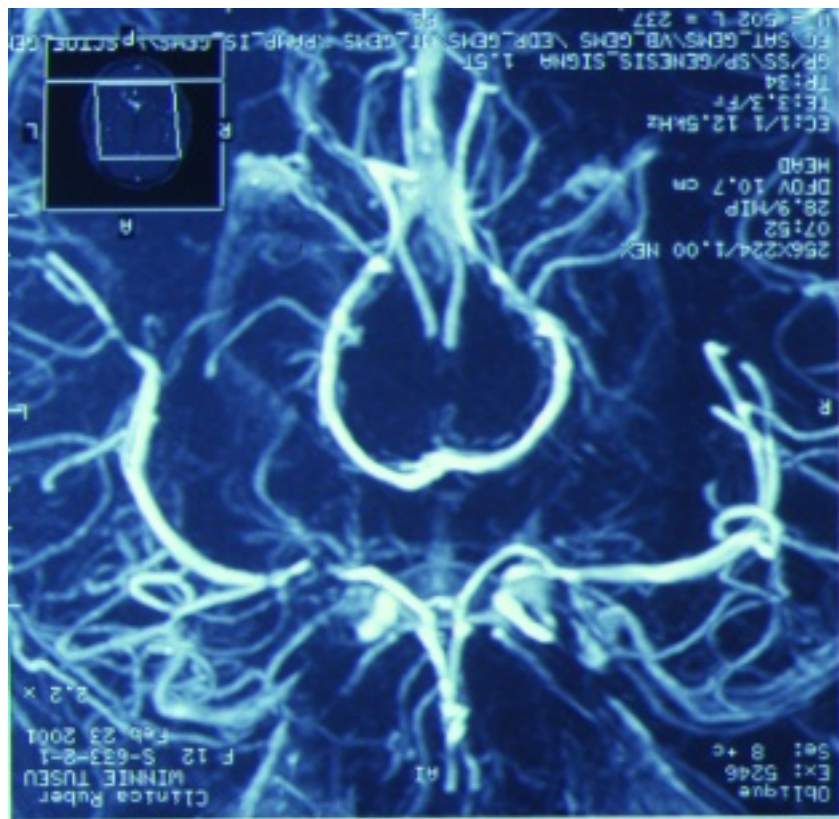


ACCIDENTES CEREBROVASCULARES EN DREPANOCITOSIS.



Antonio Cuñarro Alonso.

ACCIDENTES CEREBROVASCULARES EN DREPANOCITOSIS.

ANTECEDENTES

La drepanocitosis, hemoglobinopatía S o anemia de células falciformes es una hemoglobinopatía propiamente dicha, es decir un defecto de formación de las cadenas de globina; en la que se ha producido una sustitución en la cadena Beta, del ácido glutámico en la posición 6 por una molécula de valina (Hb $\alpha_2\beta_2^{6\text{ val}}$). Esta variante origina una hemoglobina en forma de hoz o Hb S (del inglés "sickle") que se hereda de forma autosómica recesiva si bien es necesario dos copias de Hb S o una copia de ésta junto con otra variante de globina Beta (como la Hb C, O, D...) para producir expresión clínica. Los portadores de Hb S presentan una protección (al menos relativa) para la malaria, motivo por el que muy probablemente se explique la alta prevalencia de Hb S en individuos de África (40-45% de portadores en algunas zonas) y de la región mediterránea (Turquía, Grecia, Italia y España en unas pocas familias). A pesar de dicha ventaja las personas con anemia falciforme presentan una significativa morbi-mortalidad (Ashley Koch, 2000).

La gravedad clínica es variable, desde formas asintomáticas (rasgo falciforme) hasta formas homocigotas severas. Cuando la Hb S pierde oxígeno, o bien el hematíe se deseca se ocasiona una polimerización de la hemoglobina y una precipitación en el interior del hematíe, adoptando él mismo una morfología de hoz o célula falciforme (se forman estructuras filamentosas agrupadas que originan bastoncillos rígidos de aspecto vítreo responsables del carácter quebradizo y espiculado de estas células). Otras hemoglobinas (Hb C, D de Los Ángeles, y la O de Arabia) también experimentan ésta polimerización de la desoxi-Hb S, así como la hemoglobina A pero está en menor grado. Sin embargo la Hb F está siempre libre de polímeros de desoxi-Hb S, motivo por el cual los individuos con niveles más elevados de Hb F presentan formas especialmente leves de la enfermedad. Los pacientes con drepanocitosis que han coheredado genes de la talasemia alfa también padecen formas de gravedad modificada de la

enfermedad (Neonato, 2000); si bien tampoco se libran de las manifestaciones clínicas de los homocigotos SS (Manfre, 1999).

Estos hematíes falciformados colapsan la microcirculación sanguínea ocasionando las denominadas crisis vaso-oclusivas, responsables de isquemia de órganos múltiples, y en situaciones prolongadas infartos. Además la alteración de la deformabilidad del hematíe ocasiona la destrucción del mismo y por tanto su hemólisis intravascular. Los infartos subclínicos suelen ser más frecuentes fundamentalmente en la médula renal ya que por ser un medio hipertónico se produce extracción de agua del hematíe e infartos de papila, reconocidos por la aparición de isostenuria. Otros órganos en los que con frecuencia aparecen infartos son: cerebro (la drepanocitosis es la primera causa de ACV en la infancia. Earley, 1998), huesos, pulmón (asociados a neumonitis o a embolias grasas debidas a infartos de la medula ósea, que causan el llamado síndrome del tórax agudo), riñón (fibrosis glomerular y tubular difusa con aparición de poliuria e hipostenuria), piel (úlceras maleolares) y bazo, que como consecuencia de los infartos de repetición va perdiendo su función ocasionándose un hipoesplenismo o "autoesplenectomía" que favorece las infecciones por gérmenes encapsulados, a lo que ayuda los bajos niveles de opsoninas séricas y las muy deprimidas funciones fagocitaria y reticuloendotelial. De hecho la sepsis neumocócica es la causa más frecuente de mortalidad en estos niños. Los infartos óseos pueden a su vez sobreinfectarse, y es típica la infección por Salmonella.

Esta clínica puede estar agravada por cuatro tipos de crisis: hemolíticas, aplásicas (acompañando a la infección por parvovirus B 19), sintomáticas o dolorosas y de secuestro (hiperesplenismo agudo, en lactantes y niños pequeños muchas veces asociado a síndrome febril; en el que se acumulan rápidamente en el bazo grandes cantidades de sangre presentando esplenomegalia y signos de colapso periférico). En el lactante la forma de comienzo suele ser insidiosa cursando con un síndrome anémico paulatinamente en los 2-4 primeros meses de vida siendo bien tolerado; mientras que gran parte de la Hb F va siendo sustituida por Hb S, junto con ictericia prolongada y/o crisis repetidas de fiebre de causa desconocida. La dactilitis falciforme aguda (sd. mano-pie: hinchazón dolorosa generalmente simétrica) suele ser el primer signo evidente de lactante con drepanocitosis (Preiss 1998). Esta dactilitis refleja necrosis isquémica de pequeños huesos, con radiología normal en la fase aguda pero con lesiones destructivas y de reacción perióstica dos semanas después. Otras manifestaciones clínicas son: priapismo por acúmulo de sangre en cuerpos cavernosos, la cardiomegalia por miocardiopatía falciforme, la aparición de cálculos biliares

y la hemosiderosis asociada a la sobrecarga férrica en hígado, páncreas y corazón. Estos niños presentan a su vez retraso pondero-estatural, y de la pubertad; en el que el déficit de cinc puede jugar un papel importante.

En el hemograma se observa una hemoglobina entre 5-9 g/dL, reticulocitos entre 5-15%, leucocitos $12-20 \times 10^3/\text{mm}^3$ con predominio de neutrófilos. Suele haber trombocitosis y baja VSG. En el frotis de sangre periférica se pueden encontrar dianocitos, poquilocitos y hematíes falciformes (patognomónicos), así como hematíes nucleados y cuerpos de Howell-Jolly. En el autoanalizador puede haber pruebas hepáticas anormales, hiperbilirrubinemia e hipergammaglobulinemia difusa. En el aspirado de médula ósea habrá intensa hiperplasia con predominio de la serie roja, mientras que en las radiografías se puede observar osteoporosis y aumento de los espacios medulares.

El diagnóstico consiste en la demostración de la Hb S para lo cual se recurre a la electroforesis a pH alcalino, la cual descubre una hemoglobina de movilidad intermedia entre la Hb A y la Hb A₂. Para confirmar la presencia de Hb S se realiza una electroforesis a pH ácido o una prueba de la solubilidad de la hemoglobina en la que cuando existe más de un 15% de Hb S se forma un precipitado turbio. También es posible el diagnóstico prenatal con técnicas de ADN para detectar la sustitución propia del nucleótido Beta^s en los amniocitos o en las células obtenidas por biopsia corial.

En cuanto al tratamiento, es fundamental la vacunación contra Neumococo, H. influenzae y VHB, así como el mantenimiento de profilaxis antineumocócica desde los 4 meses de edad y hasta al menos los 5 años con fenoximetilpenicilina V.O. (125 mg/12h en < 5 años y 250 mg/12h en > 5 años); prolongando esta pauta ante esplenectomía o infecciones neumocócicas graves de repetición. Casi siempre es posible tratar las crisis dolorosas con paracetamol solo o asociado a codeína, pero las formas más graves requieren de hospitalización y de narcóticos (cuyo uso se puede reducir con el empleo de Ketorolaco). Los casos de deshidratación y acidosis deben ser corregidos urgentemente por vía IV, evitando la sobrehidratación. Son también urgencias la aparición de palidez y esplenomegalia brusca (secuestro esplénico agudo) y la fiebre por el riesgo vital que suponen las infecciones bacterianas; por lo que ante fiebre > 40 °C, toxemia, meningitis o signos de infección grave, se recurrirá a Ceftriaxona IV, medidas de sostén y toma de cultivos. En caso de dolor crónico invalidante, lesiones isquémicas como tórax agudo, priapismo o ictus; o como

preparación para la cirugía se pueden utilizar transfusiones de hematíes para aliviar los síntomas y evitar nuevas complicaciones hipóxicas. Aunque rara vez están indicadas dichas transfusiones durante las crisis dolorosas pues no alteran el curso de éstas. Los concentrados de hematíes están especialmente indicados en casos de crisis aplásicas y en los secuestros esplénicos, los cuales si son repetidos precisan de esplenectomía. Como veremos los niños con ictus y que presentan miocardiopatía u otras complicaciones graves requieren transfusiones crónicas a las que es necesario asociar quelantes del hierro. También veremos como se utilizan algunos quimioterápicos como el butirato o la hidroxurea para incrementar los niveles de Hb F. A pesar de todo el tratamiento anterior el trasplante de medula ósea es el único procedimiento curativo, con elevada tasa de éxitos en Europa en niños sin secuelas graves, ya que si éstas ya se han instaurado sólo se consigue que prenda el injerto y se estabilicen las lesiones en la mayoría de los casos.

ACCIDENTES CEREBROVASCULARES EN DREPANOCITOSIS

El daño cerebral por isquemia es la complicación más discapacitante de la anemia de células falciformes (Hb SS). La prevalencia de infartos clínicos se aproxima al 10% en EEUU (5-17%. Ohene-Frempong, 1998), lo que representa una incidencia de 0,7%/año (Ohene-Frempong, 1991). Estos ictus sobrevienen como consecuencia del estrechamiento de la carótida interna a nivel distal y de las arterias cerebral media y cerebral anterior fundamentalmente a nivel proximal, debido la proliferación de la íntima a expensas de fibroblastos y células musculares lisas, sin o con muy poco componente inflamatorio acompañante. La oclusión resulta de la progresión de este fenómeno, de una embolización o de la formación de un trombo a dicho nivel; a lo que contribuye la alteración falciforme en las propias células rojas. El progresivo daño intimal favorece además el desarrollo de aneurismas lo que explica la aparición de fenómenos hemorrágicos a partir de la tercera década de la vida; mientras que los ictus isquémicos predominaban a edades más tempranas y por encima de los 30 años; siendo además las tasas de mortalidad mayores para los ACV hemorrágicos (25%) y dentro de las 2 semanas tras el primer evento (Ohene-Frempong, 1998). La

edad media de aparición del primer ACV isquémico está entre los 7-8 años habiéndose observado que cuanto más joven es el paciente peor pronóstico manifiesta, ya que hay mayor riesgo de secuelas como disfunción cognitiva permanente, hemiparesia residual o crisis convulsivas de mal control; sin embargo no se suele asociar a exitus inminente. La forma clínica de aparición suele ser una hemiparesia izquierda siendo éste además el síntoma residual más frecuente; sin embargo los pacientes suelen recuperarse de su clínica neurológica (62,5%) en un plazo de días o semanas, independientemente del tratamiento aplicado (Ohene-Frempong, 1991). Otras manifestaciones clínicas son las monoparesias, crisis convulsiva, afasia, etc. Estas lesiones persisten a pesar del tratamiento transfusional pero el carácter de la lesión varía, lo que sugiere cierto componente de reversibilidad (Russell, 1984). En niños sin tratamiento, la repetición de estos ictus suceden en dos terceras partes de los casos (Pegelow, 1995) y sobretodo dentro del primer año tras el ACV, elevándose al 80% de los casos si trascurren 3 años (Powars et al. 1978).

Durante la terapia con transfusiones simples mantenidas (cada 3-6 semanas) la mayor parte tienen una menor recurrencia de episodios clínicos isquémicos (reducción del 90%. Buchanan, 1983); si bien no previenen las hemorragias intracraneales ni los eventos neurológicos transitorios (Ohene-Frempong, 1998); si bien estos eventos transitorios no parecen estar relacionados con ictus recidivantes (Pegelow, 1995). En la primera década de vida la vasculopatía cerebral no es un proceso estático, y así durante el primer año de la terapia transfusional se ha visto como existen mejorías en las neuroimágenes funcionales (PET: tomografía de emisión de positrones) (Powars et al. 1999), mientras que otros desarrollaban nuevas lesiones "penumbra" asintomáticas, e infartos incompletos o "silentes". El seguimiento de estos infartos "asintomáticos" demostró que el 50% de ellos progresaban en técnicas de imagen de resonancia magnética y angiografía (Wilimas, 1980) y que un 38% se convertían en sintomáticos. Aunque puede no haber déficit focales como hemiparesia o parestesias, hay un progresivo deterioro en la función cognitiva (matemáticas, vocabulario y coordinación). Si bien algunos autores afirman (Bernaudin, 2000) que los ACV silentes no producirían alteraciones cognitivas evidenciables por test neuropsicológicos (Wechsler Intelligence Test - WISC III - WIPPSI -R) si no se asocian a trombocitosis (>500.000 plaquetas) o a anemia severa (hematocrito <20%) .

El 12% de los pacientes con hemoglobina SS presentan ya ACVs a los 20 años, tanto en sustancia blanca como en sustancia gris, de predominio en

lóbulo frontal y parietal; mientras que a dicha edad presentan infartos silentes en RM el 11% y fundamentalmente en sustancia blanca. Hasta en 2/3 partes existían lesiones bilaterales (tanto en el grupo clínico como en el silente). Si existe historia de ACV las lesiones suelen ser más numerosas y mayores, siendo la lesión mayor superior a 1.5 cm en el 75% de los casos, lo que sugiere afectación de un vaso grande; mientras que si no existe clínica previa de ACV la lesión más grande será inferior a éste tamaño en el 60% de los niños.

El objetivo primario es preservar la función cerebral normal en niños con drepanocitosis, así como prevenir la progresión de la isquemia preclínica y evitar el empeoramiento de la clínica ya establecida. Para ello el primer paso es identificar a los niños con alto riesgo de vasculopatía cerebral arterial antes del desarrollo de déficits neurológicos focales, para lo cual se requieren estudios de neuroimagen. Existe una gran controversia histórica en resolver cual es el mejor test de screening, pues según ponen en manifiesto ciertos estudios el conjunto de pruebas evidenciarían distintos aspectos de la fisiopatología, así por ejemplo la RM es capaz de detectar infartos silentes (que suelen presentarse en pacientes con test neuropsicológicos alterados, los cuales a su vez podrían servir de indicadores sensibles de estos ictus asintomáticos o incompletos) y la DTC (Doppler transcraneal) identificaría a pacientes con riesgo aumentado para ACV y por tanto aquellos que se beneficiarían de transfusiones profilácticas. Esto explicaría las discordancias encontradas al comparar resultados entre RM y DTC (Wang, 2000). En los últimos años se recomienda la realización de ecografía Doppler transcraneal junto con estudios neurofuncionales (PET o SPECT), confirmándose resultados por resonancia magnética (RM) o angioRM. El DTC llevaría a cabo mediciones de dirección y velocidad de flujo sanguíneo en arteria cerebral anterior, media y posterior, arteria basilar y sifón carotideo (Adams, 1998). Tanto la demostración de velocidades elevadas (> 200 cm/seg) como la de velocidades bajas son manifestaciones de oclusiones incipientes y/o estenosis, con un gran riesgo de ACV en niños SS (RR = 44; 5.5 - 346 $p < 0.05$. Adams. et al. 1992). La sensibilidad y especificidad de esta prueba con respecto a angio RM varía en función de la concentración de hemoglobina en el momento del estudio, el equipo utilizado y el punto de corte de velocidad máxima tomado como referencia (DeBaun, 1995). La aparición en el DTC de velocidades de flujo > 170 cm/seg es tomada por algunos autores (Adams, 1997) como punto de corte para realizar DTCs más frecuentemente o completar el estudio con otra técnica de imagen (RM).

La ultrasonografía no parece de utilidad en el seguimiento de niños trasfundidos ya que las velocidades disminuyen en arteria cerebral media y carótida interna con el aumento del nivel de hemoglobina, a pesar de la evidencia de incremento de estenosis vascular. El gran valor de esta prueba es la rápida identificación de estados de gran velocidad de flujo, y por tanto de alto riesgo de ictus en individuos SS asintomáticos no transfundidos. Esta alteración del flujo sanguíneo en el DTC se puede detectar antes incluso que las estenosis vasculares con la angiografía (Adams, 1997). Otros prefieren la utilización de DTC junto con exámenes neurológicos (neuropsicológicos) usando para la confirmación RM, obteniendo una sensibilidad del 92% y un 83% de especificidad (Siegel, 1995). La alteración en los test verbales reflejan una lesión funcional de hemisferio izquierdo mientras que pacientes con hemiparesia izquierda tendrán alteraciones en test "visuo-prácticos" (Wilimas, 1980). Los pacientes con lesiones en la RM son los que peores test neuropsicológicos mostraron (Armstrong, 1996). Igualmente concluye Steen (1999) correlacionando anomalías en la RM, peores resultados en el Wechsler test y niveles inferiores al 27% en el hematocrito.

En cuanto a las técnicas de imagen la RM permite la visualización anatómica de las lesiones de pequeño vaso (hiperintensas en T₂, hipointensas en T₁) y localizadas preferentemente en la gran convexidad cerebral sobretodo en la distribución vascular de la arteria cerebral media y anterior en la sustancia gris y en las zonas "límite" de la sustancia blanca. A estas imágenes se asocia dilatación ventricular y surcos prominentes sobre el área infartada (Bernaudin, 2000).

La angioRM presenta una especificidad equivalente a la angiografía en el diagnóstico de la estenosis arterial cerebral de vaso grande, vaso pequeño y vaculopatía de moyamoya (aparición de arterias perforantes dilatadas en ganglios basales que actúan como colaterales ante la obstrucción del flujo de la arteria cerebral media a nivel proximal) y de los aneurismas del polígono de Willis (S 80.5% y E 94%), originando un menor riesgo, un menor tiempo de procedimiento y no necesitando una transfusión pre-prueba con respecto a la angiografía, la cual precisa de observación, hidratación y exanguinotransfusión o transfusión simple antes, durante y tras su realización para disminuir los riesgos de ésta (Russell, 1976).

Otra de las pruebas aplicables sería la resonancia magnética espectroscópica, y de difusión y perfusión (Gadian, 2000) que demuestran cambios metabólicos en áreas de isquemia reciente (minutos) con aumento

de lactato y glutamato y descenso de N-acetilaspartato, lo cual permite distinguir infartos nuevos de antiguos.

La PET puede demostrar alteraciones en el metabolismo neuronal y en el flujo sanguíneo, alteraciones observadas incluso en sujetos con RM normal o más extensas (incluso bilaterales) que las lesiones encontradas en la RM convencional. La sensibilidad de RM o PET para confirmar isquemia cerebral en individuos con exploración neurológica normal es del 89%, pero si utilizamos ambas se incrementa al 100 %. (Powars et al, 1999). La PET se muestra a su vez útil para la evaluación de la mejoría metabólica tras el tratamiento, realizándose de forma semestral (la mejoría es más evidente a partir de los tres años de tratamiento). Sin embargo la PET no puede sustituir la realización de resonancia magnética pues no es capaz de identificar lesiones atróficas en el área de la corona radiada debido al poco consumo de glucosa en dicha región (Powars, 1999), ni tampoco parece ser válida para la demostración y seguimiento en lesiones en pequeño vaso, en la profundidad de la sustancia blanca (Reed, 1999).

Como resumen se podría concluir que (Seibert, 1998):

- DTC como screening de ACV en asintomático no tratados.
- Si DTC y angioRM positivas en asintomáticos = riesgo ACV clínico.
- Si DTC o RM anormales = realizar angioRM. Si esta es negativa se realizara seguimiento; pero si es positiva se aplicara tratamiento transfusional.

Respecto a los factores predictivos de riesgo de vasculopatía cerebral (la mayoría obtenidos por análisis retrospectivos de niños con ictus recurrentes confirmados por diversas técnicas de imagen) se pueden obtener dos grandes grupos:

FACTORES CLINICOS:

- Edad 2-8 años (elevado flujo cerebral).
- Hermano SS con antecedentes de ACV.
- Meningitis bacteriana (incluyendo TBC y Borreliosis).
- Síndrome de tórax agudo severo con hipoxia ($Pa O_2 < 60$ mmHg).
- Episodio anémico agudo (Hb 2g/dl menor del valor previo).
- Episodios repetidos de crisis convulsivas.
- Priapismo.
- Disfunción o infarto esplénico en torno al año de edad.

- Disminución del rendimiento escolar.
- Test de Variables de Atención (TOVA) alterado.
- Disminución de movimientos motores finos (Zurick fine motor examination).
- Presión arterial sistémica elevada (un aumento de 10 mmHg conlleva a una elevación en el RR de 1.31 puntos).
- Accidente isquémico transitorio.
- Desórdenes del sueño: apnea (HAVA. Wali, 2000. Su cirugía se asocia a riesgo de complicaciones que no disminuye con la terapia transfusional. Waldron, 1999).
- Uso materno de cocaína (ACV neonatal).
- Homocistinuria (no considerado por otros autores. Balasa, 1999).

FACTORES DE LABORATORIO * :

- Hemoglobina < 7.5 g/dl con alto recuento reticulocitario.
- Leucocitos > $15 \times 10^9/l$ (¿liberación sustancias vasoactivas?).
- Plaquetas > $450 \times 10^9/l$.
- Células rojas pocked (pitted) > 3.5 % a los 2 años de vida.
- Hemoglobina fetal < 13% a los 2 años de vida.
- No delección del gen alfa.
- Haplotipo CAR (gen β^s) en el cromosoma 11.

* Observaciones en niños pequeños durante estado estacionario, no transfundidos ni tratados con hidroxiurea recientemente.

Estudios prospectivos de la evolución natural de la enfermedad demostraron un 17 % de expresión severa (3 o más factores de riesgo a los 2 años de vida). En estos casos un ictus clínico apareció hasta un 38.3% a la edad de 8 años.

Tam et al (1997) relacionaron a su vez la presencia de ACV con cifras más bajas en sangre de proteína C y S, con respecto a niños sin ACV. Por su parte Horan (2000) afirma que los principales factores de pronóstico adverso en los menores de 2 años sería la presencia de anemia severa, leucocitosis y dactilitis. Styles LA (2000) afirma que los HLA DRB1*0301, DRB1*0302 serían de riesgo proACV; mientras que el HLA DRB1*1501 tendría un papel protector.

En cuanto a los factores relacionados significativamente con los infartos silentes está:

- Historia de crisis comiciales.
- Niveles más bajos de hemoglobina.
- Menor número de eventos dolorosos.
- Aumento del número de leucocitos.
- Aumento pocked red blood cell.
- Haplotipo SEN β^S .

Durante el primer año de vida mientras el niño SS se va haciendo progresivamente más anémico se requiere una hiperemia cerebral para mantener las demandas de oxígeno durante la maduración del SNC. Aquellos con un flujo sanguíneo cerebral (en las pruebas de imagen neurofuncionales) > 150 ml/ 100g de tejido (3 veces los valores del adulto) y con estenosis de la carótida, arteria cerebral media o anterior proximal y fracción de extracción de oxígeno ipsilateral incrementada tienen un alto y significativo riesgo de ACV. Esto explicaría el por qué la alta tasa de ictus isquémicos durante la primera década.

TRATAMIENTO:

1. Transplante de médula ósea.

El TMO de un donante histocompatible HLA es curativo, pero sólo un 18% de pacientes en EEUU tienen dicho donante, mientras que en Europa se eleva al 25%. La supervivencia global es del 93% y la supervivencia libre de eventos es del 80% (Bernaudin, 1999), con una elevación de la hemoglobina, retorno de la función esplénica y mejoría de la curva de crecimiento (Walters, 2000). Al parecer el menor índice de complicaciones sucedió en el grupo europeo donde el transplante se realizó en sujetos antes de que presentaran un daño visceral importante o vasculopatía proliferativa moyamoya (Bernaudin, 1999). Los menores de 10 años tienen mayor supervivencia con menor índice EICH (13%) frente adolescentes (28%) y adultos (40%). Es fundamental antes del TMO la realización de RM y angio RM para descartar moyamoya y el riesgo de ruptura potencial de estos vasos ante trombopenia, cambios bruscos en la viscosidad del flujo cerebral

sanguíneo o hipertensión inducida por la ciclosporina A. (Walters, 1995). El tratamiento aplicado pre-TMO consistía en: busulfán, ciclofosfamida y globulina antitumoral (Walters, 1996). Niños con alto riesgo y mínima evidencia de cerebrovasculopatía son los candidatos ideales para el TMO. Sin embargo en aquellos transplantados tras el desarrollo de lesiones vasculares cerebrales sintomáticas, no se ha evidenciado ningún tipo de mejoría con respecto a la terapia transfusional crónica (Nietert, 2000); es más, aparecen nuevas lesiones isquémicas y no contiene la estenosis vascular progresiva.

2. Terapia transfusional

Este tratamiento con células rojas Hb AA es la modalidad terapéutica que ha demostrado eficacia clínica significativa en individuos con patología cerebrovascular. El objetivo es conseguir unas cifras de hemoglobina >12 g/dl y un porcentaje de hemoglobina S $<30\%$ postransfusionalmente; partiendo de una Hb S $<30\%$ y hemoglobina total $<10\%$, para evitar estados de hiperviscosidad tras la transfusión. (Para otros autores el reto está en alcanzar cifras de hemoglobina >10 g/dl, Hb S $<30\%$ y reticulocitos $<5\%$. Russell 1976) A pesar de sus efectos beneficiosos este tratamiento requiere de la administración de quelantes parenterales del hierro y un riesgo de un 30% de aloinmunización. Los riesgos de reacciones transfusionales se incrementa de forma acumulativa. La eritrocitaféresis puede reducir la sobrecarga férrica (Singer, 1999), si bien dispara el gasto sanitario (Wayne, 2000) al requerir más unidades transfusionales/año (20.000 dolares/año frente a los 9.000 que cuesta de media la terapia transfusional simple sin quelantes, ya que si se emplean estos la suma asciende a 30.000 dolares anuales), a pesar de que es bien tolerada incluso en niños pequeños (20 kg. de peso). Esta práctica no aumenta el riesgo de aloinmunización (10% frente al 20-30% en las transfusiones crónicas simples) siempre y cuando se investiguen aloanticuerpos para ABO, C, D, K, Jkb; y ahorra los quelantes de hierro una vez alcanzados los niveles normales de ferritina, niveles que se estabilizan o incluso disminuyen si se prescinde de la desferoxamina. La eritrocitaféresis comenzaría a utilizarse justo tras el primer ACV. (Adams, 1996). Esta técnica es un método automatizado de recambio de células rojas, basado en principios de centrifugación y de gravedad específica. Se utiliza un sistema de flujo continuo y el recambio es rápido si se realiza en condiciones de isovolemia.

El proceso viene a durar una hora y se repetiría cada cuatro semanas. En su defecto puede emplearse la exanguinotransfusión parcial.

La frecuencia de infartos clínicos recurrentes se reducen hasta un 90% en algunos estudios con terapia transfusional crónica. Las angiografías muestran la ausencia de progresión de la patología vascular en algunos pacientes y empeoramiento en otros. Sin embargo no se produce mejoría en la zona infartada y las lesiones en zona de penumbra progresan con pérdida continua de función neurológica. A nivel exploratorio durante los 2-3 meses después del primer ictus sintomático se produce una mejoría importante de la clínica, si bien el retorno a la función es generalmente incompleto como muestran el ABC motor test o el Zurich neuromotor soft sign test.

Dentro de las primeras horas del ictus isquémico se recomienda terapia neuroprotectora, incluyendo exanguinotransfusión; para que tras la estabilización clínica se realice estudios de imagen con RM, PET y/o angio-RM. La transfusión simple puede estar administrada en lugar de la exanguinotransfusión, pero debe ser realizada lentamente en varios días para evitar el riesgo de incremento en la viscosidad sanguínea. La transfusión crónica tras este primer ACV es de vital importancia, manteniéndose hasta la edad de los 18 años.

En aquellos niños sin infarto cerebral previo, la demostración de más de 200 cm/seg de velocidad máxima en el DTC (A. Cerebral media y carótida interna) junto con anomalías en la resonancia magnética se ha asociado a un 30% de riesgo de ictus cerebral, sobre todo en niños entre 2 y 5 años y en los 3 años siguientes al DTC con alteraciones; demostrándose la valía de la transfusión crónica en la prevención del primer ACV (Adams, 1998). Estudios de PET han objetivado la mejoría a nivel metabólico como perfusional en las zonas penumbra dentro del primer año de aplicación de éste tratamiento. En otros estudios (DeBaun, 1998; Brown, 2000) se recurre al Test of Variables of Attention (TOVA) para identificar a los niños con infartos silentes progresivos (S 86% y E 81%).

En cuanto a la finalización del tratamiento con transfusiones crónicas se prefiere esperar hasta los 18 años siendo esta medida relativamente segura con poca frecuencia de recurrencia de ACVAs, manteniéndose en estos individuos la terapia quelante y administrándose hidroxiurea. Sin embargo en los sujetos más jóvenes en los que se paró la terapia transfusional se ha relatado eventos desgraciados como muerte súbita, ictus recurrentes (incluso en un plazo tan breve como 1-11 meses. Wilimas,

1980) y hemorragias intracraneales masivas tras la reintroducción de la transfusión como consecuencia de la uremia o de la ruptura de frágiles vasos colaterales (moyamoya). Una exanguinotransfusión parcial sería entonces el procedimiento más seguro para reintroducción de estas transfusiones. Otra posibilidad en lugar de la retirada de la terapia transfusional crónica es la sustitución por una modalidad menos agresiva que tenga por objetivo una Hb S en torno al 50% (Miller, 1992), habiéndose demostrado también bastante segura siempre y cuando las transfusiones crónicas se hubieran mantenido en el tiempo al menos 3-4 años (Ohene-Frempong, 1991; Cohen, 1992); disminuyendo además los requerimientos sanguíneos tanto en forma de transfusiones simples (disminución media del 31%) como en forma de exanguinotransfusión (disminución media del 67%). Entre las razones para acabar con la terapia transfusional está la aparición de alo o autoanticuerpos eritrocitarios, hemosiderosis, ACVs recurrentes a pesar de las transfusiones, no cumplimiento o alergia al tratamiento quelante (Ware, 1999).

3. Quelantes del Hierro

La sobrecarga de hierro es una complicación inevitable en las transfusiones crónicas, con una elevación de la ferritina de 164 +/- 155 ng/ml a los 12 meses (Adams, 1998) con lo que el uso de quelantes es imprescindible; ya que la mortalidad por hemosiderosis se incrementa significativamente cuando el nivel de ferritina se aproxima a los 6.000 µg/l. La terapia con desferoxamina tiene un cumplimiento del 40-60% y no se recomienda utilizar en menores de 3 años debido a los problemas de crecimiento a los que se asocia. La mayoría de los pacientes mayores de 3 años han recibido entre 20-30 unidades (10 cc/kg) de células rojas las cuales han incrementado la ferritina hasta el entorno de los 1500 µg/l, momento en el que debe iniciarse el uso de quelantes. La dosis inicial es de 25-50 mg/kg administrados S.C. diariamente durante un periodo de 8 horas. Su uso puede asociarse a disconfort en el lugar de administración, dolor severo y necrosis de grasa local. Si la terapia en casa no es posible el paciente deberá ser quelado de forma continua con infusiones de 24 horas de desferoxamina intravenosa durante 3-5 días mes o tratado con dosis más altas. Con ésta pauta se han descrito complicaciones como tromboflebitis y tromboembolismo pulmonar (Sheth, 1997). Los efectos secundarios de esta administración incluyen SDRA, reacciones inflamatorias, deficiencias visuales y auditivas, problemas articulares y esqueléticos y neuropatías periféricas.

4. Hidroxiurea

La hidroxiurea es un agente quimioterápico utilizado en la drepanocitosis. En sujetos con infarto cerebral multilobar y con vasculopatía moyamoya no parece tener efectos beneficiosos, incluso se ha asociado con hemorragia intracraneal. Entre sus efectos beneficiosos está el que modifican la adhesión de los reticulocitos al endotelio, producen cierto grado de mielosupresión (en <6 meses de uso), con lo que disminuyen Hb S, plaquetas y granulocitos; además de aumentar la Hb F hasta en un 15-25% en un alto porcentaje de pacientes, sin aumentar la viscosidad sanguínea. Se han observado aumentos menores hasta en un 50% de los casos, siendo estos incrementos menos duraderos en el tiempo (<2 años) (Steinberg, 1997). Efectos menores son el incremento de la deformabilidad de las células rojas, la disminución de la deshidratación celular, la modificación del contenido de potasio intracelular y la disminución de la fracción de células falciformes irreversibles (efectos observados en los primeros 3 meses de tratamiento). Aquellos pacientes que respondieron con pobres elevaciones de la Hb F, sí demostraron una mejoría en los parámetros clínicos. Los mismos factores que significaban alto riesgo de ictus (altas cifras de neutrófilos, plaquetas y reticulocitos), predicen que niños responderán mejor a la hidroxiurea. A su vez los niños con cifras más altas de Hb F pretratamiento son quizá los mejores respondedores a la terapia con hidroxiurea; lo que les convierte en los candidatos ideales a este quimioterápico, sobretodo si además presentan sobrecarga férrica. En estos casos el uso de flebotomías (5 ml/kg/mes) disminuye la sobrecarga de hierro y aumenta la eritropoyesis endógena hacia Hb F. La eritropoyetina también podría realzar la respuesta a hidroxiurea (Ware, 1995). Las dosis iniciales se aumentan escaladamente de 15 a 35 mg/kg/día; monitorizando recuentos de plaquetas, de neutrófilos y reticulocitos. Las dosis máximas para niños mayores y adolescentes oscilan entre 1-1.5g/día. Se requiere reducción de dosis si se alcanzan cifras de <2000 neutrófilos/mm³, <10⁵ plaquetas, <10⁵ reticulocitos o menos de 7g/dl Hb o caídas en la Hb de 2 o más g/dl con respecto al valor previo (Steinberg, 1989).

5. Terapia durante el ictus agudo

La terapia durante un ACVA usada en un adulto no ha sido nunca probada en estudios clínicos con niños, sin embargo existe la consideración teórica de que puede ser de utilidad. Así por ejemplo el tPA podría ser utilizado si se administrara en las 3 horas siguientes a la aparición del ictus (deVeber, 2000). Uno de los objetivos fundamentales es descender la cifra de glutamato que está elevada en la isquemia y media en la muerte neuronal. Entorno a las lesiones existe una zona "penumbra" que son lugares de riesgo especial para la extensión del infarto. La actuación sobre dichos lugares debe realizarse en las primeras 12 horas tras la vasoclusión (García, 1996); por lo que la terapia neuroprotectora debe administrarse precozmente incluso antes que la exanguinotransfusión. Forma parte de dicha terapia neuroprotectora la administración de soluciones glucosadas que mantengan los niveles fisiológicos del niño (ya que la hiper e hipoglucemia son nocivas); y la hipotermia (al disminuir la cifra de glutamato), teniendo en cuenta que esta disminución de temperatura puede producir en individuos SS alteraciones reológicas que faciliten la adhesión de la célula falciforme al endotelio vascular. También es preciso tratar enérgicamente la fiebre si ésta existiera. Como el edema cerebral vasogénico no es un factor, al menos relevante, durante el ictus agudo los esteroides o el manitol no son de utilidad, así como tampoco el alfa tocoferol (usado como "recolector" de radicales libres) pues no penetra la BHE de forma significativa. Otros agentes como los calcio-antagonistas o los antagonistas de la NMDA presentan escasos efectos o predominan los efectos indeseables sobre los beneficiosos (alta incidencia de cuadros neuropsicóticos y alucinatorios con el uso de NMDA antagonistas). Actualmente se encuentran en estudio (en adultos) el uso de ciertos antagonistas del glutamato que no producirían los efectos secundarios comentados, como el lubeluzol, memantidina, lamotrigina, fructosa 1-6 difosfonato o sulfato de magnesio (usado a 7.5 mg IV en bolo junto con infusiones IV de 10 mg por 5 días). También está en estudio el uso de ciertos antagonistas del GABA como clometiazol y la vigabatrina para usar durante el periodo agudo.

En cuanto al uso de agentes anticoagulantes, estos presentan el riesgo potencial de sangrado intracraneal (en relación con vasculopatía moyamoya). Los hematíes alterados y con tendencia a la adhesión endotelial pueden originar una reacción cruzada con las plaquetas e inducir la liberación de productos biológicamente activos que aumenten el estado trombogénico y procoagulante; por lo que el uso de pequeñas dosis de

aspirina para inhibir esta reacción plaquetaria sin aumentar la síntesis de prostaciclina desde el endotelio podría ser beneficioso; si bien no hay ensayos clínicos basados en la evidencia que tengan a la aspirina como agente usado para prevenir el ACV en individuos SS.

6. Cirugía

Se ha observado asociación entre estenosis de una arteria cerebral mayor junto con infartos ipsilaterales en niños más jóvenes, seguidos en la segunda o tercera década de la vida por hemorragia intracraneal, y este modelo es muy similar al que sucede en la enfermedad ideopática de moyamoya, resultando de igual modo que los sujetos SS con infarto desarrollan circulación colateral compensatoria, siendo estos vasos propensos a la formación de aneurismas y a la rotura debido a la dilatación y fragilidad de los mismos, a lo que se añade el daño endotelial y las anomalías de los hematíes en la anemia falciforme. Basándose en el modelo de moyamoya ideopático algunos autores proponen la realización de cirugía en niños SS, especialmente en aquellos casos con estenosis de la arteria carótida interna o cerebral media que aún no han desarrollado vasculopatía proliferativa y no tienen donante HLA compatible para la realización de TMO. Dicha pauta se realizaría sobre niños pequeños, ya que el riesgo de sangrado intraoperatorio es muy alto en pacientes en la segunda y tercera década de la vida. La documentación de perfusión pobre tras una exanguinotransfusión podría garantizar la intervención quirúrgica inmediata en los niños más pequeños. Dicha intervención consistiría en la realización de EDAS o EMS (encefaloduroarteriosinangiosis y encefalomiosinangiosis respectivamente).

Otra posibilidad de la cirugía es el by-pass extra-intracraneal, tras la cual el tratamiento con hidroxiurea sigue siendo igual de efectivo (Schmugge, 2001).

CONCLUSIONES

El tratamiento ideal para el ACV es la prevención. Incluso durante el proceso agudo el objetivo es disminuir la cascada isquémica y minimizar la posibilidad de daño permanente. La disfunción cognitiva es una consecuencia importante de isquemia microvascular incluso sin ictus clínico. Por otro lado la alteración metabólica sin un infarto completo abre una posibilidad al inicio de la terapia preventiva.

El elevado flujo sanguíneo cerebral y el incremento de los requerimientos de oxígeno durante la infancia proporcionales a la edad, junto con la anemia, los reticulocitos Hb S y la reología anormal de las células rojas contribuyen al daño endotelial. La hidroxiurea mejora estos factores y disminuye los efectos lesionales de los reticulocitos Hb S sobre el endotelio. A pesar de que la teoría apoya el uso de dicho quimioterápico en niños jóvenes de alto riesgo para prevenir la isquemia, no hay ensayos clínicos basados en la evidencia que lo corrobore.

La transfusión de células rojas AA puede disminuir la hiperemia cerebral por un lado, y por otro prevenir los ictus clínicos recurrentes en niños asintomáticos con estenosis en sifón carotídeo o en las arterias cerebral anterior y/o media que tienen lesiones en la resonancia magnética más disfunción cognitiva. La efectividad de dicha terapia puede ser seguida con técnicas de neuroimagen, que aportan mayor sensibilidad que la simple observación clínica de la progresión del daño neurológico. Dentro del primer año de tratamiento las técnicas de neuroimagen funcional proporcionan una medida ajustada a la realidad de respuesta a las transfusiones mostrando áreas con déficits metabólicos y de perfusión incluso sin infartos completos.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Stroke in hemoglobin (SD) sickle cell disease with moyamoya: successful hydroxyurea treatment after cerebrovascular bypass surgery. *Schmugge M. et al.*
Blood. 2001 Apr 1;97(7):2165-7.
2. Recurrent cerebral ischemia during hypertransfusion therapy in sickle cell anemia. *Buchanan G.R. et al.*
Journal of Pediatrics, 1983; 103, 921-3.
3. Stroke in children: recognition, treatment, and future directions. *DeVeber G. et al.*
Semin Pediatr Neurol. 2000 Dec;7(4):309-17. Review.
4. Neurocognitive functioning and magnetic resonance imaging in children with sickle cell disease. *Brown RT et al.*
J Pediatr Psychol. 2000 Oct-Nov;25(7):503-13.
5. Acute clinical events in 299 homozygous sickle cell patients living in France. French Study Group on Sickle Cell Disease. *Neonato MG et al.*
Eur J Haematol. 2000 Sep;65(3):155-64.
6. Financial analysis of chronic transfusion for stroke prevention in sickle cell disease. *Wayne AS et al.*
Blood. 2000 Oct 1;96(7):2369-72.
7. Adenotonsillar hypertrophy: a precipitating factor of cerebrovascular accident in a child with sickle cell anemia. *Wali YA et al.*
J Trop Pediatr. 2000 Aug;46(4):246-8.
8. Multicenter comparison of magnetic resonance imaging and transcranial Doppler ultrasonography in the evaluation of the central nervous system in children with sickle cell disease. *Wang WC et al.*
J Pediatr Hematol Oncol. 2000 Jul-Aug;22(4):335-9.
9. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *Horan J. et al.*
N Engl J Med. 2000 May 25;342(21):1612-3.
10. Lessons from the Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP) study. *Adams RJ et al.*
J Child Neurol. 2000 May;15(5):344-9.

11. Multicenter prospective study of children with sickle cell disease: radiographic and psychometric correlation. *Bernaudin F. et al.*
J Child Neurol. 2000 May;15(5):333-43.
12. Evidence for HLA-related susceptibility for stroke in children with sickle cell disease. *Styles LA et al.*
Blood. 2000 Jun 1;95(11):3562-7.
13. Bone marrow transplantation versus periodic prophylactic blood transfusion in sickle cell patients at high risk of ischemic stroke: a decision analysis. *Nietert PJ et al.*
Blood. 2000 May 15;95(10):3057-64.
14. Management of cerebral vasculopathy in children with sickle cell anaemia. *Powars DR et al.*
Br J Haematol. 2000 Mar;108(4):666-78.
15. Sickle hemoglobin (HbS) allele and sickle cell disease: a HuGE review. *Ashley-Koch A et al.*
Am J Epidemiol. 2000 May 1;151(9):839-45.
16. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report. *Walters MC et al.*
Blood. 2000 Mar 15;95(6):1918-24.
17. Erythrocytapheresis for chronically transfused children with sickle cell disease: an effective method for maintaining a low hemoglobin S level and reducing iron overload. *Singer ST et al.*
J Clin Apheresis. 1999;14(3):122-5.
18. MR imaging of the brain: findings in asymptomatic patients with thalassemia intermedia and sickle cell-thalassemia disease. *Manfre L. et al.*
AJR Am J Roentgenol. 1999 Dec;173(6):1477-80.
19. Hydroxyurea as an alternative to blood transfusions for the prevention of recurrent stroke in children with sickle cell disease. *Ware et al.*
Blood. 1999 Nov 1;94(9):3022-6.
20. Correlation of the C677T MTHFR genotype with homocysteine levels in children with sickle cell disease. *Balasa VV et al.*
J Pediatr Hematol Oncol. 1999 Sep-Oct;21(5):397-400.

21. Tonsillectomy, adenoidectomy, and myringotomy in sickle cell disease: perioperative morbidity. Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *Waldron P. et al.*
J Pediatr Hematol Oncol. 1999 Mar-Apr;21(2):129-35.
22. Role of positron emission tomography in determining the extent of CNS ischemia in patients with sickle cell disease. *Reed W et al.*
Am J Hematol. 1999 Apr;60(4):268-72.
23. Results and current indications of bone marrow allograft in sickle cell disease. *Bernaudin F.*
Pathol Biol (Paris). 1999 Jan;47(1):59-64.
24. Subtle brain abnormalities in children with sickle cell disease: relationship to blood hematocrit. *Steen RJ et al.*
Ann Neurol. 1999 Mar;45(3):279-86.
25. Silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: a risk factor analysis. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Kinney TR et al.*
Pediatrics. 1999 Mar;103(3):640-5.
26. Cerebral vasculopathy in sickle cell anemia: diagnostic contribution of positron emission tomography. *Powars DR et al.*
Blood. Jan. 1999;93(1):71-9.
27. The young child with sickle cell disease. *Preiss DJ.*
Adv Nurse Pract. 1998 Jun;6(6):32-9.
28. Stroke in children and sickle-cell disease: Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Earley CJ et al.*
Neurology. 1998 Jul;51(1):169-76.
29. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *Adams RJ et al.*
N Engl J Med. 1998 Jul 2;339(1):5-11.
30. Cognitive screening examinations for silent cerebral infarcts in sickle cell disease. *DeBaun MR et al.*
Neurology. 1998 Jun;50(6):1678-82.
31. Transcranial Doppler, MRA, and MRI as a screening examination for cerebrovascular disease in patients with sickle cell anemia: an 8-year study. *Seibert JJ et al.*
Pediatr Radiol. 1998 Mar;28(3):138-42.

32. Stroke prevention trial in sickle cell anemia. *Adams RJ et al.*
Control Clin Trials. 1998 Feb;19(1):110-29.
33. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors.
Ohene-Frempong K et al.
Blood. 1998 Jan 1;91(1):288-94.
34. Pulmonary embolism developing in patients with sickle cell disease on hypertransfusion and IV deferoxamine chelation therapy. *Sheth S. et al.*
Pediatr Radiol. 1997 Dec;27(12):926-8.
35. Discontinuation of long-term transfusion therapy in patients with sickle cell disease and stroke. *Rana S. et al.*
J Pediatr. 1997 Nov;131(5):757-60.
36. Long-term stroke risk in children with sickle cell disease screened with transcranial Doppler. *Adams RJ et al.*
Ann Neurol. 1997 Nov;42(5):699-704.
37. Natural history of blood pressure in sickle cell disease: risks for stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia.
Pegelow CH et al.
Am J Med. 1997 Feb;102(2):171-7.
38. Protein C and protein S activity in sickle cell disease and stroke. *Tam DA.*
J Child Neurol. 1997 Jan;12(1):19-21.
39. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *Walters MC et al.*
N Engl J Med. 1996 Aug 8;335(6):369-76.
40. Cognitive functioning and brain magnetic resonance imaging in children with sickle Cell disease. Neuropsychology Committee of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Armstrong FD et al.*
Pediatrics. 1996 Jun;97(6 Pt 1):864-70.
41. Risk factors for arterial ischemic stroke in children. *Kirkham Fj et al.*
J Child Neurol. 2000 May;15(5):299-307.
42. Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in childhood stroke.
Gadian DG et al.
J. Child Neurol. 2000 May;15(5):279-83.
43. Commentary: Sickle cell anemia, stroke, and transfusion. *Seeler R.*
Journal of Pediatrics. February 1980. pp. 243-44.

44. The spectrum of brain MR abnormalities in sickle-cell disease: A report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Moser FG et al.* AJNR Am J Neuroradiol. 1996 May;17(5):965-72.
45. Effect of Transfusion Therapy on Arteriographic Abnormalities and on Recurrence of Stroke in Sickle Cell Disease. *Olivieri Russell.* Blood. Vol 63. January 1984. pp.162-69.
46. Transfusion therapy for cerebrovascular abnormalities in sickle cell disease. *Olivieri Rusell.* Journal of Pediatrics. Vol 88. N° 3.March 1976. pp.382-87.
47. Ischemic Stroke and Incomplete Infarction. *Julio H. Garcia.* Stroke 1996; 27: pp. 761-765.
48. Fetal Hemoglobin in Sickle Cell Anemia: Determinants of Response to Hydroxyurea. *Martin H. Steinberg* Blood, Vol 89. N° 3. February 1997. pp 1078-88.
49. Cerebral Infarction in Sickle Cell Disease: Transcranial Doppler US versus Neurologic Examination. *Marilyn J. Siegel.* Radiology. October 1995; 197: 191-94.
50. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *Robert Adams.* N Engl J Med. February 1992;326: 605-10.
51. Erythrocytapheresis Can Reduce Iron Overload and Prevent the Need for Chelation Therapy in Chronically Transfused Pediatric Patients. *Denise M. Adams.* J Ped Hemat Oncol 18;1996 pp. 46-50.
52. Less intensive long-term transfusion therapy for sickle cell anemia and cerebrovascular accident. *Scoot T. Miller.* J Pediatrics. January 1992; 120: 54-7.
53. Efficacy of transfusion therapy for one to two years in patients with sickle cell disease and cerebrovascular accidents. *Judith Wilimas.* J Pediatr. Vol 96. February 1980; No. 2 pp. 205-8.
54. Noninvasive Central Nervous System Imaging in Sickle Cell Anemia. *Michael R. Debaun.* J Pediat Hematol Oncol, vol 17. N° 1, 1995; pp. 29-33.

55. A Modified Transfusion Program for Prevention of Stroke in Sickle Cell Disease. *A R. Cohen.*
Blood. Vol.79. April 1992; pp 1657-61.
56. Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusion. *Charles H. Pegelow.*
Journal of Pediatrics. June 1995; 126: 896-9.
57. High risk of recurrent stroke after discontinuance of five to twelve years of transfusion therapy in patients with sickle cell disease. *Winfred C. Wang.*
Journal of Pediatrics. March 1991; 118: 377-82.
58. Stroke prevention in sickle cell disease. *Adams RJ.*
Curr Opin Hematol. 2000 Mar;7(2):101-5.