg)	
	Grupo control (n=20) X ± 1 DS	<i>Ringelstein</i> et al. * X ± 1 DS
Cerebral media	60 ± 15	58 ± 15
Cerebral anterior	50 ± 12	50 ± 11
Cerebral posterior	40 ± 10	39 ± 9,9

* Ultrasonido 1989;7:59-69.

En la tabla 2 se observa que hubo aumento significativo de los valores promedios de la VSC de las arterias cerebrales anteriores, medias y posteriores en los pacientes de los grupos 1 y 2 en relación con el grupo control. En los enfermos del grupo 1, la VSC no fue superior a 120 cm/seg, mientras que en los casos del grupo 2 los resultados de la VSC fueron mayores de 150 cm/seg en la arteria cerebral media.

Tabla 2. Resultados de la velocidad sanguínea cerebral por ultrasonido transcraneal en pacientes con anemia drepanocítica y un grupo control

Grupos	Velocidad sanguínea cerebral (cm/seg)		
	Arteria cerebral media X ± 1DS	Arteria cerebral anterior X ± 1DS	Arteria cerebral posterior X ± 1DS
Grupo Control n = 20	60 ± 15	50 ± 12	40 ± 10
Grupo 1 n = 20	89,91 ± 15,15*	69,5 ± 15,58*	65,41 ± 13,52
Grupo 2 n = 7	171,52 ± 16,56**	75,42 ± 12,51*	70,55 ± 14,54*

* $p < 0,05$.

** $p < 0,001$.

No se encontró diferencia significativa de la VSC de las arterias cerebrales anteriores, medias y posteriores entre los hemisferios cerebrales derecho e izquierdo.

En 13 pacientes del grupo 1 (54,2%), el FSC con SPECT mostró alguna modificación y en 11 (45,8%) fue normal, mientras que en todos los enfermos del grupo 2 el FSC se encontró alterado (tabla 3).

Tabla 3. Resultados del flujo sanguíneo cerebral con SPECT-HMPAO-Tc^{99m} en pacientes con anemia drepanocítica y un grupo control

Grupos	Casos positivos		Casos negativos	
	No.	%	No.	%
Grupo control n = 20	0	0	20	100
Grupo 1 n = 24	13	54,2	11	45,8
Grupo 2 n = 11	11	100	0	0

En la tabla 4 se muestra la distribución por regiones de los defectos del FSC con SPECT. Las regiones frontales y temporales fueron las zonas más afectadas en ambos grupos estudiados.

En el estudio del FSC con SPECT, HMPAO _ Tc^{99m} no se encontró ningún caso con hiperperfusión y no se produjeron reacciones secundarias a la administración del radionúclido.

Tabla 4. Distribución por regiones de los defectos del flujo sanguíneo cerebral con SPECT HMPAO-Tc^{99m} en pacientes con anemia drepanocítica

Regiones	Grupos*	
	Grupo 1	Grupo 2
Frontales	5	3
Temporales	4	4
Parietales	2	3
Parietotemporales	4	1
Frontoparietales	2	1

* Existen pacientes con más de un defecto.

EL EEG fue normal en 13 (76,4 %) casos del grupo 1 y sólo en 1 caso del grupo 2. Alteraciones del EEG se encontraron en 4 (23,5%) enfermos del grupo 1 y en 7 (87,5%) del grupo 2 (tabla 5).

Tabla 5. Resultados del electroencefalograma en pacientes con anemia drepanocítica

Grupos	Electroencefalograma			
	Normal		Anormal	
	No.	%	No.	%
Grupo 1 n = 17	13	76,4	4	23,5
Grupo 2 n = 8	1	12,5	7	87,5

En la tabla 6 se observan las principales alteraciones del EEG. Los trazados lentos focales y lentos generalizados fueron los más frecuentes y sólo se encontraron en los casos del grupo 2.

Tabla 6. Alteraciones del electroencefalograma encontradas en pacientes con anemia drepanocítica

Electroencefalograma	Grupo 1 n = 17	Grupo 2 n = 8
Irritativo focal	4	1
Lento focal	-	3
Lento generalizado	-	3

En la tabla 7 se muestran los hallazgos de la TAC. Sólo 1 caso del grupo 1 fue anormal y en el grupo 2 se observaron 3 pacientes con alteraciones tomográficas.

Tabla 7. Resultados de la tomografía axial computarizada en pacientes con anemia drepanocítica

Grupo	Normal		Anormal	
	No.	%	No.	%
Grupo 1 n = 20	19	95	1	5
Grupo 2 n = 8	5	62,5	2	37,5

DISCUSIÓN

La crisis más frecuente en la AD es de tipo obstructiva-vascular.¹² Puede presentarse no sólo en las arterias cerebrales de pequeño calibre, sino también en las de mayor calibre.

El estudio de la circulación cerebral ha contribuido al diagnóstico más exacto de la obstrucción vascular en la AD y ha proporcionado datos valiosos para comprender mejor la patogénesis de esta complicación. Se ha demostrado que cifras bajas de hemoglobina y hematocrito producen una elevación de la VSC.¹³ Algunos autores plantean que un aumento de la VSC puede dañar el endotelio vascular, provocar hiperplasia de la íntima y favorecer la oclusión arterial.⁸

La VSC se modifica de forma inversamente proporcional al diámetro de la arteria, por lo tanto, la estenosis arterial provoca aumento de la VSC. Los pacientes con AD sin crisis del SNC presentan valores de VSC en 40 % a los sujetos normales, esto ocasiona daño endotelial y proliferación de la íntima, que contribuyen a la estenosis arterial, lo que a su vez incrementa aún más la VSC, creándose por lo tanto una secuencia de hechos que favorecen la obstrucción vascular y la falciformación.¹⁴

Se conoce que las lesiones cerebro-vasculares en la AD progresan lentamente por meses o años antes de producir oclusión vascular.¹⁴

Existen trabajos en la literatura que correlacionan los resultados de la arteriografía cerebral con UDT y demuestran que los enfermos con AD y estenosis vascular severa tienen una VSC hasta 3 veces superior al valor normal.⁹

En este trabajo encontramos aumento significativo de la VSC sin exceder los 120 cm/seg en los 10 pacientes sin crisis del SNC a los cuales se les realizó UDT y un aumento muy significativo en los 5 casos con antecedentes de crisis del SNC (valores superiores a 150 cm/seg), Estos resultados coinciden con los criterios de otros investigadores que consideran que valores superiores a 150 cm/seg expresan alto riesgo de desarrollar crisis del SNC y le confieren importancia al UDT en el diagnóstico preventivo y positivo de esta complicación.^{9,13,14}

Se conoce que las alteraciones vasooclusivas modifican el FSC, provocan trastornos de la perfusión y pueden ocasionar infarto cerebral. El estudio del FSC proporciona datos de la integridad anatómica del cerebro y del estado funcional de la circulación cerebral. Utilizando distintos métodos con Xenon se ha demostrado que en la AD existe un trastorno del FSC aún en ausencia de síntomas y signos clínicos y con RMN normal.^{9,15}

En nuestro estudio se encontró que en 13 pacientes (54,1 %) sin antecedentes de crisis del SNC y en todos los casos con crisis del SNC había alteraciones del FSC. Estos hallazgos sugieren que en la AD existen modificaciones subclínicas del FSC y le confieren al SPECT, HMPAO-Tc⁹⁹ alto índice de confiabilidad diagnóstica. Resultados similares señalan otros autores que plantean que el estudio del FSC con SPECT, HMPAO-Tc⁹⁹ es útil en el diagnóstico precoz y positivo de la crisis del SNC en la AD.^{6,15}

Las arterias cerebrales que con más frecuencia se dañan en la AD son las carótidas internas y las cerebrales anteriores, medias y posteriores.^{9,10} Los resultados de nuestro trabajo coinciden con este criterio pues las regiones cerebrales más afectadas fueron las frontales, temporales y parieto-temporales.

Para que pueda detectarse una lesión cerebral con la TAC es necesario que el infarto esté bien establecido, por lo tanto, este método es útil en el diagnóstico positivo de la oclusión vascular después de varias horas de evolución y con un daño tisular secundario a la trombosis.¹⁶ Los datos de este trabajo coinciden con estos criterios pues sólo en un caso del grupo 1 y en 3 del grupo 2 se encontraron lesiones cerebrales con la TAC. Estos hallazgos sugieren que la TAC no tiene mucha utilidad en el diagnóstico precoz de la crisis del SNC en la AD.

Los trastornos de la circulación cerebral pueden producir modificaciones de la actividad eléctrica del cerebro y por lo tanto, alterar los resultados del EEG, sin embargo, los trazados del EEG pueden ser muy variados y no son específicos de la etiología que los determina.¹¹ Por otra parte, el EEG está condicionado por la velocidad, intensidad y lugar donde se produzca la obstrucción vascular. Si la lesión vascular es mínima y de comienzo reciente el EEG puede ser normal. Los resultados del EEG no tienen sentido si no se relacionan con el cuadro clínico o con los hallazgos de otros medios diagnósticos. Se ha señalado que en los pacientes con AD en condiciones basales es frecuente encontrar alteraciones del EEG que empeoran durante la crisis.¹⁷

En nuestro estudio se demostró que las alteraciones del EEG son más frecuentes y severas en los pacientes con crisis del SNC pues en el 85 % de los casos del grupo 2 el EEG fue anormal y el trazado más frecuente fue el lento focal y el lento generalizado. El 76,4 % de los casos sin crisis del SNC presentaron el EEG normal. En los pacientes del grupo 2 fueron más evidentes las alteraciones del FSC y de la VSC lo que sugiere la posible etiología obstructiva-vascular de los hallazgos del EEG.

Los regímenes terapéuticos de hipertransfusión para mantener niveles de hemoglobina S en valores inferiores al 20 % han demostrado ser útiles en el tratamiento de las crisis del SNC.¹⁸ Se plantea que contribuyen a disminuir las recaídas de las crisis, favorecen la reparación del daño vascular y se considera que también son beneficiosos en la prevención de esta complicación. No obstante, todavía no se ha determinado qué tiempo debe mantenerse esta modalidad terapéutica en los enfermos con crisis del SNC y sobre todo, qué pacientes pueden seleccionarse como de alto riesgo para desarrollar crisis del SNC.

Para ayudar a esclarecer estas interrogantes pudiéramos proponer la medición periódica de la VSC con UDT y de la actividad eléctrica mediante el EEG en los pacientes que no han presentado crisis del SNC. Cuando los valores de la VSC inicien un aumento progresivo y se aproximen a 140 cm/seg y aparezcan alteraciones del EEG, se debería realizar entonces SPECT, HMPAO-Tc⁹⁹ y si existe daño del FSC iniciar tratamiento de hipertransfusión. En los enfermos con crisis del SNC, la disminución de la VSC por debajo de 120 cm/seg, la mejoría del FSC y del EEG pudiera ser el momento de suspender la terapéutica.

Consideramos que aunque nuestro trabajo apoya todos estos criterios y sugiere la presencia de alteraciones cerebro-vasculares subclínicas, es necesario realizar un estudio prospectivo, ampliar algunos aspectos de la VSC (turbulencia, dirección de flujo) y realizar TAC de manera que nos permita establecer conclusiones definitivas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Parackevs F, Glader B. Wintrobe's Clinical Hematology. 11 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
2. National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute Division of Blood diseases and resources. The management of sickle cell disease. NIH publication. No. 02-2117. 4 ed. Jun 2002.
3. The Sickle Cell Information Center. Services NIH Guidelines. Management of sickle cell disease. Chapter 13. Stroke and central nervous system disease. Atlanta, Georgia USA. Updated November 5, 2002.
4. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA. and the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: Rates and risk factors. Blood 1998;91:288-94.
5. Seibert JJ, Miller SF, Kirby RS, Becton DL, James CA, Glasier CM, et al. Cerebrovascular disease in symptomatic and asymptomatic patients with sickle cell anemia: Screening with duplex transcranial doppler US-correlation with MR imaging and MR angiography. Radiology 1993;189:457-82.
6. Buchanan GR, DeBraun MR, Quinn CT, Steinberg MH. Sickle cell disease. Hematology. ASH 2004.
7. D'Asseler YM, Koole M, Lemahieu I, Achten E, Boon P, De Deyn PP. Recent and future evolutions in Neuro SPECT with particular emphasis on the synergistic use and fusion of imaging modalities. Acta Neurol Belg 1997;97:154-9.
8. Adams R, McKie V, Nichols F, Carl E, Zhang DL, McKie K, et al. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle-cell disease. N Engl J Med 1992;326:605-12.
9. Adams RJ, Ohene-Frempong K, Wanf W. Sickle cell and the brain. Hematology. ASH 2001:45.
10. Moser FG, Miller ST, Bello JA. The spectrum of brain MR abnormalities in sickle cell disease: a report from the cooperative study of sickle cell disease. Am J Neuroradiol 1996;17:965-72.

11. Prengler M, Pavlakis SG, Boyd S, Connelly A, Calammante F, Chong WK. Sickle cell disease and electroencephalogram hyperventilation. *Ann Neurol* 2006;59:214-5.
12. Ringelstein EB. Transcranial Doppler sonography. En: Poek K, Ringelstein EB, Hacke W. Berlin: Springer-Verlag; 1987. p. 3-28.
13. Mohr JP. Sickle cell anemia, stroke and transcranial doppler studies. *N Eng J Med* 1992;326:637-9.
14. Adams RJ, Nichols FT, Aaslid R, McKie VC, McKie K, Carl E, et al. Cerebral vessels stenosis in sickle cell disease: criteria for detection by transcranial doppler. *Amer J Pediatr Hematol Oncol* 1990;12:277-82.
15. Numaguchi Y, Haller JS, Humbert JR, Robinson AE, Lindstrom WW, Gruenauer LM. Cerebral blood flow mapping using stable Xenon-enhanced CT in sickle cell cerebrovascular disease. *Neuroradiology* 1990;32:289-95.
16. Adams RJ, Nichols FT, McKie V, McKie K, Milner P, Gammal TE. Cerebral infarction in sickle cell anemia: mechanism based on CT and MRI. *Neurology* 1988;38:1012-7.
17. Serjeant GR. Sickle cell disease. Oxford: Oxford University Press; 1995. p 233-46.
18. Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. *Brit Med J* 2003;327:1151-5.

Dr. Edgardo Espinosa Martínez. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado Postal 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 6438268, 6438695, Fax (537) 6442334. e-mail: ihidir@hemato.sld.cu

Sitio Web: www.sld.cu/sitios/ih