

---

---

## Enfermedades cerebrovasculares en pacientes con anemia falciforme

Zayda Plumacher R.<sup>1</sup>, Olmedo Ferrer-Ocando<sup>2,3</sup>, Melvis Arteaga-Vizcaíno<sup>4</sup>,  
Jesús Weir-Medina<sup>1</sup>, Yenny Ferrer O.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Instituto Hematológico de Occidente, Banco de Sangre del Estado Zulia,

<sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Biológicas, <sup>3</sup>Postgrado de Neurología,

<sup>4</sup>Instituto de Investigaciones Clínicas, <sup>5</sup>Departamento de Salud Pública.

Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

**Palabras clave:** Anemia Falciforme, Enfermedad Cerebrovascular, Resonancia Magnética Cerebral, Isquemia Cerebral.

**Resumen.** Las Enfermedades Cerebrovasculares se presentan con frecuencia en la drepanocitosis. El objetivo del trabajo fue determinar la incidencia de Enfermedad Cerebrovascular (ECV) en pacientes pediátricos con Anemia Falciforme (AF) a través de examen físico y radiológico. Se estudiaron 21 pacientes entre 5 y 18 años de edad, homocigotos (Hb SS), con o sin historia de alteraciones neurológicas, atendidos en el Instituto Hematológico de Occidente Banco de Sangre del Estado Zulia. Se realizó en cada paciente historia clínica, examen clínico neurológico y Resonancia Magnética Cerebral (RMC). La RMC mostró en 5/21 (23,8%) hallazgos de ECV de tipo isquémica, 3 de estos presentaban manifestaciones neurológicas (2 con hemiparesia espástica y uno con tetraparesia espástica); en los otros 2 la ECV fue de tipo silente. La arteria más afectada fue la cerebral media. En conclusión, los presentes resultados muestran una frecuencia de ECV del 23,8% (5/21 casos: 3 con manifestaciones clínicas y 2 silentes). Se sugiere realizar en los pacientes con AF evaluación neurológica (clínica y por imágenes) 1 vez al año, con el fin de detectar anomalías precoces del Sistema Nervioso Central y ofrecer terapias adecuadas y oportunas, evitando secuelas importantes para el libre desarrollo de la vida del paciente con AF.

## **Cerebrovascular Disease in Sickle Cell Anemia patients**

*Invest Clín 2004; 45(1): 43 - 51*

**Key words:** Sickle Cell Anemia, cerebrovascular disease, Cerebral Magnetic Resonance, cerebral ischemic.

**Abstract.** The cerebrovascular disease is a common complication in Sickle Cell Anemia (SCA). The objective of the present work was to determine the incidence of cerebrovascular disease in patients with SCA, through physical and radiological examination. Twenty one patients between 5 and 18 years were studied, homozygous SS, with or without history of neurologic manifestations, at the "Instituto Hematológico de Occidente, Maracaibo-Venezuela". A clinical history, neurological clinical examination and Cerebral Magnetic Resonance (CMR) were carried out on each patient. CMR showed findings of cerebrovascular disease (CVD) of the ischemic type, in 5 of 21 (23.8%) patients, 3 of them presented neurological alterations (2 with spastic hemiparesis and one with spastic tetraparesis); the other 2 presented silent CVD. The most affected artery was the cerebral media. We suggest to carry out a neurological evaluation (clinic and images) in patients with SCA, once a year, in order to detect early abnormalities of the central nervous system and to offer timely and adequate therapies, avoiding important sequels for the patient normal life development.

*Recibido: 15-07-2003. Aceptado: 30-10-2003.*

### **INTRODUCCIÓN**

La Anemia Falciforme (AF) es un desorden genético 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 glutámico por valina en la sexta posición en la cadena  $\beta$  de la hemoglobina (1, 2). En su estado desoxigenado, las moléculas de HbS polimerizan y deforman el glóbulo rojo, causando daño oxidativo, deshidratación celular, asimetría anormal de fosfolípidos y una adherencia incrementada a células endoteliales. Estos cambios en sus propiedades causan vaso-oclusión, el cual es episódico y recurrente y conduce a daño orgánico crónico (3).

La prevalencia del rasgo falciforme es de 10-30% en África Central, en el Medite-

rráneo, Medio Oriente y la India, mientras que en los Estados Unidos de Norteamérica es del 8% en la población afroamericana. En Venezuela la prevalencia es de 0-12,5% (4), siendo Isla de Toas, Municipio Insular Padi-lla, Estado Zulia-Venezuela, donde se tiene una mayor frecuencia, reportándose hasta 13% de heterocigotos (AS) y 7% de homocigotos (SS) (5, 6).

Dentro de las complicaciones que se originan en la AF, las de mayor riesgo son las que se producen en el Sistema Nervioso Central (SNC), de ellas la más frecuente es la Enfermedad Cerebrovascular (ECV), la cual es una alteración transitoria o definitiva del funcionamiento de una o varias zonas del encéfalo (cerebro, cerebelo, tronco cerebral). Aparecen como consecuencia de un trastorno circulatorio cerebral, bien sea de los vasos sanguíneos o de la cantidad o cali-

dad de la sangre circulante y ocurre en 5% a 17% de estos pacientes, usualmente entre 9 a 15 años (7-10). La ECV es la mayor causa de morbilidad en AF y la segunda causa de muerte después de la infección bacteriana, representando el 12% de todas las muertes pediátricas (9, 11, 12).

La ECV aguda puede dividirse, según la naturaleza de la lesión, en Isquemia y Hemorragia Cerebral. La isquemia es el mecanismo más común en los niños, constituye el 70 a 80% de todas las ECV; es causada por la privación de oxígeno debido a la oclusión de los vasos sanguíneos causando síntomas transitorios o disfunción neurológica permanente. La isquemia puede ser completa o parcial y el ataque es más frecuente a las arterias cerebrales medias, anteriores y carótidas internas, pudiendo tratarse de embólica o trombótica (13-16). La hemorragia cerebral es observada principalmente en adolescentes mayores y adultos; comprende cerca del 20% de todos los casos y su localización puede ser intraparenquimatosa, subaracnoidea y/o irrupción ventricular (HSA secundaria) (1, 15, 17), relacionándola principalmente con la Hipertensión Arterial (18).

En la AF la ECV puede aparecer sin signos prodrómicos en forma de fenómenos aislados, aunque pueden hacerlo durante episodios de dolor vasoclusivo, durante enfermedades febriles, con trastornos anémicos agudos o como crisis aplásticas, esplénicas o pulmonares y otras enfermedades sistémicas, manifestándose con déficit neurológico dependiendo del sitio afectado (1, 2, 9, 17). Otras complicaciones neurológicas observadas en estos pacientes son convulsiones, síndrome de hipertensión endocraneana y déficit cognoscitivo (1, 8, 14, 19, 20).

En los últimos años ha habido importantes avances en el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones del SNC en la

AF. Estas lesiones pueden ser detectadas y evaluadas a través de un riguroso examen clínico neurológico y por procedimientos especiales como Tomografía Axial Computadorizada (TAC), Ultrasonografía Doppler Transcraneal (UST) y Resonancia Magnética Cerebral (RMC), entre otros. La RMC estudia partes blandas, por lo que es ideal para lesiones isquémicas, pudiendo detectar a las pocas horas del evento los cambios ocurridos en la barrera hematoencefálica. Por otro lado, tiene la ventaja de tener una resolución aumentada y una gran sensibilidad para el diagnóstico de muchas condiciones patológicas. No se le imputa ningún riesgo para el paciente y sólo requiere mayor colaboración del mismo. Sin embargo, se le señala como inconveniente su alto costo (17, 21-23).

En Venezuela, Ferrer y col. (24) han señalado que el 9,5% de un grupo de pacientes con AF correspondió a Infarto Cerebral Silente; sin embargo, la frecuencia de otras complicaciones neurológicas no han sido descritas, a pesar que en la práctica médica diaria se observan manifestaciones clínicas del SNC en pacientes pediátricos con esta enfermedad, de allí que el objetivo de este trabajo fue determinar la incidencia de Enfermedad Cerebrovascular en Anemia Falciforme e identificar la más frecuente a través del examen físico y del estudio de imágenes.

## PACIENTES Y MÉTODO

De 102 pacientes con diagnóstico de AF (adultos y niños) se estudiaron 21 pacientes pediátricos (20,5%), homocigotos para la HbS (SS), masculinos y femeninos, con edades comprendidas entre 5 y 18 años, con o sin historia de alteraciones neurológicas, atendidos en la consulta externa de Hematología del Instituto Hematológico de Occidente-Banco de Sangre del Estado Zulia-Venezuela. A todos los pacientes se

les solicitó autorización a sus representantes; de igual manera se contó con la aprobación del Comité de Ética del mencionado Instituto.

A cada paciente se le realizó una historia clínica y se le practicó un examen físico general y neurológico. Este último examen comprendió los siguientes aspectos: Valoración del estado de conciencia, estado mental y lenguaje, la sensibilidad, exploración de los pares craneales; la motilidad comprendió la motilidad activa de la fuerza muscular y pasiva (tono muscular), reflejos, las pruebas cerebelosas, cuello (rigidez de nuca) y marcha.

Después de obtener el diagnóstico clínico, a los 21 pacientes en estudio se les practicó Resonancia Magnética Cerebral y se practicaron planos sagitales, axiales y coronales con imágenes a predominio T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub> y densidad protónica, sin medio de contraste intravenoso. Se usó un MR-MAX, 05 tesla.

## RESULTADOS

Las características generales de los 21 pacientes con AF estudiados fueron las siguientes: el promedio de edad y la desviación estándar fueron  $11,6 \pm 4,9$  años, 16 (76,19%) correspondieron al sexo masculi-

no y la edad promedio y la desviación estándar de la primera manifestación neurológica fue a los  $10,6 \pm 5,8$  años. Todos se encontraban orientados en tiempo, espacio y persona; sólo 1 paciente presentó alteración del lenguaje (afasia). La evaluación de la sensibilidad fue normal, mientras que tres (3) pacientes presentaron lesión del 7<sup>mo</sup> par craneal (facial central). Dos pacientes presentaron hemiparesia espástica y 1 tetraparesia espástica y la marcha fue de tipo espástica. El resto del examen se evidenció dentro de la normalidad.

En la Tabla I, se describen las manifestaciones clínicas neurológicas y los resultados de la RMC de los pacientes con AF. A todos los pacientes se les realizó RMC encontrándose anormalidades en 5/21 (23,8%), sólo 3/21 (14,2%) mostraron manifestaciones clínicas neurológicas.

En la Tabla II, se señalan las características individuales de los 5 pacientes con AF que presentaron manifestaciones clínicas y/o radiológicas del SNC. Se detalla sexo, edad de la manifestación, manifestaciones clínicas, región arterial y sitio de la lesión más afectada según la RMC y diagnóstico clínico. Nótese que 2 de ellos presentaron ECV de tipo silente.

En la Fig. 1 se puede evidenciar la imagen obtenida a través de la RMC en los pa-

**TABLA I**  
MANIFESTACIONES CLÍNICAS NEUROLÓGICAS Y RESULTADOS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL OBSERVADAS EN LOS PACIENTES CON ANEMIA FALCIFORME

	Parámetros
Con anormalidad	5/21 (23,8%)
Con manifestaciones clínicas (Imagen hiperintensa en ganglios basales)	3/5 (60%)
• Hemiparesia espástica	2/3 (66,6%)
• Tetraparesia espástica	1/3 (33,3%)
Sin manifestaciones clínicas (silente) (Asimetría ventrículo lateral y gliosis)	2/21 (9,5%)
Normales	16/21 (76,2%)

**TABLA II**  
 CARACTERÍSTICAS INDIVIDUALES DE LOS 5 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ANEMIA FALCIFORME CON MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS DEL SNC

N°	Sexo	Edad	Manifestaciones clínicas	Arteria afectada	Localización	Diagnóstico
1	M	13	Hemiparesia espástica. Incapacidad para caminar	ACMD	Fronto temporal derecho	ECVI
2	M	15	Hemiparesia espástica. Incapacidad para caminar	ACMD	Fronto temporal derecho	ECVI
3	M	4	Tetraparesia espástica Afasia	ACMD y ACMI	Fronto temporal derecho e izquierdo	ECVI
4	M	18	No	ACMI	Fronto temporal izquierdo	ECVS
5	F	9	No	ACMD	Fronto temporal derecha	ECVS

M: Masculino. F: Femenino. ACMD: Arteria Cerebral Media Derecha. ACMI: Arteria Cerebral Media izquierda. ECVI: Enfermedad Cerebrovascular Isquémica. ECVS: Enfermedad Cerebrovascular Silente.



Fig. 1. Imagen de la resonancia magnética observada en paciente con anemia falciforme y ECV isquémico. \* : Imagen hiperintensa. ↑ : Ventriculomegalia.

cientes con AF y ECV. En ella se puede observar imagen hiperintensa tanto en hemisferio cerebral derecho como en la región periventricular del hemisferio izquierdo, así como ventriculomegalia bilateral por la atrofia cortical.

### DISCUSIÓN

Una de las complicaciones de mayor riesgo que se observan en pacientes con Anemia Falciforme especialmente en jóvenes, son aquellas que se producen en el



SNC, siendo la ECV la mayor causa de morbi-mortalidad (9, 11, 12).

En este estudio se encontró que la edad promedio y desviación estándar de los pacientes estudiados fue 11,6 ± 4,9 años, y la edad promedio y la desviación estándar de la primera manifestación fue a los 10,6 ± 5,8 años; al respecto, se ha reportado que el rango de edad es de 1,5 a 18,6 años, señalándose un riesgo incrementado en el grupo de edad de 5 a 10 años (14).

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, sugiriendo que las lesiones endoteliales en los sitios de alto flujo de turbulencia pueden ser un factor clave (25). Otra forma de ECV es la hemorragia cerebral, la cual 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 (7, 17, 26).

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. El embolismo arteria-arteria es otro posible mecanismo de disrupción de flujo, lo que puede contribuir a infarto pulmonar o embolismo graso de médula ósea, entre otros (1, 26).

En el presente estudio se observó que el 14,2% (3/21) de los pacientes pediátricos con AF presentaron manifestaciones clínicas neurológicas. Al respecto, Ohene y col. (9) reportaron una frecuencia del 6 al 9% de pacientes con drepanocitosis y manifestacio-

nes neurológicas, Pegelow y col. (15) encontraron entre 5 y 10%, mientras que Witznitzer y col. (16) y Wang y col. (27) notaron entre 6-16% y 5-17%, respectivamente.

La evaluación de imágenes en pacientes con AF es realizada por las siguientes indicaciones: evaluación de eventos neurológicos agudos, determinación de progresión de la enfermedad y para la identificación de pacientes con riesgo para ECV. La RMC 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. Cuando se analizaron los resultados de la RMC practicada a los pacientes con AF de la presente investigación, se encontró que el 23,8% (5/21) tenían anomalías, cifras similares a las reportadas por Pavlakis y col. (28) quienes observaron una frecuencia del 21,9% (16/73).

Por otra parte, la RMC permite de igual forma la detección de ECV aún sin manifestaciones clínicas, como se ha observado en pacientes con isquemia cerebral silente. En este trabajo se encontró que el 9,5% (2/21) de los pacientes con AF que no presentaban manifestaciones clínicas, la RMC mostró imágenes de asimetría de los ventrículos laterales y zona de gliosis, lo que sugiere una ECV antigua, similar a lo descrito por Pavlakis y col. (29) y Ferrer y col (24), quienes evidencian una frecuencia 10,9% y 9,5%, respectivamente.

La hemiparesia es la presentación clínica más frecuente de la ECV (1,14). En el presente estudio la hemiparesia espástica se presentó en 2/21 pacientes (9,54%) y la tetraparesia espástica 1/2 casos (4,76%), la cual hace un total de 14,3%, una frecuencia baja en comparación a lo reportado por Balkaran y col. (7) quienes en un estudio de pacientes adultos con AF, indican que 14 de 17 casos (82%) manifestaron esta presentación clínica.

En el presente trabajo, el 14,2% (3/21) de los pacientes estudiados presentaron en la RMC, ECV isquémica que se relacionaba con la clínica, la cual ha sido reportada entre un 5 y 17% (8, 11, 13, 17); sin embargo, de los 21 pacientes con AF en quienes se realizó RMC, 23,8% (5 pacientes) mostraron anomalías de tipo isquémico. Moser y col. (11) señalan que la isquemia explica el 70% de los episodios de ECV y aproximadamente el 75% de estos son el resultado de la oclusión de grandes arterias en la base del cerebro.

Recientemente se ha descrito la ECV silente en pacientes con AF. En contraste al diagnóstico de ECV aguda, el diagnóstico de isquemia silente está basado en las siguientes características: ausencia de historia de eventos neurológicos durante más de 24 horas, área (más de 3 mm de diámetro) de incrementada intensidad en T2 en imágenes de RMC y resultados anormales de evaluación neurocognoscitiva (14, 19). En un estudio cooperativo realizado a un grupo de niños con AF a quienes se les practicó RMC a la edad de 6 a 12 años, se observó que el 22% mostró isquemia cerebral y sólo el 6% tenía historia de ECV, mientras la mayoría presentó ECV silente (11). Otros investigadores también han demostrado ECV en 11%-25% de pacientes con AF sin síntomas previos (29). Algunos autores indican que hay una relativa alta prevalencia de enfermedad subclínica en estos pacientes, comparados con la prevalencia de enfermedad clínica en la población adulta (3, 30, 31). En la presente investigación se encontró que el 23,8% (5/21) de los pacientes con AF presentaron ECV y en 2 (9,5%) de ellos fue silente.

En pacientes con ECV silente se ha demostrado déficit específico en las funciones neurocognoscitivas, estos incluyen defecto en la habilidad espacial visual, atención y memoria a corto término, que tienen implicaciones profundas para el logro educacio-

nal y en las actividades diarias de la vida; así de ha demostrado que la memoria a corto plazo juega una función importante en la adquisición de vocabulario y destreza en la lectura, comprensión del habla, aritmética, razonamiento (19, 20). La más obvia explicación de estos hallazgos es isquemia en el hemisferio derecho. Por todo lo antes expuesto, se debe considerar la realización de un estudio de esta naturaleza.

De acuerdo a las imágenes de la RMC, la región cerebral afectada en los 3 pacientes con manifestaciones clínicas neurológicas fueron la cerebral media izquierda, la cerebral media derecha y ambas arterias en eventos diferentes. Estos hallazgos concuerdan con reportes previos que señalan que las arterias cerebral media, anterior y carótidas internas cerca del círculo de Willis, son las más frecuentemente afectadas (1-3, 13).

En resumen, los presentes resultados muestran una frecuencia de enfermedad cerebrovascular del 23,8%, todos de carácter isquémico (5 casos: 3 con manifestaciones clínicas y 2 de carácter silente), siendo la arteria más afectada la cerebral media. Todos estos datos se encuentran dentro del rango establecido en la literatura mundial. Se sugiere realizar a los pacientes pediátricos con AF evaluación neurológica (clínica y por imágenes) 1 vez al año, con el fin de detectar anomalías precoces del SNC y ofrecer terapias adecuadas y oportunas, evitando de esta forma secuelas importantes para el libre desarrollo de la vida de estos pacientes.

## REFERENCIAS

1. **Adams R J.** Neurologic Complications. In: Embury SH, Hebbel RP, Mohandas N, Steinberg M. *Sickle Cell Disease Basic Principles and Clinical Practice*. New York. Raven Press. 2nd. Edition. 1994, 599-619.
2. **Lane PA.** *Sickle Cell Disease*. *Pediatrics Clin of North America*, *Pediatric Hematology* 1996; 42(3): 597-621.

3. **Vichinsky E.** Comprehensive Care in Sickle Cell Disease: It's Impact on Morbidity and Mortality. *Seminars in Hematology* 1991; 28(3):220-226.
4. **Perez-Requejo JL.** Hematología. 3era. Edición Caracas-Venezuela, Editorial Disinlimed C.A. 1995, p 237-254.
5. **Pineda-Del Villar L, Peña J.** Hemoglobina S en Islas de Toas: un problema genético de salud pública. *Invest Clin* 1986; 27: 15-24:
6. **Torres-Guerra E, Torres-Guerra T, Valbuena G, Arteaga-Vizcaino M, Soto L.** Frecuencia de anemia falciforme en la población de "Cuatro Bocas", Parroquia Ricaurte, Municipio Mara, Estado Zulia, Venezuela. *Invest Clin* 1993; 34(2): 99-105.
7. **Balkaran B, Char G, Morris JS, Thomas Pw, Serjeant BE, Serjeant GR.** Stroke in a cohort of patients with homozygous sickle cell disease. *J Pediatrics* 1992; 120 (3): 360-366.
8. **Cohen AR, Martin MB, Silber JH, Kim HC, Ohene Frempong K, Schawartz E.** A modified transfusion program for prevention of stroke in sickle cell disease. *Blood* 1992; 79(7):1657-1661.
9. **Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, Wethers DC, Pegelow CH, Gil FM.** Cerebrovascular Accidents in Sickle Cell Disease: Rates and Risk Factors. *Blood* 1998; 91(1): 288-294.
10. **Seibert JJ, Miller SF, Kirby RS, Bectron D, James CH, Glasier CM, Wilson AR, Kinder DI, Berry DH.** Cerebrovascular Disease in Symptomatic and Asymptomatic Patients with Sickle Cell Anemia: Screening with Duplex Transcranial Doppler US-Correlation with MR Imaging and MR Angiography. *Radiology* 1993; 189: 457-466.
11. **Moser FG, Miller ST, Bello JA, Pegelow CH, Zimmerman R, Wang WC, Ohene-Frempong K, Shwarts A, Vichinsky EP, Gallagher D, Kinney TR.** The spectrum of brain MR abnormalities in sickle cell disease: a report from the cooperative study of sickle cell disease. *Am J Neuroradiology* 1996; 17: 965-972.
12. **Miller S, Macklin E, Pegelow CH, Kinney T, Sleeper L, Bello J, De Witt LD, Gallagher DM, Guarini L, Moses FG, Ohene-Frempong K, Sanchez M, Vichiski EP, Wang W, Wethers DI, Younkin DP, Zimmerman RA, DeBaun MR.** Silent infarction as a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anemia: A report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Pediatr* 2001; 139(3):385-390.
13. **Adams RJ, Mckie VC, Hsu L, Files B, Gallagher D, Abdullak K, Gallagher D, Kutlar A, Nichols FT, Bonds D, Brambilla D.** Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results of transcranial doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998; 339:5-11.
14. **Ohene-Frempong K.** Stroke in Sickle Cell Disease: Demografic Clinical and Therapeutic Considerations. *Seminars in Hematology* 1991; 28(3):213-219.
15. **Pegelow CH, Adams RJ, Mckie V, Abboud MM, Berman B, Miller S, Olivieri N, Vichinsky E, Wang W, Brandilla D.** Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. *J Pediatrics* 1995; 126 (6): 896-899.
16. **Wiznitzer M, Ruggieri P, Masaryk T, Ross J, Modie M, Berman B.** Diagnosis of cerebrovascular disease in sickle cell anemia by magnetic resonance angiography. *J. Pediatrics* 1990; 177:551-555.
17. **Moran CJ, Siegel MJ, Debaun MR.** Sickle Cell Disease: Imaging of Cerebrovascular Complications. *Radiology* 1998; 206(2):
18. **Hernández PA.** Hemorragia cerebral y crisis hipertensiva. Una propuesta clínica. *Invest Clin* 2001; 42(4):221-223.
19. **Craft S, Schatz J, Glauser TA, Lee B, Debaun MR.** Neuropsychologic effects of stroke in children with sickle cell anemia. *J Pediatrics* 1993; 123(5): 712-717.
20. **Schatz J, Brown R, Pascual J, Hsu L, De Baun M.** Poor school and cognitive functioning with silent cerebral infarcts and sickle cell disease. *Neurology* 2001; 56(8): 53-59.



21. **Adams R, Mckie V, Nichols F.** The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 1992; 326 (10): 605-610.
22. **Powars DR, Conti PS, Wong WY, Groncy P, Hyman C, Smith E, Ewing N, Keenan RE, Zee CS, Harold Y, Hiti AL, Teng EL, Chan LS.** Cerebral Vasculopathy in Sickle Cell Anemia: Diagnostic Contribution of Positron Emission Tomography. *Blood*. 1999; 93 (1): 71-79.
23. **Wang WC.** Multicenter comparison of magnetic resonance imaging and transcranial doppler ultrasonography in the evaluation of the central nervous system in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22(4): 335-339.
24. **Ferrer-Ocando O, Plumacher-Rincón Z, Arteaga-Vizcaino M, Weir-Medina J, Hernández-Pernía A.** Silent cerebral infarct in patients with sickle cell anemia. *Rev Neurol* 2002; 35(8): 716-719.
25. **Francis RB, Johnson CS.** Vascular Occlusion in Sickle Cell Disease: Current Concepts and Unanswered Questions. *Blood* 1991; 77(7):1405-1414.
26. **Coull BM, Goodnight SH.** Antiphospholipid antibodies and coagulation disorders in ischemic stroke. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM. (Eds) *Stroke pathophysiology, diagnosis, and management*. 2<sup>nd</sup> Ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 1992; 859-868.
27. **Wang W, Kounar E, Tonkin I, Mulhern R, Langston JW, Day SW.** High risk of recurrent stroke after discontinuance of five to twelve years of transfusion therapy in patients with sickle cell disease. *J Pediatrics* 1991; 118: 377-382.
28. **Pavlakis SG, Bello S, Prohounik J, Sutton M, Ince O, Mohr JP.** Brain infarction in sickle cell anemia magnetic resonance imaging correlates. *Ann Neurol* 1998; 23:125-130.
29. **Pavlakis S G.** Neurologic complication of sickle cell disease. *Adv Pediatr* 1989; 36: 247-276.
30. **Platt OS, Brambilla D, Rosse W, Milner F, Castro O, Steinberg M, Klug PP.** Mortality in sickle cell disease. Life Expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330: 1639-1643.
31. **Adams RJ.** Stroke prevention and treatment in sickle cell disease. *Arch Neurol* 2001; 58(4):565-568.