

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA SECUNDARIA A CRISIS VASOCLUSIVA DREPANOCÍTICA. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA A PROPÓSITO DE UN CASO

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 1515-3460

Buenos Aires

Orihuela Rocha LE, Choclin CE,
D'Aquila SR y col. Enfermedad cere-
brovascular isquémica secundaria a
crisis vasooclusiva drepanocítica. Re-
visión bibliográfica a propósito de un
caso. *Rev Arg Med* 2019;7(1):51-55

Recibido: 25 de noviembre de 2018.

Aceptado: 10 de diciembre de 2018.

¹ Unidad de Terapia Intensiva, Hospital
Carlos Durand, Ciudad de Buenos Aires,
Argentina.

² Laboratorio de Urgencias, Departamento
de Urgencias, Hospital Carlos Durand,
Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

³ Departamento de Emergencias, Hospital
Carlos Durand, Ciudad de Buenos Aires,
Argentina.

ISCHEMIC CEREBROVASCULAR DISEASE SECONDARY TO A DREPANOCYTIC VASO-OCCLUSIVE CRISIS. BIBLIOGRAPHIC REVIEW FROM A CASE REPORT

Luis E. Orihuela Rocha,¹ Clara E. Choclin,² Silvina R. D'Aquila,³ Jessenia J. Lira García,³
Jorge Fioranelli¹

RESUMEN

La anemia de células falciformes es una hemoglobinopatía hereditaria producida por la presencia de hemoglobina "S", que disminuye la solubilidad y, a través del proceso de polimerización, da lugar a hemáties en forma de hoz que obstruyen la red microvascular (1). Se caracteriza por episodios de daño por *isquemia-reperusión* que contribuyen a la disfunción de órganos vitales (2).

PALABRAS CLAVE. Anemia falciforme, hemoglobina S, drepanocitosis.

ABSTRACT

Sickle cell anemia is a hereditary hemoglobinopathy produced by the presence of hemoglobin S, which decreases solubility and, through the polymerization process, gives rise to sickle-shaped red-blood cells that obstruct the microvascular network. It is characterized by episodes of ischemia-reperfusion injury that contribute to vital organ dysfunction.

KEY WORDS. Sickle cell anemia, hemoglobin S.

Los autores manifiestan no poseer
conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Luis Orihuela Rocha. Hospital Carlos
G. Durand. Juan B. Ambrosetti, Ciudad
de Buenos Aires. Av. Díaz Vélez 5044
(C1405DCS), CABA. Correo electrónico:
luiss.or13@gmail.com.

Introducción

La anemia de células falciformes o drepanocitosis es una enfermedad autosómica que sigue un patrón mendeliano común, cuya alteración resulta de la sustitución de un aminoácido, el ácido glutámico, por valina en la posición 6 de la cadena β , lo que da lugar a una hemoglobina S falciforme (HbS) mutante (1,3). Es de gran prevalencia en personas de raza negra y su mestizaje, quienes pueden ser portadores de hemoglobina S en su forma homocigota (HbS HbS) o heterocigota (HbA HbS); en este último caso da lugar sólo al rasgo falciforme (2).

Reportamos el caso de un paciente masculino de 25 años con antecedente de anemia drepanocítica y betatalasemia diagnosticado en la infancia, quien se hospitalizó en nuestro hospital por reagudización de la enfermedad tras haber abandonado el tratamiento y el seguimiento por cinco años. En el momento de la consulta refirió paresia braquiocrural derecha y afasia de expresión, que requirió intubación orotraqueal, asistencia respiratoria mecánica y eritroaféresis con recambio de diez unidades de glóbulos rojos por única vez.

Objetivos

Describir un caso clínico de crisis vasooclusiva cerebral aguda en el contexto de un paciente con diagnóstico de anemia drepanocítica.

Material y métodos

Estudio descriptivo de corte transversal. Paciente atendido en los servicios de Terapia Intensiva, Neurología, Hematología y Hemoterapia del Hospital Carlos Durand en los meses de julio y agosto de 2018.

Caso clínico

Un paciente masculino de 25 años, argentino, nacido en Tigre, provincia de Buenos Aires, con antecedentes de anemia drepanocítica y betatalasemia, diagnosticado en la infancia, politrasfundido, con múltiples internaciones por crisis y secuestro óseo en columna lumbar, artritis séptica en patela derecha, abandono de tratamiento prolongado con hidroxurea y ácido fólico acudió a nuestro hospital por cuadro clínico de cuatro días de evolución caracterizado por cefalea intensa 10/10, fiebre y malestar general, que evolucionó con progresión de foco neurológico, leve paresia braquiocrural derecha y afasia de expresión, interpretado como síndrome confusional y plejía braquiocrural derecha. Se solicitó tomografía de encéfalo, que reveló área subcortical levemente hipodensa de bordes difusos en proyección frontal izquierda (Figura 1); punción lumbar ligeramente turbia, postcentrifugado: ama-

rillo límpido con botón hemático; recuento de leucocitos: 8; hematíes: abundante cantidad; glucosa en líquido cefalorraquídeo (LCR): 50 mg % (valor de referencia: 50-75 mg %); proteínas en LCR: 25 mg % (valor de referencia: 15-40 mg %); presencia de drepanocitos en líquido cefalorraquídeo (Figura 2). Se envió muestra para cultivo que no desarrolló bacterias; reacción en cadena de la polimerasa (RCP) en tiempo real para búsqueda de herpes tipo 1 y 2, varicela zóster y enterovirus: todos negativos. Se realizaron hemocultivos por 2 que no desarrollaron bacterias; se inició antibióticoterapia con ceftriaxona para cubrir foco meníngeo. El paciente ingresó a terapia intensiva y alcanzó un deterioro neurológico agudo, Glasgow 3/15, y estado de coma con rigidez de decerebración, hiperreflexia en miembros inferiores, hipotonía de extremidades superiores, e insuficiencia ventilatoria, con requerimiento de intubación orotraqueal y asistencia mecánica respiratoria. Se interconsultó con Hematología y se solicitó electroforesis de hemoglobina, cuyos resultados indicaron: hemoglobina A, 74%; hemoglobina A2, 3,2%; hemoglobina F, menos del 2%; hemoglobina S, 100%. Se realizó eritroaféresis con recambio de volemia de 70% con 10 unidades de glóbulos rojos (6340 ml) irradiados, filtrados y desleucocitados; electroforesis con control de hemoglobina S posterior a recambio de 22%. El frotis de sangre periférica por hematología informó: anisopoiquilocitosis, policromatofilia, punteado basófilo, drepanocitos, células diana, cúmulos plaquetarios (Figura 3); por lo cual se inició hidroxurea y ácido fólico. Se efectuó una tomografía axial computarizada (TAC) de encéfalo y se observó en la topografía cortico/subcortical frontoparietal izquierda un área hipodensa difusa y mal definida que determinaba el borramiento de los surcos subyacentes; fosa

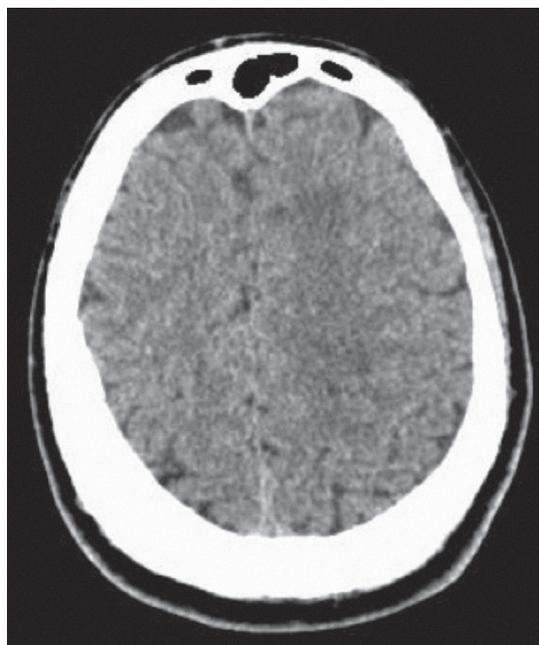


Figura 1. Área subcortical sutilmente hipodensa de bordes difusos en proyección frontal izquierda.

posterior sin lesiones por este método de imágenes (Figura 4). Intercurrió con sepsis a foco respiratorio con rescate de *Acinetobacter baumani*, que recibió tratamiento dirigido. Se realizó un electroencefalograma cuyo informe no arrojó descargas patológicas. El ecocardiograma reveló motilidad global conservada; Fey de 71%. El paciente se sometió a traqueotomía por *weaning* dificultoso, sin mejoría neurológica, persistencia de hiperreflexia, crisis focales que no mejoraban con anticomieles, angiogramía de encéfalo control con leve mejoría de perfusión en el nivel de la corteza cerebral.

Conclusión

Debido a que se trata de una patología poco frecuente, el importante desafío diagnóstico que representa en la práctica médica, que implica un reto terapéutico y condiciona un pronóstico reservado para el paciente, informamos sobre este caso, ya que se arribó al diagnóstico microbiológico de crisis isquémica vasooclusiva secundaria a anemia drepanocítica en una forma atípica de presentación: con presencia de drepanocitos en líquido cefalorraquídeo.

Discusión

Definición

La anemia falciforme (AF) es un desorden genético autosómico que ocurre debido a la presencia de una forma anormal de hemoglobina (Hb), causada por una mutación puntual que resulta de la sustitución de ácido glutá-

mico por valina en la sexta posición en la cadena β de la hemoglobina, lo cual da origen a la hemoglobina S (HbS) mutante (4). Es de gran prevalencia en personas de raza negra y su mestizaje, quienes pueden ser portadores de hemoglobina S en su forma homocigota (HbS HbS) o heterocigota (HbA HbS); en este último caso da lugar sólo al rasgo falciforme (3).

El concepto “síndrome por hemoglobina S” comprende todas las situaciones en las que se hereda el gen *HBB* que codifica para hemoglobina S, ya sea en estado homocigoto o heterocigoto. La “enfermedad por hemoglobina S” incluye a los genotipos que se asocian con anemia hemolítica y episodios vasooclusivos dolorosos: HbS/S, HbS/C, HbS/ β^0 talasemia y HbS/ β^+ talasemia. Las combinaciones de HbS con HbO Arab, HbE o HbD son menos frecuentes (1-3).

Patogenia

El evento fisiopatológico primario en la HbS es la formación del polímero cuando la molécula se desoxigena. La polimerización depende de la concentración intraeritrocitaria de HbS, el grado de desoxigenación de la hemoglobina, el pH y la concentración de HbF. Los cambios en la viabilidad e integridad de los eritrocitos tienen como consecuencia la hemólisis, extravascular e intravascular, y la vasooclusión, que son las características que definen a la drepanocitosis. La hemólisis, medida crítica de la gravedad de la enfermedad, es responsable de muchas de las complicaciones que se presentan a lo largo de la vida, y es posible reconocer dos subfenotipos de acuerdo con el ritmo hemolítico: el subfenotipo viscosidad/vasooclusión y el subfenotipo hemólisis/disfunción endotelial (5).



Figura 2. Microscopio óptico 40x. LCR en cámara de Neubauer. Observación de drepanocitos.

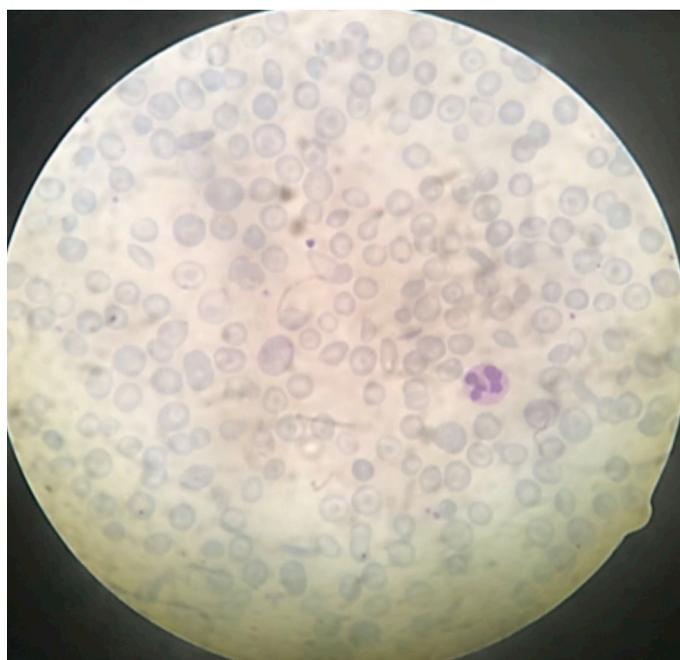


Figura 3. Frotis de sangre periférica: anisopoiuilocitosis, policromatofilia, punteado basófilo, drepanocitos, células diana, cúmulos plaquetarios.

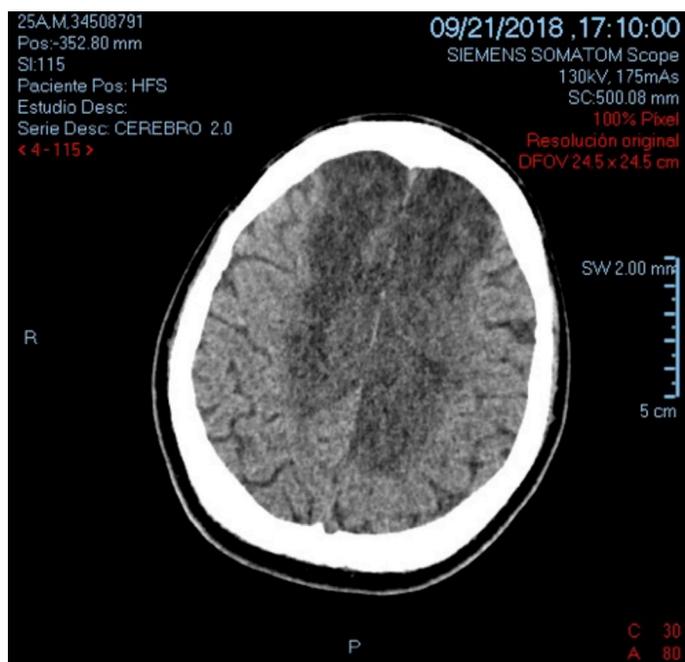


Figura 4. Topografía córtico subcortical frontoparietal izquierda. Se observa área hipodensa difusa y mal definida que determina borramiento de los surcos subyacentes.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son muy proteiformes y varían en frecuencia y severidad entre los pacientes, así como a lo largo de la vida de un mismo paciente. Incluyen tres grupos de signos y síntomas: anemia hemolítica y sus complicaciones, dolor y daño orgánico crónico (1,3).

- *Anemia y sus complicaciones*
Exacerbación de la anemia como hiperhemólisis, secuestro esplénico, crisis aplásicas y complicaciones relacionadas a transfusiones, como síndrome de hiperviscosidad, hemólisis inmune y sobrecarga de hierro.
- *Dolor*
Crisis vasooclusivas, fallo multiorgánico agudo, dolor iatrogénico, dolor neuropático.
- *Daño orgánico crónico*

Complicaciones neurológicas (accidente cerebrovascular [ACV], aneurismas, infarto cerebral silente, accidente isquémico transitorio [AIT], convulsiones), pulmonares (síndrome de tórax agudo), cardiovasculares (cardiomegalia, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva [ICC], hipertensión arterial y pulmonar), hepatobiliares (colecistitis, litiasis/barro biliar, hepatitis viral) y gastrointestinales, esplénicas (infarto esplénico, asplenia funcional, hiperesplenismo, secuestro esplénico), musculares, óseas y cutáneas (necrosis avascular, miositis, osteomielitis, osteopenia, osteoporosis), renales y genitourinarias (insuficiencia renal, hematuria, priapismo, síndrome nefrótico, pielonefritis), infecciosas (sepsis, meningitis), oftálmicas (desprendimiento de retina, signo de la coma, glaucoma, hipema, mancha salmón) y óticas (sordera).

El ACV ocurre en el 11% de los pacientes menores de 20 años y en el 24% de los adultos de hasta 45 años. El pico máximo de incidencia es entre los 2 y 10 años. Los territorios más frecuentemente involucrados son la carótida interna distal y proximal de la cerebral anterior y media. El ACV es isquémico o trombótico en el 75% de los pacientes pediátricos, y en los adultos es más frecuente el hemorrágico. La presión sistólica elevada, la leucocitosis y la anemia severa se correlacionan con injuria cerebral. Los eventos agudos en el sistema nervioso central (SNC) están asociados con la edad, antecedentes de ACV, AIT y síntomas neurológicos. Las manifestaciones clínicas neurológicas en pacientes con AF ocurren por varias vías. Una de ellas es la hiperplasia de la íntima vascular cerebral por efecto de la lesión provocada por el flujo sanguíneo marcadamente aumentado, secundario a la anemia, lo que sugiere que las lesiones endoteliales en los sitios de alto flujo de turbulencia pueden ser un factor clave. Otra forma de enfermedad cerebrovascular es la hemorragia cerebral, que ocurre por ruptura del área dilatada de las arterias asociadas a la enfermedad de Moya-Moya, o bien por necrosis de la pared del vaso o por microaneurisma (6).

Para que se produzca el infarto cerebral se han señalado varios mecanismos. Uno de ellos es el predominio de lesiones en los grandes vasos, que restringen el flujo y causan compromiso hemodinámico; también se han mencionado el taponamiento u oclusión de vasos pequeños por eritrocitos rígidos que producen isquemia microcirculatoria y la condición de anemia crónica que amplifica los efectos de los dos mecanismos anteriores.

Exámenes complementarios

Hemograma

Los niveles de hemoglobina son normales en los heterocigotas y moderada a severamente disminuidos en los homocigotas; en las asociaciones de HbS con otras hemoglobinopatías están disminuidos en grados variables. El volumen corpuscular medio (VCM) es normal o ligeramente elevado, pero se encuentra francamente disminuido en las asociaciones de HbS con otras patologías (talasemia). La morfología eritrocitaria es normal en el portador de HbS; en el homocigota, las alteraciones generalmente se presentan luego de los 6 meses de vida, con marcada anisopoiquilocitosis, drepanocitos, dianocitos, policromatofilia y cuerpos de Howell-Jolly (7).

Electroforesis de hemoglobina

En la electroforesis en acetato o gel de agarosa en medio alcalino, la HbS tiene una movilidad intermedia entre HbA y HbA2. En la electroforesis capilar se manifiesta con un pico en zona 5. Dado que hay variantes de hemoglobina bastante frecuentes que en medio alcalino tienen igual movilidad electroforética que la HbS (HbD, G Phil, Lepore, Hb Hasharon, etc.), es recomendable realizar también electroforesis en gel de agar en medio ácido para poder separar estas hemoglobinas.

Otras pruebas

Las pruebas de drepanoformación inducida por metabisulfito de sodio y/o la del descenso de la solubilidad con ditionito de sodio son característicamente positivas y confirman el diagnóstico. Se debe tener en cuenta que algunas hemoglobinas poseen también la mutación de la HbS asociada a otra mutación y drepanoforman. Se pueden dar falsos negativos cuando hay bajo número de eritrocitos con HbS o aumento de Hb fetal.

Biología molecular

Debe quedar reservada para situaciones especiales como ausencia de familiares, transfusiones repetidas o en pacientes con sospecha de genotipos complejos.

Resonancia magnética cerebral

Es útil para continuar la evaluación de una anomalía cerebral establecida o investigar un déficit neurológico focal y permite la detección de anomalía dentro de las 2 a 4 horas de haberse iniciado la alteración neurológica.

Para evaluar el riesgo y prevenir la enfermedad cerebrovascular isquémica se utiliza el doppler transcraneal, que mide la velocidad de flujo en las arterias cerebrales grandes y debe realizarse periódicamente. Su valor normal es de 170 cm/seg o menor. Velocidades inferiores a 70 cm/seg indican estenosis severa y riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular.

Tratamiento

El tratamiento transfusional tiene como objetivo mejorar la capacidad de transporte de oxígeno y su distribución a los tejidos para aumentar el nivel de hemoglobina total; disminuir la viscosidad sanguínea y aumentar la saturación de oxígeno diluyendo la concentración de HbS, y suprimir la producción endógena de glóbulos rojos portadores de HbS debido a una mejor oxigenación tisular. La transfusión de glóbulos rojos desplasmados (GRD) en los pacientes con drepanocitosis ayuda a mejorar la anemia sintomática, y a prevenir y/o resolver fenómenos vasooclusivos (8).

El volumen de recambio estará determinado por el nivel de HbS residual que se desee en el paciente (p. ej., <30%). El nivel de hemoglobina total no debe superar los 10 g/dl ya que niveles superiores ocasionan hiperviscosidad y riesgo de fenómenos vasooclusivos.

La *hidroxiurea* es la única medicación aprobada para el tratamiento de la drepanocitosis. Tiene múltiples efectos beneficiosos que pueden contribuir a su eficacia mediante la inducción de la producción de HbF, con el incremento concomitante de la hemoglobina total, disminución de la hemólisis con menor liberación de hemoglobina libre e inhibición de la polimerización de la HbS por la mezcla con moléculas híbridas ($\alpha^2\beta\text{S}\gamma$) con mayor solubilidad que la hemoglobina S. A través de su efecto mielosupresor reduce el recuento leucocitario y la expresión de las moléculas de adhesión que contribuyen a la vasooclusión. Modifica las interacciones eritrocito-endoteliales y las propiedades reológicas de las células que contienen hemoglobina S (9).

Quelación de hierro en terapia transfusional crónica, con Deferasirox[®]. [RAM](#)

Referencias bibliográficas

- Eberle E, Torres F, Rapetti MC y col. Eritropatías. Sociedad Argentina de Hematología. 2017; p. 112
- Manzur F, Ángel K, Corrales H. Manifestaciones cardiovasculares de anemia de células falciformes. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2015;22(4):187-96. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563315001035>
- Viloria AJA, Torres HJG, Tarud GJD. Anemia de células falciformes: Una revisión. *Salud Uninorte* 2016;32:513-27
- Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette". Correnti M, Veitía D, Perrone M. Investigación clínica [Internet]. Universidad del Zulia; 2011 [citado el 8 de noviembre de 2018];52:207-215. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332004000100005
- Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette". Correnti M, Veitía D, Perrone M. Investigación clínica [Internet]. Vol. 52, Investigación Clínica. Universidad del Zulia; 2011 [citado el 25 de agosto de 2018];52:207-215. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332004000100005
- Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. Epidemiology of sickle cell disease hospital admissions in Brazil [Internet]. *Rev Saúde Pública* 2005 [citado el 8 de noviembre de 2018];39. Disponible en: www.fsp.usp.br/rsp
- Battle A, Núñez J, Montes Gaisán C, Insunza A. Protocolo diagnóstico de las anemias hemolíticas. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado [Internet]. 2012 [citado el 8 de noviembre de 2018];11(20):1238-41. Disponible en: <http://www.medicineonline.es>
- Wang WC, Dwan K. Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease. En: Wang WC, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [citado el 8 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003146.pub2>
- Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet] 20 de abril de 2017 [citado el 8 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002202.pub2>