

Riesgo de ictus isquémico en niños con S β talasemia. Estudio con *Doppler* transcraneal

Risks of ischemic stroke in children suffering S β -thalassemia. Transcranial Doppler study

Dr. Claudio Enrique Scherle-Matamoros,^I Dra. Leda Fernández-Cue,^I Dr. José Darío Alvarado-Henríquez,^I Prof. Eva Svarch,^{II} Dr. Alejandro González-Otero^{II}

^I Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{II} Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

En niños con anemia por células falciformes, el riesgo de ictus isquémico varía según el genotipo de la hemoglobinopatía. En estos casos, la determinación de la velocidad de flujo sanguíneo mediante *Doppler* transcraneal (DTC) puede predecir la ocurrencia de isquemia cerebral. Con el objetivo de describir las características del DTC en la S β talasemia, se estudiaron 32 enfermos menores de 18 años atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología y remitidos para su evaluación con ultrasonido. La edad media de los niños fue de 10,5 años. Se estudió la misma cantidad de enfermos con cada genotipo S β ; solamente en un paciente la ventana temporal no fue útil. En el 97 % de los enfermos la velocidad media de flujo en las arterias cerebrales medias era inferior a 170 cm/s y solo en un niño estaban en el rango del grupo condicional. Se registraron asimetrías interhemisféricas en la velocidad media de flujo de las arterias cerebrales anteriores en el 29 % de los casos; en el 19,6 % en las arterias cerebrales medias; y en el 6,4 % en las carótidas internas extracraneales. Los niveles más altos de velocidad media de flujo se registraron en los enfermos con S β^0 talasemia y en las arterias cerebrales medias. Existió una correlación inversa entre la edad y los niveles de hemoglobina con la velocidad de flujo de los 3 vasos estudiados. El riesgo de ictus isquémico en la S β talasemia es bajo, sin diferencia entre los 2 genotipos evaluados.

Palabras clave: anemia, S β talasemia, *Doppler* transcraneal, ictus, enfermedad cerebrovascular.

ABSTRACT

In children with sickle cell anemia, the risk of ischemic stroke varies according to genotype of hemoglobinopathy. In these cases, determining the velocity of blood flow by transcranial Doppler (TCD) can predict the occurrence of cerebral ischemia. In order to describe the characteristics of DTC in S β thalassemia, we studied 32 patients younger than 18 treated at the Institute of Hematology and Immunology, who were referred for ultrasound assessment. The age rate of children was 10.5 years old. We studied the same number of patients with each genotype S β , in only one patient the time window was not useful. 97 % of patients the mean flow velocity in the middle cerebral arteries was less than 170 cm/s and only one child was in the range of conditional group. Interhemispheric asymmetries were registered in the average flow rate of the anterior cerebral arteries in 29 % cases, 19.6 % registered it in the middle cerebral arteries, and 6.4 % in the extracranial internal carotid. The highest levels of average flow rate were registered in patients with thalassemia S β^0 and middle cerebral arteries. There was an inverse correlation between age and hemoglobin levels with the flow rate of three studied vessels. The risk of ischemic stroke in the S β thalassemia is low, with no difference between the two assessed genotypes.

Key words: anemia, S β thalassemia, transcranial *Doppler*, ictus, cerebro-vascular disease.

INTRODUCCIÓN

La isquemia cerebral como complicación de la drepanocitosis suele ser el resultado de estenosis u oclusión de la porción distal de las carótidas internas y los segmentos proximales de las arterias intracraneales, principalmente de los vasos de la circulación anterior.^{1,2}

En la drepanocitosis, el riesgo de *ictus* isquémico no es similar para todos los pacientes y se modifica según el genotipo de la hemoglobina.³ En enfermos homocigóticos con anemia drepanocítica (AD), cerca del 17 % presenta manifestaciones isquémicas cerebrales antes de la segunda década de la vida y estas pueden recurrir en más del 60 % de los casos.^{1,4} En la S β talasemia, si el genotipo es S β^0 , el cuadro clínico es similar al de la AD.¹

La prevención de la enfermedad cerebrovascular en la drepanocitosis se fundamenta en la identificación en edades tempranas de los enfermos con riesgo elevado, con el propósito de iniciar algún esquema de tratamiento con efecto sobre el mecanismo de daño de la pared vascular.⁵ En este contexto, la detección de velocidades medias de flujo (vmf) altas con ultrasonido *Doppler* transcraneal (DTC), es un indicador indirecto de estenosis que puede ayudar a seleccionar la modalidad terapéutica y la frecuencia con que se deben monitorear los enfermos.^{5,6}

El objetivo de este trabajo es describir los resultados del estudio con DTC en un grupo de niños con S β talasemia, atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI).

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de los resultados del DTC en enfermos menores de 18 años con diagnóstico de S β talasemia, atendidos en el IHI y remitidos de forma consecutiva para su estudio. Ninguno tenía antecedentes de enfermedad cerebrovascular sintomática o de haber sido tratado con transfusiones durante los 3 meses previos al estudio.

Las evaluaciones con DTC se realizaron entre abril del 2008 y diciembre del 2010, en el laboratorio de hemodinámica del Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", por neurólogos de la unidad de *ictus*. Previo a la realización del estudio, se les explicaron al paciente y a los familiares las características no invasivas y la metodología a seguir.

Se obtuvieron los siguientes datos: edad, sexo, color de la piel y la última determinación de la concentración de hemoglobina. Los enfermos no fueron sedados y no se les permitió dormir. Se utilizó un equipo de DTC, T2 DWL *Elektronische Systeme GmbH*, Alemania.

Con el enfermo acostado, en posición supina, se colocó el transductor de 2 MHz sobre las ventanas temporales; el volumen muestra fue situado en 12 mm. Las arterias cerebrales medias (ACM) se estudiaron a una profundidad entre 30 y 65 mm, en dependencia de la edad y el tamaño del cráneo de niño. La bifurcación carotídea y la arteria cerebral anterior (ACA) se exploraron entre 40-70 mm de profundidad. La porción extracraneal distal de la arteria carótida interna (ACI) se examinó a través de las ventanas submandibulares a una profundidad entre 30-55 mm, con el transductor de 2 MHz en la modalidad de *Doppler* pulsado. Los registros se realizaron con intervalos de 2 mm.

En todos los casos se guardaron los espectros con mejor ganancia y en la profundidad en que se hallaron las mayores velocidades. Los resultados del DTC se organizaron según el riesgo de desarrollar un *ictus* isquémico de acuerdo con la clasificación utilizada en el estudio STOP (del inglés, *stroke prevention study in sickle cell disease*).^{7,8}

En los enfermos en que se detectaron vmf mayores de 170 cm/s, asimetrías hemisféricas o ambos, la prueba fue repetida por otro examinador. Se consideró que existían asimetrías entre las vmf de vasos homólogos si la diferencia era mayor o igual al 30 %.

Se determinó que la ventana temporal no era útil para el ultrasonido cuando no fue posible obtener los sonogramas de las arterias de la circulación anterior, a pesar de situar los parámetros del equipo en los límites máximos permisibles de potencia y ganancia.

Se explicó a los familiares de cada enfermo la importancia de los resultados para el seguimiento y selección del tratamiento. En cada caso se obtuvo el consentimiento informado del familiar para utilizar los resultados de la evaluación con fines de investigación. La información personal se conservó de forma confidencial.

Las variables analizadas se describieron usando números absolutos, porcentajes, medias, desviación estándar y rango. El análisis estadístico se realizó empleando el paquete de programas SPSS (versión 11.5). Se empleó la t de Student para determinar si existían diferencias entre los valores medios de las variables cuantitativas. La relación entre la vmf en las arterias intracraneales y los niveles de hemoglobina se calculó con el coeficiente de correlación lineal de Pearson. Se consideró significativa una probabilidad (*p*) menor que 0,05.

RESULTADOS

Se estudiaron 32 enfermos con diagnóstico de S β talasemia remitidos desde el IHI. En estos pacientes predominó el sexo masculino (68,7 %) y en 28 el color de la piel era negro o mestizo (87,5 %). La edad media fue de 10,5 años, con diferencia estadística entre los 2 grupos estudiados (S β^0 9,3 y S β^+ 11,7 años; ($p=0,012$)). Se evaluó la misma cantidad de enfermos con los 2 genotipos de S β talasemia. El promedio de hemoglobina fue de 95 g/L (DE 16,7; rango 70-130) y los niveles más altos correspondieron a los S β^+ talasémicos ($p=0,000$) (tabla 1).

Tabla 1. Características generales de los pacientes estudiados

Parámetro	Característica	
Edad media (desviación estándar; rango)	10,5 años (3,9; 2-17)	
Sexo masculino n (%)	22 (68,7)	
Color de la piel n (%)	Negra	18 (56,2)
	Mestiza	10 (31,2)
	Blanca	4 (12,5)
Tipo de hemoglobinopatía n (%)	S β^0	16 (50)
	S β^+	16 (50)
Hemoglobina g/L, (DE)	S β^0	82,2 (10,6)
	S β^+	107,7 (10,8)

La ventana temporal no fue útil para el ultrasonido en un paciente (3,1 %); en los 31 restantes se examinaron 186 segmentos arteriales. En un solo caso con S β^0 talasemia la vmf en la ACM derecha fue de 188 cm/s (grupo condicional); en el resto, los registros fueron normales (inferiores a 170 cm/s). No existieron diferencias interhemisféricas entre los valores medios de la velocidad de flujo de cada uno de los 3 vasos evaluados (ACM: $p=0,885$, ACA: $p=0,958$, ACI: $p=0,961$), y los mayores niveles de vmf se obtuvieron en los S β^0 talasémicos (tabla 2).

Existió una correlación inversa entre el nivel de la vmf en los 3 vasos con la edad y el nivel de hemoglobina (tabla 3).

La cantidad de casos con asimetría en la vmf de vasos homólogos fue mayor para la ACA, seguido por la ACM y las carótidas internas (Fig.).

Tabla 2. Resultados del *Doppler* transcraneal de los pacientes estudiados (n = 31)

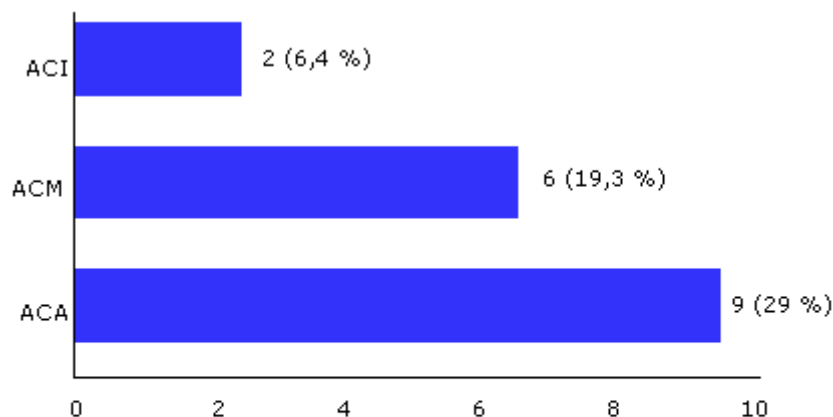
Arteria	Velocidad media de flujo (cm/s)						p
	Sβ ⁰ talasemia			Sβ ⁺ talasemia			
	Media	DE	Rango	Media	DE	Rango	
Arteria cerebral media	99,2	34,1	38-188	80,9	17,0	53-116	0,009
Arteria cerebral anterior	79,0	25,7	36-144	66,7	21,4	40-122	0,045
Arteria carótida interna	60,4	11,0	36-84	51,9	12,1	31-83	0,005

cm/s: centímetros por segundo; DE: desviación estándar.

Tabla 3. Correlación entre el resultado del *Doppler* transcraneal, la edad y los niveles de hemoglobina

Vmf (cm/s)	Edad	p	Hemoglobina	p
Arteria cerebral media	-359	0,004	-207	0,106
Arteria cerebral anterior	-389	0,002	-180	0,162
Arteria carótida interna	-208	0,106	-165	0,109

Vmf: velocidad media del flujo; cm/s: centímetros por segundo.



ACA: arteria cerebral anterior; ACM: arteria cerebral media; ACI: arteria cerebral interna.

Fig. Frecuencia de asimetrías interhemisféricas en las velocidades medias de flujo según el vaso (n, %).

DISCUSIÓN

El daño neurológico isquémico en la drepanocitosis es la consecuencia del efecto de las alteraciones moleculares de la hemoglobina que favorecen la remodelación de la pared arterial y la formación de trombos.⁹ Sin embargo, los cambios arteriales y el riesgo de *ictus* no son similares en todos los enfermos con drepanocitosis. El principal factor que determina la severidad de la enfermedad es el genotipo de la hemoglobinopatía. En la AD y en la S β^0 talasemia, el patrón clínico es más severo, seguido de la hemoglobinopatía SC y de la S β^+ talasemia, en los que la afectación del sistema nervioso es menos frecuente.¹⁰

La ausencia de Hb A en los S β^0 talasémicos, es la causa de que en la mayoría de los enfermos el curso clínico sea indistinguible del de la anemia drepanocítica; y en los niños con S β^+ talasemia las variaciones en la concentración de HbA determinan que la incidencia de crisis del sistema nervioso sea diferente en cada individuo.¹¹

El *ictus* isquémico es la complicación más discapacitante de la drepanocitosis. En la S β talasemia, hasta el 10 % de los pacientes pueden presentar lesiones isquémicas sintomáticas.^{11,12} En un estudio italiano con enfermos menores de 50 años y diagnóstico de S β talasemia, en la mitad de los casos se encontraron lesiones isquémicas en la resonancia magnética sin relación con la edad o el nivel de hemoglobina, pero sí asociadas con el número de crisis dolorosas anuales.¹³

El valor pronóstico del DTC en pacientes con drepanocitosis ha sido bien establecido^{7,8} y en la actualidad es el estudio recomendado para monitorear el riesgo de infarto cerebral en niños entre los 2 y 16 años de edad (evidencia tipo A, clase I).^{5,12}

Sin embargo, existen pocas referencias que evalúen su utilidad en enfermos con S β talasemia. *Kirkham* y otros, encontraron velocidades de flujo elevadas en solo un caso de 10 enfermos con un infarto cerebral sintomático.¹⁴ *Zafeiriou* y otros,¹⁵ en el estudio de 21 pacientes jóvenes con una edad media de 14 años y diagnóstico de S β talasemia, encontraron que el nivel más alto de vmf registrado en una ACM fue de 126 cm/s, que es un valor aceptable para un enfermo con anemia. Los resultados anteriores coinciden con los encontrados en este estudio, pues solo en un paciente de S β^0 talasemia se registró una vmf en el rango condicional (188 cm/s).

Una característica del DTC en niños con drepanocitosis es la frecuencia con que se encuentran asimetrías en la vmf de vasos homólogos, de forma independiente al nivel de velocidad media de flujo registrado. En un estudio reciente en enfermos con drepanocitosis sin estenosis intracraneales demostrada en angio IRM, se evaluó el significado de las diferencias interhemisféricas en las vmf para esclarecer en qué rango corresponden a cambios fisiológicos bilaterales, y propusieron tomar como límite de tolerancia 75 cm/s.¹⁶ Nosotros consideramos significativa la diferencia interhemisférica mayor o igual al 30 %, por ser el valor aceptado en las publicaciones referentes a neurosonología.¹⁷

Resulta interesante que la frecuencia de las asimetrías coincide con el patrón de afectación anatómica de los vasos en la anemia por células falciformes, mayor en las arterias intracraneales dependientes del territorio carotídeo y en menor porcentaje en la porción distal de la carótida interna extracraneal. En el caso de las ACAs, las asimetrías también pueden estar relacionadas con la mayor incidencia de hipoplasia en el segmento proximal (A1),¹⁸ en la que el registro de menor velocidad de flujo correspondería al vaso hipoplásico o normal.

La conclusión más importante de este estudio es que el riesgo de *ictus* isquémico en la S β talasemia es bajo de acuerdo con el resultado del DTC, pues en la mayoría de los enfermos la vmf en las ACMs era normal.

Si consideramos los resultados anteriores, la realización anual de estudios de DTC parece ser la frecuencia adecuada para monitorear a estos enfermos. Estudios futuros de carácter longitudinal con una mayor cantidad de casos, deben estar dirigidos a corroborar que no existe diferencia entre los 2 genotipos de la S β talasemia y la evolución de los enfermos en el grupo condicional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Earley CJ, Kittner SJ, Feeser BR, Gardner J, Epstein A, Wozniak MA, et al. Stroke in children and sickle-cell disease: Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology*. 1998;51(1):169-76.
2. Ohene-Frempong K, Wiener SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998;91(1):288-94.
3. Francis RB, Johnson CS. Vascular occlusion in sickle cell disease: Current concepts and unanswered questions. *Blood*. 1991;77(7):1405-14.
4. Moser FG, Miller ST, Bello JA, Pegelow CH, Zimmerman RA, Wang WC, et al. 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(5):965-72.
5. Sloan MA, Alexandrov AV, 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(9):1468-81.
6. Suliman H, Wali Y, Al Saadoon M, Zechariah M, William RR, Gujjar A, et al. Hydroxyurea or chronic exchange transfusions in patients with sickle cell disease. Role of transcranial Doppler ultrasound in stroke prophylaxis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(1):42-4.

7. 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(9):605-10.
8. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusion in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *New Engl J Med*. 1998;339(1):5-11.
9. Adams RJ. Big strokes in small persons. *Arch Neurol*. 2007;64(11):1567-74.
10. Thein SL. Genetic modifiers of the β -haemoglobinopathies. *Br J Haematol*. 2008;141(3):357-66.
11. González-Redondo JM, Kutlar F, Kutlar A, Stoming TA, de Pablos JM, Kilingç Y, et al. Hb S(C)- β + -thalassaemia: different mutations are associated with different levels of normal Hb A. *Br J Haematol*. 1988;70(1):85-9.
12. Bulas D. Screening children for sickle cell vasculopathy: guidelines for transcranial Doppler evaluation. *Pediatr Radiol*. 2005;35(3):235-41.
13. Manfrè L, Giarratano E, Maggio A, Banco A, Vaccaro G, Lagalla R. MR imaging of the brain: findings in asymptomatic patients with thalassaemia intermedia and sickle cell-thalassaemia disease. *Am J Roentgenol*. 1999;173(6):1477-80.
14. Kirkham FJ, Hewes DK, Prengler M, Wade A, Lane R, Evans JP. Nocturnal hypoxaemia and central-nervous-system events in sickle-cell disease. *Lancet*. 2001;357(9269):1656-59.
15. Zafeiriou DI, Prengler M, Gombakis N, Kouskouras K, Economou M, Kardoulas A, et al. Central nervous system abnormalities in asymptomatic young patients with S β thalassaemia. *Ann Neurol*. 2004;55(6):835-39.
16. Schmidt EA, Piechnik SK, Smielewski P, Raabe A, Matta BF, Czosnyka M. Symmetry of cerebral hemodynamic indices derived from bilateral transcranial Doppler. *J Neuroimaging*. 2003;13(3):248-54.
17. Alexandrov AV, Sloan MA, Wong LKS, Douville C, Razumovs AY, Koroshetz W, et al. Practice standards for transcranial Doppler ultrasound: Part I—test performance. *J Neuroimaging*. 2007;17(1):11-8.
18. Wechsler LR, Ropper AH, Kistler P. Transcranial Doppler in cerebrovascular disease. *Stroke*. 1986;17(5):905-12.

Recibido: 28 de noviembre del 2011.

Aprobado: 4 de enero del 2012.

Dr. *Claudio Enrique Scherle-Matamoros*. Unidad de Ictus, Piso 8A. Servicio de Neurología. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro 701. La Habana, CP 10300, Cuba. Correo electrónico: csm@infomed.sld.cu, csmatamoros@yahoo.com