

El accidente vascular encefálico en niños con drepanocitosis

Stroke present in children presenting drepanocytemia

DraC. Eva Svarch

Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba.

RESUMEN

El accidente vascular encefálico (AVE) es una de las complicaciones más graves de la drepanocitosis. Se presenta, sobre todo, en la primera década de la vida, tiene tendencia a recurrir y puede dejar secuelas neurológicas y cognitivas permanentes. Su prevención y tratamiento óptimos no se han establecido con precisión, pero en el momento actual, los que más se utilizan con buenos resultados son las transfusiones de glóbulos rojos y la hidroxiurea. El ultrasonido *doppler* transcraneal (UDTC) es un método útil y no invasivo para predecir el AVE en un número grande de pacientes.

Palabras clave: drepanocitosis, accidente vascular encefálico, ultrasonido *doppler* transcraneal, hidroxiurea, pediatría.

ABSTRACT

Stroke is one of the more severe complications of drepanocytemia. It appears mainly in the first decade of life, with a trend to recurrence, and with cognitive and neurologic permanent. Its optimal prevention and treatment are not accurately established, but nowadays, the more used strategies with better results are the red-blood cell transfusions and the hydroxyurea. Transcranial Doppler ultrasound (TCUS) is an usefulness and safe method to predict stroke in many patients.

Key words: Drepanocytemia, stroke, transcranial Doppler ultrasound, hydroxyurea, pediatrics.

Las complicaciones neurológicas y sus secuelas en la drepanocitosis se conocen casi desde la primera descripción de la enfermedad en 1910.

La más frecuente es el AVE, que se define como la aparición de manifestaciones neurológicas de más de 24 horas de duración.

Se produce por la oclusión de la arteria cerebral media en su parte proximal, de la parte intracraneal distal de la arteria carótida interna y menos frecuentemente de la arterias cerebrales anterior y posterior. Estos vasos son relativamente grandes, con diámetros que se miden en milímetros y en los cuales la sangre oxigenada fluye a una velocidad de centímetros por segundo. La oclusión de estas arterias se produce porque existe un aumento del flujo sanguíneo debido a la anemia crónica y una hiperplasia proliferativa de la íntima relacionada con un aumento de la adhesión de los glóbulos rojos (GR), leucocitos y plaquetas a las células endoteliales (CE) activadas. La oclusión se debe a que los GR con hemoglobina (Hb) SS son atrapados en los vasos dañados y obstruyen el flujo porque se rompe la delicada relación entre la oxigenación y perfusión por un lado, y la inflamación y la oclusión por el otro. Este proceso se complica por la presencia de Hb libre en el plasma proveniente de los GR destruidos que capta óxido nítrico, cuya disminución produce vasoconstricción,¹ y por la injuria de repercusión.² También participa en la oclusión vascular un estado procoagulante que se evidencia por marcadores de la coagulación y de la fibrinólisis que incluyen el complejo trombina-antitrombina III, el fragmento de activación de la protrombina, el dímero D y el complejo plasmina-antiplasmina, que están aumentados en el estado basal y aumentan aún más durante las crisis vasooclusivas. Las proteínas S y C pueden estar disminuidas y niveles bajos se asocian con la ocurrencia de AVE. Hay evidencias de activación plaquetaria y expresión anormal del factor tisular en las CE circulantes y monocitos. El GR mismo es procoagulante porque expresa fosfatidilserina en su superficie, que es un cofactor esencial en la activación de la protrombina. Todas estas alteraciones se han descrito en detalle recientemente.²

Otras causas de AVE son la embolización grasa después de un infarto de la médula ósea, la trombosis de los senos venosos y la hemorragia, pero esta ocurre sobre todo en el adulto.

La frecuencia del AVE en hermanos es mayor de lo que cabría esperar por el azar y plantea la posibilidad de una predisposición genética. Es posible que los genes implicados sean los que intervienen en la adhesión del GR a las CE, la inflamación y la trombosis. Recientemente se ha publicado un resumen sobre estas alteraciones genéticas.² Aparentemente, la coexistencia de α talasemia y drepanocitosis disminuye la incidencia de AVE, debido a que se asocia con una menor hemólisis y por lo tanto, con cifras mayores de Hb.³

Las manifestaciones que predisponen al AVE son los ataques isquémicos transitorios, el síndrome torácico agudo (STA) en las 2 semanas previas, la

frecuencia de STA, la anemia severa y el aumento de la tensión arterial sistémica.³ En algunos estudios se ha identificado a la leucocitosis como un factor de riesgo.⁴ Es posible también que pacientes con hipoxemia nocturna de menos de 96 % de saturación de oxígeno en la sangre, tengan un mayor riesgo de padecer AVE.⁵

La incidencia de AVE es de alrededor del 11 % en los niños con anemia drepanocítica (AD) en la primera década de la vida, sobre todo entre los 2 y 5 años de edad debido a que en este período, la velocidad del flujo sanguíneo en las arterias cerebrales es mayor.³ En la hemoglobinopatía SC la incidencia de AVE es menor, aproximadamente del 4 %.⁶

El cuadro clínico es variable; cualquier manifestación neurológica puede ocurrir, pero las más frecuentes son la hemiplejía o hemiparesia con o sin afasia, las convulsiones generalizadas o focales, y el estupor o coma. Las recurrencias son muy frecuentes, de alrededor del 70 %, en los 2-3 años posteriores al primer evento en los pacientes que no reciben tratamiento profiláctico,⁷ y se presentan sobre todo cuando coexisten con alguna complicación aguda⁸ o cuando en la arteriografía se encuentran pequeñas arterias reunidas en una fina red vascular que se ha comparado con una bocanada de humo (síndrome de moya-moya).⁹ Aunque raramente es fatal, en cada nuevo episodio se produce un deterioro mayor de la función neurológica, que conduce a la cuadriparesia o a la parálisis pseudobulbar.³ Las recurrencias son menos frecuentes cuando el primer episodio fue precedido de STA.¹⁰

El diagnóstico confirmatorio se realiza con la tomografía computadorizada o con la resonancia magnética. En la primera, en general, las lesiones no son visibles en las primeras 6 horas de la aparición de las manifestaciones clínicas. En el estudio por resonancia magnética las lesiones aparecen de 2-4 horas después.¹¹ La angiografía por resonancia magnética es útil sobre todo en la evaluación temprana de los pacientes en los que aparecen nuevos síntomas.

Recientemente se han descrito infartos silentes que se diagnostican por resonancia magnética sin historia previa de AVE. Su incidencia según diferentes estudios oscila entre el 17 y 35 % en la AD.^{2,12} El paciente con enfermedad cerebrovascular silente tiene un riesgo mayor de padecer AVE y presenta alteraciones neurocognoscitivas que disminuyen su capacidad intelectual.¹²

En un número grande de enfermos es posible predecir el AVE. La velocidad del flujo de la sangre en las arterias cerebrales medida por ultrasonido *doppler* transcraneal (UDTC) es un método simple, no invasivo, que se correlaciona bien con la angiografía por resonancia magnética y con la angiografía convencional.¹³ Una velocidad de menos de 170 cm/seg se considera normal, entre 170 y 200 cm/seg condicionante y si excede los 200 cm/seg es patológica. En este último caso existe un 60 % de probabilidad de que se produzca un AVE en los 2 a 3 años siguientes al estudio en los niños entre 2-16 años de edad.¹⁴ No existen datos en cuanto a la incidencia de AVE en los niños con hemoglobinopatía SC que presentan velocidades en el UDTC mayores de 200 cm/seg sin transfusiones profilácticas. Es importante, por lo tanto, profundizar en el estudio del AVE en esta hemoglobinopatía.

La información en las S β talasemias es muy limitada, por lo que la Academia Americana de Neurología de los Estados Unidos recomienda realizar UDTC en todas las drepanocitosis.¹⁵

El tratamiento clásico del AVE es la exanguinotransfusión y luego un régimen de transfusiones crónicas para mantener el porcentaje de HbS en menos del 30 % por un tiempo que aún no ha sido posible determinar, nunca menor de 3 años.¹⁶

En el estudio STOP (*Optimizing Primary Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia*) se demostró que las transfusiones periódicas para mantener la Hb S en menos del 30 % reducían el riesgo de AVE en el 70 %.¹⁴ Teniendo en cuenta los peligros inherentes al régimen transfusional y el tiempo durante el cual se debe administrar, se inició otro estudio (STOP II) en los niños que participaron en el STOP tratados con transfusiones crónicas, que no presentaron AVE, con angiografía por resonancia magnética sin lesiones severas, en los cuales no ocurrió AVE ni aumentó la velocidad del flujo circulatorio en las arterias cerebrales durante el tratamiento. A los 30 meses o más de este régimen, se dividieron al azar los pacientes para suspender o continuar el tratamiento. Se demostró que en el grupo en que se suspendieron las transfusiones, aumentó la velocidad del flujo sanguíneo en las arterias estudiadas y se produjo AVE, mientras que en el grupo tratado los pacientes permanecieron asintomáticos. Las conclusiones de este estudio fueron que el régimen de transfusiones crónicas se debe continuar indefinidamente.¹⁷

Los riesgos de las transfusiones crónicas: aloinmunización, sobrecarga de hierro, hepatitis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, otras infecciones, así como su costo, hacen difícil su aplicación en muchos casos, lo que ha llevado a investigar tratamientos alternativos.

El tratamiento óptimo del AVE aun no se ha definido. Aparentemente la exanguinotransfusión es superior a la transfusión simple porque limita la extensión del daño cerebral isquémico y disminuye las recurrencias.¹⁸ La arteriografía demuestra que las transfusiones pueden detener la progresión de la estenosis en los vasos cerebrales grandes.¹⁹ No se conoce exactamente cómo actúan, pero se plantea que disminuyen la velocidad del flujo sanguíneo en las arterias cerebrales, aumentan la HB, disminuyen la adhesión de los GR al endotelio y entre sí, disminuyen el daño vascular y la hemólisis intravascular y por lo tanto, desciende la Hb libre en plasma. Esto trae como consecuencia un aumento de la disponibilidad del óxido nítrico y un aumento de la capacidad cerebral de vasodilatación en respuesta al estrés isquémico. Todas estas alteraciones se han descrito en una publicación reciente.¹⁷

En el Instituto Nacional de Salud y en el Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas y Accidente Vascular Encefálico de los Estados Unidos, se está realizando un estudio de la enfermedad cerebrovascular silente en 24 centros de ese país y en Canadá, Inglaterra y Francia que involucra 1 800 niños y durará 6,5 años. Los pacientes con una velocidad de más de 200 cm/seg en el UDTC se dividieron al azar para recibir transfusiones o solo observación. Se practicó estudio cognoscitivo con la escala de Weschler y estudio con resonancia magnética. En los niños con tratamiento transfusional y ferritina de más 2 500 ng/L, se utilizó tratamiento quelante.⁸

Se discute la posibilidad de que la hidroxiurea pueda ser una alternativa en la prevención del AVE,²⁰⁻²² y en la actualidad es un área de investigación activa.

La hidroxiurea es un antimetabolito y un agente antineoplásico, que actúa en la fase S del ciclo celular. Es un potente inhibidor de la ribonucleótido reductasa que bloquea la conversión de los ribonucleótidos en desoxiribonucleótidos, lo que interfiere con la síntesis del ADN sin efectos sobre ARN ni sobre la síntesis de proteínas. En dosis que oscilan entre 20-80 mg/kg/día se ha utilizado durante

períodos prolongados de tiempo en síndromes mieloproliferativos como la policitemia vera y la trombocitemia esencial.

En la anemia drepanocítica se usó en la dosis máxima tolerada (30-35 mg/Kg) en un grupo de adultos, y se logró una marcada disminución del número de crisis vasooclusivas dolorosas, hospitalizaciones, STA y transfusiones.²³

En un estudio retrospectivo, el uso de la hidroxiurea disminuyó la velocidad del flujo sanguíneo en las arterias cerebrales en el UDTC.²⁴ Lo mismo ocurrió en un estudio prospectivo reciente, en el que se demostró la disminución significativa de las velocidades del flujo sanguíneo que previamente estaban elevadas, lo que confirmaría la utilidad de esta droga en la prevención primaria del AVE.²⁵ También se plantea que puede ser útil en la prevención de la recurrencia en aquellos pacientes en los que no es posible por diferentes motivos utilizar transfusiones.²⁶ Basado en estos resultados preliminares prometedores, el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI) está apoyando en la actualidad un protocolo aleatorizado en niños con AVE previo en el que un grupo recibe transfusiones más tratamiento quelante y el otro hidroxiurea y flebotomías para la prevención del AVE y la sobrecarga de hierro (SWITCH).²⁷

La hidroxiurea puede ser el agente terapéutico ideal para usar en niños con drepanocitosis; tiene una biodisponibilidad excelente administrado por vía oral en una sola dosis, tiene pocos efectos tóxicos que son transitorios, reversibles y dependientes de la dosis. La hidroxiurea actúa sobre muchos de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad produciendo un aumento de la Hb F, una mejor hidratación del GR, mejoría de la reología de la sangre, disminución de la adhesividad, disminución del número de leucocitos y liberación de óxido nítrico.²⁸

En cuanto a sus efectos secundarios cuando se utiliza por períodos de tiempo prolongados, se han descartado sus posibles efectos negativos sobre el crecimiento y desarrollo.²⁹ En más de 15 años de exposición en adultos y 12 en niños, no se ha podido demostrar que tenga una acción leucemogénica.²⁹ Por el contrario, se ha comprobado que reduce la mortalidad en un 40 %.³⁰

Aunque no se ha comprobado su teratogenicidad en el hombre, es teratogénico en ratones, por lo que en pacientes en edad fértil no se recomienda su uso.³⁰

En la actualidad, la hidroxiurea es el medicamento de elección para pacientes con formas severas de la enfermedad. En el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) se utiliza en dosis menores que las que en general se recomiendan. Habitualmente se indican 15 mg/kg/día con resultados similares a los de la literatura. En el IHI ha comenzado un protocolo con la droga a la misma dosis, pero en pacientes más pequeños y con enfermedad menos severa, por la posibilidad de disminuir o retrasar el daño crónico de los órganos que inevitablemente ocurre en los niños mayores y en los adultos.

Los resultados de la administración nocturna de oxígeno y de la aspirina en dosis bajas, aún no se conoce.⁸

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es una alternativa en los pacientes que han presentado AVE, pero para la obtención de buenos resultados requiere que el paciente tenga un hermano HLA compatible. Por otro lado, el TPE tiene una considerable morbilidad, fundamentalmente la enfermedad injerto contra huésped y una baja pero no despreciable mortalidad.³¹

Es posible que los estudios actualmente en curso contribuyan a un mejor conocimiento de esta complicación y a un tratamiento más eficaz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Platt OS. Preventing stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2005; 353:2743-5.
2. Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adam RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle- cell disease: Present and future. *Neurology* 2006;5:501-12.
3. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moore JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: Rates and risk factors. *Blood* 1998;91:288-94.
4. Balkaran B, Char G, Morris JS, Thomas PW, Sergeant BE, Sergeant GR. Stroke in a cohort of patients with homozygous sickle cell disease. *J Pediatr* 1992;120:360-6.
5. Kirkham FJ, Hewes DKM, Prengler M, Wade A, Lane R, Evans JP. Nocturnal hypoxaemia and central nervous system events in sickle-cell disease. *Lancet* 2001;357:1656-9.
6. Verlhac S, Bernaudin F, Tortrat D, Brugieres P, Mage K, Gaston, A et al. Detection of cerebrovascular disease using transcranial Doppler sonography: Correlation with RMI and conventional angiography. *Pediatr Radiol* 1995;25:514-9.
7. Powars D, Wilson B, Imbus C, Allen J. The natural history of stroke in sickle cell disease. *Am J Med* 1978;65:461-71.
8. Kirkham FJ, Lerner NB, Noetzel M, De Baun MR, Datta AK, Rees DC, et al. Trials in sickle cell disease. *Pediatr Neurol* 2006;34:450-8.
9. Dobson SR, Holden KR, Nietert PJ, Cure JH. Moyamoya syndrome in childhood sickle cell disease: A predictive factor for recurrent cerebrovascular events. *Blood* 2002;99:3144-50.
10. Scothorn DJ, Price C, Schwartz D, Terril C, Buchanan GR, Shurney W, et al. Risk of recurrent stroke in children with sickle cell disease receiving blood transfusions therapy for at least five years after initial stroke. *J Pediatr* 2002;140:348-54.
11. Paulakis SG, Bello J, Prohovnik I. Brain infarcts in sickle cell anemia: Magnetic resonance imaging correlates. *Ann Neurol* 1988;23:125-30.
12. Schatz J, White DA, Moinuddin A, Armstrong M, De Baun MR. Lesion burden and cognitive morbidity in children with sickle cell disease. *J Neurol* 2002;17:890-4.
13. Kandeel AY, Zimmerman RA, Ohene-Frempong F. Comparison of magnetic resonance angiography and conventional in sickle cell disease: Clinical significance and reliability. *Neuroradiology* 1996;38:409-16.

14. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vishinsky E, Pegelow CH, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998; 339: 5-11.
15. Sloan MA, Alexandrov AU, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62: 1468-81.
16. Scothorn DJ, Price C, Schwartz D, Terril C, Buchanan GR, Shurney W, et al. Risk of recurrent stroke in children with sickle cell disease receiving blood transfusions therapy for at least five years after initial stroke. *J Pediatr* 2002; 140: 348-54.
17. Adams RJ, Brambilla D. Optimizing primary stroke prevention in sickle cell anemia (STOP II) trial investigators. Discontinuing prophylactic transfusion used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 2769-78.
18. Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, Scott J, Buchanan GR, Sarnaik S, et al. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first over stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: A retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 2006; 149: 710-2.
19. Russell MO, Goldberg HI, Hodson A, Kim AC, Halus J, Reinlich M, et al. Effect of transfusion therapy on arteriographic abnormalities and on recurrence of stroke in sickle cell disease. *Blood* 1984; 63: 162-9.
20. Ware RE, Zimmerman SA, Schultz WH. Hydroxyurea is an alternative to blood transfusion for the prevention of recurrent stroke in children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 2005; 147: 560-1.
21. Gulbis JP, Haberman M, Dufour D, Christophe C, Vermylen C, Kagambega F, et al. Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events: The Belgian experience. *Blood* 2005; 105: 2685-90.
22. Hinney TR, Helms RW, O Bransky K, Ohene-Frempong W, Wang C, Daeschner C, et al. Safety of hydroxyurea in children with sickle cell anemia: Results of the HUG-KIDS Study, a phase I/II trial. *Blood* 1999; 94: 1550-4.
23. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crisis in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 1317-22.
24. Kratovil T, Bulas D, Driscoll MC, Mortier NA, Ware RE. Hydroxyurea therapy lowers TCD velocities in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 894-900.
25. Zimmerman SA, Schultz WH, Burgett S, Speller-Brown B. Hydroxyurea therapy lowers TCD velocities in children with sickle cell disease. *Blood* 2007; 110: 1043-7.
26. Ware RE, Zimmerman SA, Schultz WH. Hydroxyurea as an alternative to blood transfusions for the prevention of recurrent stroke in children with sickle cell disease. *Blood* 1999; 94: 3022: 6.

27. Clinical trial.gov. Stroke with transfusions changing to hydroxyurea. Fecha de acceso: 1 de marzo, 2008. Disponible en:

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00122980>

28. Heeney MM, Ware RE. Hydroxyurea for children with sickle cell disease. *Pediatr Clin N Amer* 2008; 55: 483: 501.

29. Zimmerman SA, Schultz WH, Davies J, Pickens NA. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. *Blood* 2004; 103: 2039-45.

30. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effects of hydroxyurea on mortality and morbidity in adults with sickle cell anemia: Risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003; 289: 1645: 51.

31. Walters MC, Storb R, Patience M, Leisenring W, Taylor T, Sanders JE, et al. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: An interim report. *Blood* 2000; 95: 1918-2.

Recibido: 6 de abril del 2009.

Aprobado: 10 de abril del 2009.

DraC. *Eva Svarch*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. e-mail: ihidir@hemato.sld.cu