

Ictus en pacientes pediátricos con anemia falciforme

Judit Díaz-Díaz, Ana Camacho-Salas, Noemí Núñez-Enamorado, Miguel A. Carro-Rodríguez, Victoria Sánchez-Galán, Ana Martínez de Aragón, Rogelio Simón-De las Heras

Introducción. La anemia falciforme es la forma homocigota, grave, de drepanocitosis, un trastorno genético, frecuente en raza negra, caracterizado por la producción de hemoglobina S, anemia hemolítica crónica e isquemia tisular por alteración del flujo sanguíneo. Una cuarta parte de los pacientes presenta manifestaciones neurológicas; el 8-10% de los niños sufrirá un ictus.

Objetivo. Analizar los casos de ictus en niños con anemia falciforme en nuestro centro.

Pacientes y métodos. Estudio descriptivo retrospectivo de niños con anemia falciforme e ictus.

Resultados. Se recogieron cinco pacientes (dos dominicanos y tres guineanos) con anemia falciforme e ictus; un paciente sufrió dos episodios ictales. La edad media fue de 27 meses. Cinco episodios fueron infartos isquémicos. El ictus fue la forma de inicio de la drepanocitosis en tres ocasiones. Dos de los ictus ocurrieron en un contexto de meningitis neumocócica. En cuatro pacientes hubo fiebre previa. La clínica inicial fue hemiparesia en cuatro casos. La hemoglobina media al diagnóstico de ictus fue de 6,5 g/dL. En tres pacientes se hallaron alteraciones en la ecografía transcraneal y, en todos los pacientes, lesiones en la resonancia magnética, que en la mitad eran bilaterales. Tras el ictus se inició un protocolo de régimen hipertransfusional, y sólo un paciente presentó un nuevo ictus, que desarrolló un síndrome moya-moya y fue sometido a una revascularización indirecta, con buena evolución, sin presentar nuevos eventos isquémicos posteriores.

Conclusiones. La drepanocitosis es una enfermedad emergente en nuestro medio debido a la inmigración. Debe sospecharse en ictus pediátricos asociados a anemia, sobre todo en menores de 5 años de raza negra no sometidos a cribado neonatal.

Palabras clave. Anemia falciforme. Drepanocitosis. Edad pediátrica. HbS. Hidroxiurea. Ictus. Régimen hipertransfusional.

Introducción

La drepanocitosis se conoce en las áreas de endemia palúdica de todo el mundo desde hace cientos de años, pero sólo en fechas relativamente recientes fue reconocida por la comunidad científica occidental a partir de la descripción de los hematíes falciformes por Herrick en 1920. Se trata de un grupo de trastornos genéticos, frecuente en la población de origen africano y raza negra, caracterizados por la producción de hemoglobina S (HbS), anemia hemolítica crónica y daño tisular isquémico por alteración del flujo sanguíneo. La forma más frecuente y grave es la homocigota, llamada anemia falciforme, que se acompaña de alteraciones neurológicas en la cuarta parte de los pacientes [1,2].

Una de las causas más frecuentes de afectación neurológica es la enfermedad cerebrovascular, principalmente isquémica, aunque también puede presentarse como hemorragia intracerebral o subaracnoidea [1,3,4]. Se estima que el 8-10% de los niños con anemia falciforme presentará un episodio de en-

fermedad cerebrovascular, con un pico de incidencia entre los 2 y los 5 años [5].

En pacientes con drepanocitosis se han descrito ictus asociados a diversos factores que podrían haber actuado como precipitantes: meningitis bacteriana, obstrucción de las vías aéreas altas, deshidratación, ejercicio físico intenso, postoperatorio con anestesia general e hipoxia por la altura [1,6-8].

El objetivo es determinar las características epidemiológicas, factores de riesgo, situaciones predisponentes y características clínicas de los niños con drepanocitosis e ictus de nuestro centro.

Pacientes y métodos

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo de niños con drepanocitosis e ictus confirmados por clínica y prueba de imagen, descartando otras causas de ictus pediátricos, en un hospital terciario. Los datos fueron recogidos en una base de datos Excel. Para describir las características demográficas de la

Sección de Neurología Infantil (J. Díaz-Díaz, A. Camacho-Salas, N. Núñez-Enamorado, M.A. Carro-Rodríguez, V. Sánchez-Galán, R. Simón-De las Heras); Sección de Neuroradiología (A. Martínez de Aragón). Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid, España.

Correspondencia:

Dra. Judit Díaz Díaz. Sección de Neurología Infantil. Hospital Universitario Doce de Octubre. Avda. Córdoba, s/n. E-28041 Madrid.

E-mail:

judy_medi@hotmail.com

Aceptado tras revisión externa: 06.06.14.

Cómo citar este artículo:

Díaz-Díaz J, Camacho-Salas A, Núñez-Enamorado N, Carro-Rodríguez MA, Sánchez-Galán V, Martínez de Aragón A, et al. Ictus en pacientes pediátricos con anemia falciforme. Rev Neurol 2014; 59: 153-7.

© 2014 Revista de Neurología

Tabla I. Características epidemiológicas.

	Sexo	Edad del ictus	Origen	Diagnóstico previo	Antecedentes familiares de anemia falciforme	Padres	Ictus como inicio	Régimen hipertransfusional previo
Caso 1a	Varón	3 años	República Dominicana	Sí (cribado neonatal)	Sí	Heterocigotos	No	No
Caso 1b		5 años						Sí
Caso 2	Varón	6 meses	República Dominicana	Sí (cribado neonatal)	Sí	Heterocigotos	No	No
Caso 3	Mujer	10 meses	Guinea	No	No	Heterocigotos	Sí	No
Caso 4	Mujer	10 meses	Guinea	No	Sí	Madre: anemia falciforme	Sí	No
Caso 5	Mujer	3,5 años	Guinea	No	No	Heterocigotos	Sí	No

muestra se calculó la media. Para describir el resto de parámetros se calcularon los porcentajes. Para realizar el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS v. 20.0.

Resultados

En el período de estudio se recogieron cinco pacientes (dos dominicanos y tres guineanos) con anemia falciforme e ictus, uno de los cuales presentaba dos episodios ictales. Fueron tres niñas y dos niños. La edad media de presentación del ictus fue de 27 meses, con un rango de 6 meses a 5,5 años (Tabla I).

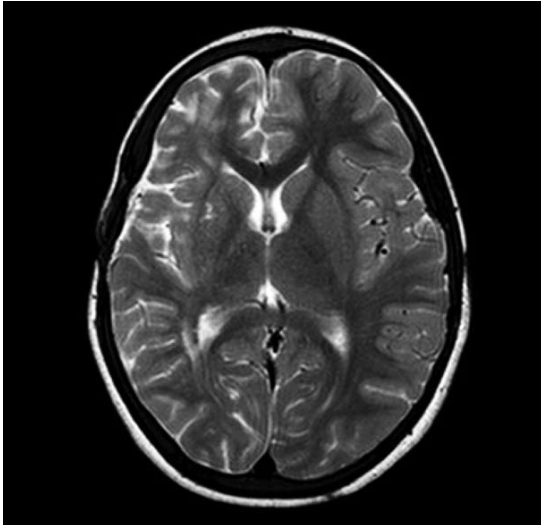
Cinco de los seis episodios fueron infartos isquémicos, y sólo uno fue un infarto hemorrágico asociado a una encefalopatía hipoxicoisquémica secundaria a parada cardiorrespiratoria en un contexto de grave anemia. En el 50% de los casos, el ictus fue lo que indujo el diagnóstico de la drepanocitosis, ya que a los tres pacientes guineanos no se les había realizado cribado neonatal. Los dos pacientes dominicanos tenían antecedentes familiares de anemia falciforme y una lactante proveniente de Guinea también, pero no se había estudiado.

En dos pacientes, el ictus ocurrió en la fase inicial de una meningitis neumocócica, acompañado de fiebre alta, mal estado general y disminución del nivel de conciencia (Tabla II). Presentaron fiebre previa cuatro niños. La clínica neurológica fue muy variable, siendo la hemiparesia ($n = 4$) y la disminución del nivel de conciencia ($n = 4$) las alteraciones más frecuentemente encontradas (Tabla III). El paciente que presentó un ictus hemorrágico comenzó

con una parada cardiorrespiratoria en el contexto de una infección del tracto respiratorio superior y anemia grave con $Hb < 3$ g/dL en la analítica inicial, con gran elevación de lactato deshidrogenasa, glutámico oxalacético transaminasa, ácido úrico y, en estudio de sangre periférica, intensa hemólisis. Se descartaron otras causas de ictus y parada cardiorrespiratoria.

En el 50% de los casos se observaron alteraciones en la ecografía transcraneal, con una disminución del índice de resistencia y una velocidad pico sistólica media > 250 cm/s. De los dos pacientes con diagnóstico previo de anemia falciforme, en uno de ellos no se habían iniciado controles mediante ecografía transcraneal, ya que en el momento del ictus el niño tenía 6 meses; en el otro, los controles previos al primer episodio habían sido normales. Todos los pacientes presentaban lesiones en la resonancia magnética que en el 50% eran bilaterales y en el territorio de más de una arteria (Figs. 1, 2 y 3). Tras el ictus se colocó, en todos los pacientes, un dispositivo Port-a-cath[®] para disminuir las complicaciones asociadas a la canalización periódica de una vía central, y se inició protocolo de régimen hipertransfusional, controlado por el servicio de hematología, mediante exanguinotransfusiones parciales con una periodicidad de 3-4 semanas, con el objetivo de mantener una $HbS < 30\%$. Tras el inicio de esta terapia, solamente un paciente, que había desarrollado un síndrome moya-moya, presentó un nuevo ictus; fue sometido a una revascularización indirecta, con buena evolución y sin recidivas ictales posteriores. En ningún paciente se inició tratamiento con hidroxiurea ni se realizó trasplante de

Figura 1. Secuencia T₂ donde se objetivan lesiones residuales y hemiatrofia derecha secundaria a patología vascular cerebral.



progenitores hematopoyéticos debido a la buena evolución en cuatro pacientes y la falta de hermano HLA compatible en el quinto.

Discusión

Los ictus en la anemia falciforme se deben a la oclusión distal de los grandes vasos [1,2] o a la hipoperfusión en territorios frontera [1,6]. Cuando son los pequeños vasos los que se ven afectados, se producen múltiples microinfartos y hemorragias petequiales perivasculares [2]. Las zonas más frecuentemente afectadas son los hemisferios cerebrales.

La adherencia anormal de los eritrocitos falciformes al endotelio vascular, el estado de hipercoagulabilidad y la hemólisis intravascular son factores implicados en la fisiopatología del ictus en los pacientes con drepanocitosis [9].

Los factores de riesgo para sufrir un ictus incluyen la presencia previa de un accidente isquémico transitorio, un ictus previo, la meningitis bacteriana, el incremento de la presión arterial sistólica, la elevación de la cifra de leucocitos en sangre, el síndrome torácico agudo y el dolor torácico agudo en las dos semanas previas [1].

La ecografía Doppler transcraneal es una prueba complementaria útil para determinar el riesgo de ictus [10-12] mediante la determinación de la velo-

Tabla II. Clínica acompañante.

	Fiebre	Infección respiratoria	Síntomas digestivos	Mal estado general	Meningitis neumocócica
Caso 1a	No	No	No	No	No
Caso 1b	No	Sí	No	No	No
Caso 2	Sí	Sí	No	Sí	No
Caso 3	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Caso 4	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Caso 5	Sí	No	Sí	Sí	No

Tabla III. Características clínicas del ictus

	Focalidad motora	Tipo de ictus	Crisis convulsivas	Disminución del nivel de conciencia
Caso 1a	Hemiparesia izquierda	Isquémico	No	No
Caso 1b	Hemiparesia izquierda	Isquémico	No	No
Caso 2	No	Hemorrágico	Sí	Sí (parada cardíaca)
Caso 3	Hemiparesia derecha	Isquémico	Sí	Sí
Caso 4	No	Isquémico	Sí	Sí
Caso 5	Hemiparesia izquierda	Isquémico	No	Sí

cidad-flujo media y el índice de resistencia de la arteria cerebral media y la carótida interna. Se considera anormal una velocidad-flujo > 200 cm/s. Valores > 220 cm/s son criterio de inicio de régimen hipertransfusional, como profilaxis primaria, por el alto riesgo de presentar un ictus [13].

Los pacientes que ya han sufrido un infarto cerebral tienen un riesgo aumentado de sufrir un nuevo ictus, pero no hay correlación entre la gravedad del accidente vascular inicial o la edad de presentación y el riesgo de recurrencia.

En un pequeño porcentaje de enfermos con drepanocitosis, los cambios estenóticos progresivos en las porciones distales de las carótidas internas y de sus ramas en el polígono de Willis provocan la formación de una red de arterias perforantes dilatadas que actúan como colaterales, como ocurrió en uno de los niños del presente estudio. Este patrón radiológico, conocido como moya-moya, descrito por primera vez en un caso de drepanocitosis por Stock-

Figura 2. Secuencia T₂ donde se observa una extensa lesión en el territorio de la arteria cerebral media derecha y mínima lesión en el territorio de la arteria cerebral media izquierda.

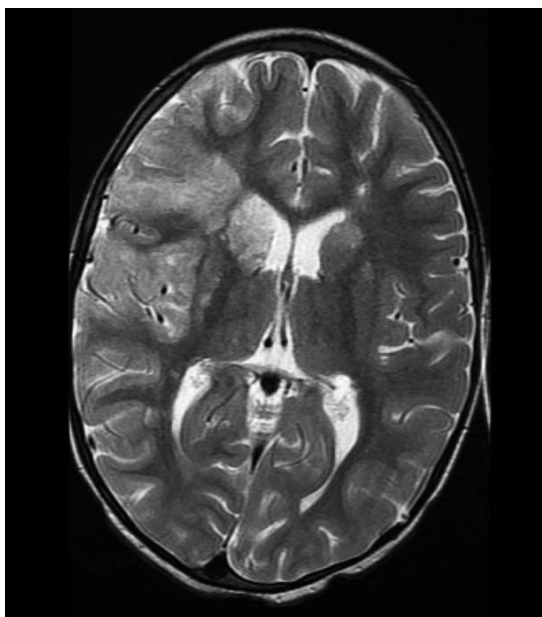
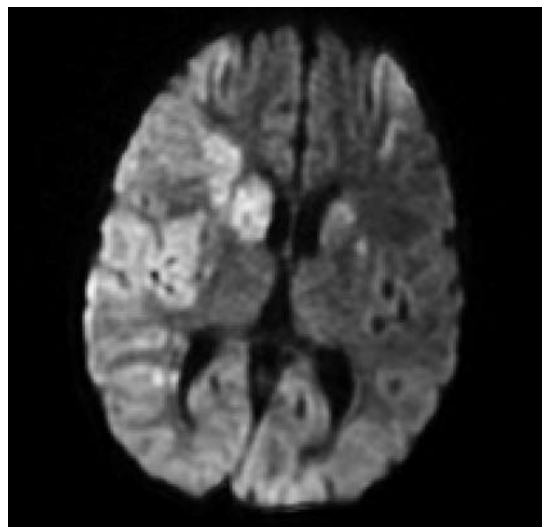


Figura 3. Secuencia de difusión donde se observa lesión en el territorio de ambas arterias cerebrales medias.



man et al [14], se presenta en un 30% de los pacientes con anemia falciforme que han sufrido un ictus y duplica el riesgo de ictus isquémicos.

Como profilaxis secundaria, la terapia hipertransfusional, ya sea en forma de transfusiones crónicas simples o mediante exanguinotransfusiones parciales [15], disminuye el riesgo de recurrencias. La hidroxiurea es un citostático que ha demostrado beneficios importantes en pacientes con drepanocitosis, al aumentar la hemoglobina fetal y, consecuentemente, disminuye la polimerización de la HbS [16]. En cuanto a los ictus, parece que hay menor incidencia, pero no evita todos los casos. No ha demostrado utilidad en la prevención primaria [12].

El trasplante de médula ósea previene la patología vascular cerebral, ya que es el único tratamiento curativo de la anemia falciforme [17]. Los resultados obtenidos con trasplante de médula ósea de un hermano HLA idéntico son satisfactorios, no así los resultados con trasplante de médula ósea de un donante no emparentado, donde la incidencia de fallo del injerto y enfermedad injerto contra huésped es altísima [18,19]. El trasplante de sangre de cordón umbilical de hermano idéntico ha demostrado buenos resultados, equiparables e incluso superiores al trasplante de médula ósea [20,21].

En conclusión, la drepanocitosis es una enfermedad emergente en nuestro medio debido a los flujos migratorios, por lo que debe incluirse en el espectro etiológico de los ictus en la infancia asociados a anemia, sobre todo en menores de 5 años de raza negra no sometidos a cribado neonatal.

El seguimiento multidisciplinar y el tratamiento precoz son fundamentales para prevenir nuevos episodios, disminuir la morbilidad y aumentar la esperanza de vida de estos enfermos.

Bibliografía

1. Mateos ME, López-Laso E, Simón R, Mateos F. Accidente cerebrovascular agudo asociado a drepanocitosis complicada con meningitis neumocócica en dos niños. *Rev Neurol* 2000; 30: 1151-4.
2. Roach ES, Riela AR. Hematologic disorders and neoplasms. In Roach ES, Riela AR, eds. *Pediatric cerebrovascular disorders*. Mount Jisco: Futura Publishing; 1988. p. 67-75.
3. Partington MD, Aronyk KE, Byrd SE. Sickle cell trait and stroke in children. *Pediatr Neurosurg* 1994; 20: 148-51.
4. Anson JA, Koshy M, Ferguson L, Crowell RM. Subarachnoid hemorrhage in sickle cell disease. *J Neurosurg* 1991; 75: 552-8.
5. Carrizosa J, Lopera JE, Cornejo W. Enfermedad cerebrovascular en niños con anemia de células falciformes. *Rev Neurol* 2003; 37: 511-4.
6. DeBaun MR, Sarnaik SA, Rodeghier MJ, Minniti CP, Howard TH, Iyer RV, et al. Associated risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: low baseline hemoglobin, sex, and relative high systolic blood pressure. *Blood* 2012; 119: 3684-90.
7. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010; 376: 2018.

8. Gill FM, Sleepeer LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Blood* 1995; 86: 776-83.
9. Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. *Lancet Neurol* 2006; 5: 501-12.
10. Adams RJ, Brambilla DJ, Granger S, Gallagher D, Vichinsky E, Abboud MR, et al; STOP Study. Stroke and conversion to high risk in children screened with transcranial Doppler ultrasound during the STOP study. *Blood* 2004; 103: 3689-94.
11. Lee MT, Piomelli S, Granger S, Miller ST, Harkness S, Brambilla DJ, et al; STOP Study Investigators. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): extended follow-up and final results. *Blood* 2006; 108: 847-52.
12. Bulas D. Screening children for sickle cell vasculopathy: guidelines for transcranial Doppler evaluation. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 235-41.
13. Kwiatkowski JL, Yim E, Miller S, Adams RJ; for the STOP 2 Study Investigators. Effect of transfusion therapy on transcranial doppler ultrasonography velocities in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 777-82.
14. Stockman JA, Nigro MA, Mishkin MM, Oski FA. Occlusion of large cerebral vessels in sickle-cell anemia. *N Engl J Med* 1972; 287: 846-9.
15. Cela E, coord. Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes pediátrica. Valencia: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP); 2010.
16. Thornburg CD, Files BA, Luo Z, Miller ST, Kalpathi R, Iyer R, et al. Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial. *Blood* 2012; 120: 4304-10.
17. Jordan LC, Casella JF, DeBaun MR. Prospects for primary stroke prevention in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol* 2012; 157: 14-25.
18. Adamkiewicz TV, Mehta PS, Boyer MW, Kedar A, Olson TA, Olson E, et al. Transplantation of unrelated placental blood cells in children with high-risk sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 405-11.
19. Bathia M, Walters MC. Hematopoietic cell transplantation for thalassemia and sickle cell disease: past, present and future. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 109-17.
20. Locatelli F, Kabbara N, Ruggeri A, Ghavamzadeh A, Roberts I, Li CK, et al. Outcome of patients with hemoglobinopathies given either cord blood or bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling. *Blood* 2013; 122: 1072-8.
21. Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, Chevret S, Duval M, Bertrand Y, et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood* 2007; 110: 2749-56.

Stroke in paediatric patients with sickle-cell anaemia

Introduction. Sickle-cell anaemia is the severe homozygotic form of drepanocytosis, a genetic disorder that often occurs among black people and which is characterised by the production of haemoglobin S, chronic hemolytic anaemia and tissue ischaemia due to alterations in blood flow. A quarter of the patients presented neurological manifestations; 8-10% of children will have a stroke.

Aim. To analyse the cases of stroke in children with sickle-cell anaemia in our centre.

Patients and methods. We conducted a retrospective descriptive study of children with sickle-cell anaemia and stroke.

Results. Five patients (two Dominicans and three Guineans) with sickle-cell anaemia and stroke; one patient suffered two episodes of stroke. The mean age was 27 months. Five of the episodes were ischaemic infarctions. Stroke was the initial form of presentation of drepanocytosis on three occasions. Two of the strokes occurred within a context of pneumococcal meningitis. Four of the patients had previously reported fever. The initial clinical picture was hemiparesis in four cases. Mean haemoglobin on diagnosing the stroke was 6.5 g/dL. Transcranial ultrasound imaging revealed alterations in three patients and, in all the patients, magnetic resonance imaging revealed lesions, which were bilateral in half the cases. Following the stroke, a hypertransfusion regimen protocol was established and only one patient presented a new stroke. This same patient went on to develop moya-moya disease and was submitted to an indirect revascularisation; the patient progressed well, without presenting any new ischaemic events.

Conclusions. Drepanocytosis is a disease that is emerging in our setting as a result of immigration. It should be suspected in cases of paediatric strokes associated to anaemia, above all in black children under the age of five who were not submitted to neonatal screening.

Key words. Drepanocytosis. HbS. Hydroxyurea. Hypertransfusion regimen. Paediatric age. Sickle-cell anaemia. Stroke.