

## PRESENTACIÓN DE DOS CASOS DE SORDERA SÚBITA EN PACIENTES AFECTOS DE ANEMIA Y RASGO DREPANOCÍTICOS

F.J. GARCÍA CALLEJO, E. SEBASTIÁN GIL, A. MORANT VENTURA, J. MARCO ALGARRA

SERVICIO DE ORL. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO. VALENCIA.

### RESUMEN

Presentamos los dos casos de sordera súbita acontecidos durante el desarrollo de sendas crisis vasocclusivas en el contexto de una anemia de células falciformes (forma homocigota de la drepanocitosis) y de un rasgo drepanocítico (forma heterocigota) en dos varones de 16 y 22 años de edad, respectivamente. En ambos casos se constató el au-

mento en la agregabilidad de los eritrocitos y la disminución en su deformabilidad. Aunque está reconocida la afectación auditiva en esta enfermedad, la rapidez de instauración es rara. El tratamiento empleado alivió las crisis dolorosas y erradicó las infecciones, pero la hipoacusia resultó irreversible.

**PALABRAS CLAVE:** Sordera súbita. Drepanocitosis.

### ABSTRACT

#### REPORT OF TWO CASES OF SUDDEN DEAFNESS IN PATIENTS BEARING OF SICKLE CELL ANAEMIA AND TRAIT

We report two cases of sudden deafness which appeared during a vaso-occlusive crisis of a sickle cell anaemia (homozygous form of disease) and a sickle cell trait (heterozygous form) in two males aged sixteen and twenty-two, respectively. A high erythrocyte

aggregability and low deformability were proved in both young men. Although hearing disorders have been reported in this disease, a sudden onset is not common. The treatment used was useful in the removal of painful crisis and infections, but deafness did not improve in either of them.

**KEY WORDS:** Sudden deafness. Sickle cell disease.

Correspondencia: F. J. García Callejo. Av. Archiduque Carlos, 111-14. 46014 Valencia.

Fecha de recepción: 13-3-2001  
Fecha de aceptación: 23-7-2001

## INTRODUCCIÓN

La hemoglobinopatía S, bien en forma homocigota (drepánocitosis) o heterocigota (rasgo drepánocítico), genera en virtud de su anomalía estructural –sustitución de glutamato por valina en el péptido 26 de las cadenas  $\beta$ - un deterioro rápido y fatal de los hematíes en el torrente circulatorio que resulta en el acúmulo de los mismos en los vasos, en particular vénulas postcapilares<sup>1</sup>. Este deterioro caracteriza el aspecto del hematíe y da nombre a la enfermedad (anemia de células falciformes), pero la transitoriedad de los episodios de hipoxemia desencadenante hace que en las intercrisis sólo se detecte anemia en mayor o menor grado según se trate de la forma homocigota o heterocigota, respectivamente. El rasgo se presenta en el 8% de los negros norteamericanos y hasta en el 25% de los nigerianos, mientras que la anemia drepánocítica afecta al 0,15% de los niños negros en Estados Unidos, siendo su incidencia menor en adultos al existir una supervivencia disminuida. El diagnóstico de confirmación lo proporciona el estudio electroforetico de la hemoglobina (Hb), si bien la homocigosis proporciona un espectro clínico muy evidente. En el laboratorio, sin embargo, puede desarrollarse un test rápido para verificar la falciformación en circunstancias reductoras, como es la adición a la sangre de metabisulfito, pero ésta es una prueba de cribaje que no distingue entre anemia y rasgo.

Asociados a rasgos constitucionales peculiares, la intensa rigidez del hematíe falciforme genera síndromes drepánocíticos con episodios vasooclusivos que en la microcirculación determinan las crisis de dolor, y en la macrocirculación el fallo multiorgánico por infartos hísticos. La isquemia medular determina aplasia, potenciando así la anemia inicialmente hemolítica, mientras que la isquemia esplénica inutiliza el bazo y permite la circulación de más hematíes deformes, lo que favorece las infecciones por agentes característicos, como *Salmonella* sp. y *Streptococcus pneumoniae*<sup>2</sup>.

El resto del organismo es igualmente afectable pudiendo detectarse insuficiencia cardíaca congestiva, infarto hepático, litiasis biliar, incapacidad para concentrar la orina, síndrome nefrótico, crisis medular regenerativa incompetente, necrosis ósea aséptica o úlceras tróficas cutáneas. La afectación del SNC interesa al 25% de los pacientes homocigotos sobre todo por accidente trombótico o hemorragia subaracnoidea<sup>3</sup>. Está asimismo descrito el infarto retiniano, la hemorragia del humor vítreo y el desprendimiento de retina<sup>4</sup>.

Los mecanismos de obstrucción vascular por los que se rige la disfunción neurológica parecen

válidos en la aparición de un trastorno auditivo neurosensorial de evolución rápida, al combinar insuficiencia circulatoria e hiperviscosidad sanguínea. Forman-Franco detecta un 11% de homocigotos con trastornos auditivos periféricos, y hasta un 46% con alteraciones en los tests de comprensión<sup>5</sup>. Piltcher identifica un 21% de enfermos con hipoacusia perceptiva y acúfenos, con un 3,6% entre controles, pero hasta en un 27% de los casos sin sordera se altera el reflejo acústico<sup>6</sup>. Tsibulevskaya recoge un 40% de pacientes kenianos con anemia falciforme e hipoacusia neurosensorial con umbrales óseos superiores a 30 dB<sup>7</sup>. Sólo en este último trabajo se recoge la presencia de dos casos de rápida evolución, predominio del trastorno en agudos y pruebas de reclutamiento positivas. La aparición súbita de la sordera, pues, no parece la norma.

En estas circunstancias, presentamos la aparición de sordera súbita en dos pacientes con síndrome drepánocítico, a la vez que se comenta el contexto clínico y las pautas diagnóstica y terapéutica practicadas.

## CASO CLÍNICO

### Paciente nº 1

Varón de 22 años de raza negra y padres norteamericanos, que en el transcurso de una actividad deportiva intensa desarrolla crisis aguda de dolor abdominal agudo en hipocondrio derecho y a las 24 horas en cadera derecha, que un día después evoluciona a la total incapacidad para deambular, con fiebre de 39°C y signos inflamatorios evidentes en dicha cadera. Ingresado el paciente para su estudio, se le diagnostica necrosis de la cabeza del fémur con osteomielitis del mismo hueso por *Staphylococcus aureus*. Ecográficamente se detecta colelitiasis.

La analítica revela hemoglobina de 12,5 g/dl y hematocrito de 38,1%, normocromía y normocitosis de la serie roja, sin reticulocitosis. No existe hipoxemia arterial ni acidosis metabólica. El análisis de la orina descubre hipostenuria con microhematuria. La electroforesis de las hemoglobinas detecta HbA 63%, HbS 33%, HbA<sub>2</sub> 3% y Hb fetal 1%. En el frotis de sangre periférica a microscopía óptica no se identifican modificaciones morfométricas, pero al tratar la muestra obtenida a los 3 días de las crisis de dolor con metabisulfito se objetiva falciformación del 90% de los hematíes a los 20 minutos (figura 1). El cuadro es etiquetado de rasgo drepánocítico. El estudio citogenético confirma la heterocigosis.



Figura 1. Falciformación de casi todos los hematíes de un frotis del paciente con rasgo drepanocítico cuando se exponen a metabisulfito (substrato reductor). Óptica microscópica de contraste de fases.

El paciente fue tratado con cloxacilina 2 g/4h IV y cefotaxima 2 g/8h IV, metamizol 2 g/8h IV, y suplementos orales de ácido fólico. Al quinto día se practicó una flebotomía con extracción de 450 cc de sangre total al verificarse una elevación progresiva en la sideremia.

#### Estudio ORL

Al quinto día de la crisis y cuarto del ingreso debuta un cuadro de sordera súbita de características neurosensoriales en el oído derecho sin componente vestibular. No existen antecedentes personales ni familiares similares, ni constancia de administración previa de ototóxicos o infecciones previas. La otoscopia resultó normal. La explora-

ción audiométrica evidenció pérdida perceptiva del oído derecho con probable implicación coclear (figura 2). El estudio con productos de distorsión acústica 2f1-f2 reflejó la disminución en la incidencia del registro en relación con el aumento del umbral audiométrico, más evidente en la frecuencia 6 kHz de f2. La iconografía que ofreció una resonancia magnética nuclear resultó anodina. El índice de rigidez eritrocitaria medida en un agregómetro fue de 8,81 (Valores Normales:  $8,10 \pm 0,71$ ) y la agregabilidad sobre un viscosímetro cono-plato fue de 3,22 en estasis total (VN:  $4,25 \pm 0,90$ ; a índice más bajo, mayor agregabilidad).

Al debutar la sordera se asoció metil-prednisolona a 55 mg/día con progresiva reducción hasta cumplimentar un mes, así como piracetam a dosis de 9 g/día con reducción a 2,4 g/día durante 6 meses. El paciente se recuperó bien de su crisis drepanocítica, pero la hipoacusia no ha revertido. En la actualidad se halla sometido a un protocolo de tratamiento profiláctico con hidroxiurea. El índice de rigidez en ausencia de la crisis disminuyó a 8,01 y el de agregabilidad se normalizó a 4,12.

#### Paciente nº 2

Varón de 16 años de raza negra y origen nigeriano, que a las horas de haber realizado un vuelo aéreo experimenta crisis de dolor abdóminopélvico con irradiación a hipocondrio izquierdo y ambas fo-

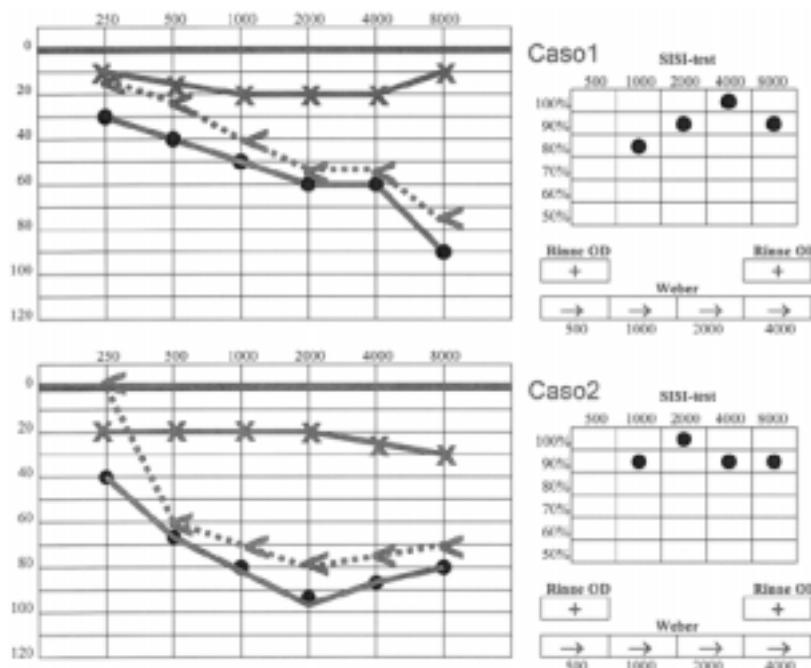


Figura 2. Audiometría tinal liminar y SISI-test de los dos casos.

sas renales. Diagnosticado en su país de anemia falciforme, el estudio hematológico detecta Hb de 8,2 g/dl y hematocrito de 25,5%, sin reticulocitos. La saturación arterial de  $O_2$  es del 90%. Un frotis de sangre fresca identifica drepanocitos aislados con dianocitos ("target cells") y estomatocitos en un contexto de policromatofilia y anisocitosis (figura 3). La electroforesis de las hemoglobinas detecta HbS 77%, HbA2 4% y Hb fetal 19%. No se hizo necesario el test de falciformación con sustancias reductoras. La orina resultó intensamente hipostenúrica y microhematúrica, pero no existía síndrome nefrítico. El índice de rigidez era alto, 9,03, así como el valor de agregabilidad eritrocitaria, 3,06.

El estudio de imagen mediante ecografía y tomografía computarizada objetivó infartos renales y esplénicos múltiples. Se hizo preciso la transfusión de 1.200 cc de concentrado de hematíes y la esplenectomía del paciente.

En el tratamiento se empleó teicoplanina 10 mg/kg/12h IV, metamizol 2 g/8h IV, dexketoprofeno 25 mg/8h VO y suplementos orales de ácido fólico, así como oxigenoterapia a demanda durante la crisis. Se le aplicó vacunación antineumocóccica. La recuperación clínica fue buena. Ha presentado otra crisis álgica que no asoció deterioro auditivo. En la actualidad recibe transfusiones periódicas de hemoderivados y está en protocolo de trasplante de médula ósea.

#### Estudio ORL

Sincrónicamente al cuadro de dolor abdominal desarrolla pérdida de audición en el oído derecho acompañada de acúfenos sin vértigo. No existen antecedentes personales ni familiares semejantes, ni se le conocen factores de riesgo ototóxicos. La imagen otoscópica fue normal. La audiometría evidenció hipoacusia neurosensorial del oído derecho con prueba de reclutamiento positiva (figura 2). No se efectuó registro de los productos de distorsión. La resonancia magnética nuclear practicada sobre oído y SNC resultó normal. A causa de su desorden audiológico se asoció metil-prednisolona 1 mg/kg/día durante 15 días con reducción progresiva, y pentoxifilina 1.200 mg/día con reducción a 600 mg/día durante un año. En ausencia de crisis el índice de rigidez disminuyó a 8,53 y la agregabilidad eritrocitaria se normalizó a 3,62, pero la hipoacusia no revirtió.

#### DISCUSIÓN

El carácter sistémico del trastorno hace que los tejidos nobles más sensibles a la hipoxia puedan

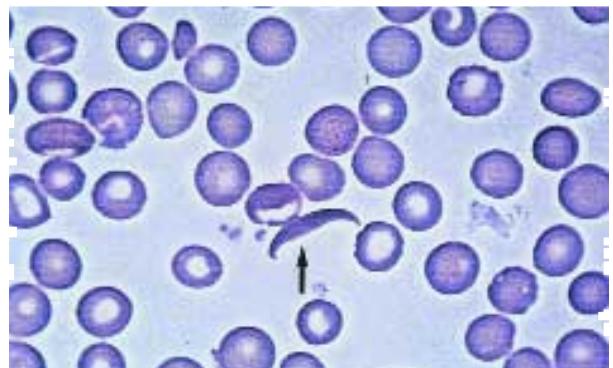


Figura 3. Aspecto de un frotis de sangre periférica del paciente con anemia drepanocítica. Se identifican drepanocitos espontáneamente, así como hematíes de diversos tamaños, formas y apetencias tintoriales. Tinción de Wright-Giemsa.

quedar irreversiblemente dañados, y el sistema nervioso central y por ende la vía acústica no son una excepción. El deterioro auditivo perceptivo en el rasgo y la anemia es una complicación reconocida e identificada por diversos autores. Las características generales de esta hipoacusia es su rápida progresión en cortos espacios de tiempo, la bilateralidad, la implicación coclear y la preferencia lesional por las frecuencias agudas<sup>5-7</sup>. La sensación subjetiva de hipoacusia afecta entre el 10 y el 35% de los individuos afectos de rasgo o anemia, pero si se consideran pruebas audiométricas de rutina estos índices ascienden al 45-55%<sup>7</sup>. Tsubulevskaya informa sin embargo de casos con asimetría auditiva y recoge dos en particular con lesión súbita unilateral y coclear<sup>7</sup>. La explicación a la mayor frecuencia en trastornos auditivos en su grupo podría obedecer a la agresividad con que en Kenia se manifiesta la enfermedad, donde el haplotipo más común es el 20, caracterizado por mínimas o nulas concentraciones de Hb fetal, y entre un 98 y un 100% de HbS.

El deterioro auditivo no es un hallazgo común en todos los autores. MacDonald detecta sólo una prevalencia del 3,5% entre 84 niños con drepanocitosis y edad de  $8,02 \pm 6,01$  años<sup>8</sup>. Ello está probablemente relacionado con la edad. De hecho, en el estudio de Piltcher la hipoacusia afectó a niños drepanocíticos con edades de  $10,0 \pm 8,3$  años, mientras que los no afectos tenían  $5,43 \pm 5,65$  años<sup>6</sup>. El rango de edades de los pacientes de Tsubulevskaya oscila entre 9 y 16 años<sup>7</sup>.

El contexto de insuficiencia microcirculatoria que genera la deoxigenación de la Hb en la enfermedad parece el mecanismo generador del deterioro auditivo<sup>9,10</sup>. Esta insuficiencia es a su vez el origen de las crisis vasoocclusivas que caracterizan a la drepanocitosis y que se manifiestan en forma de dolores erráticos y terebrantes, mayormente de localización

abdominal. La polimerización de la Hb redundante en un aumento en la adhesión y agregabilidad eritrocitaria<sup>11,12</sup>, una reducción en su deformabilidad<sup>13</sup> y secundariamente en la viscosidad de la sangre<sup>14</sup>, lo que se verificó en los dos casos de síndrome de sordera súbita descritos como integrantes de un trastorno de hiperviscosidad generalizado. Este aumento de la viscosidad ya ha sido descrito por otro lado en anteriores publicaciones como mecanismo etiopatogénico de sordera súbita<sup>15,16</sup>.

La causa definitiva de la agregabilidad eritrocitaria y por tanto del enlentecimiento del flujo sanguíneo y de la formación de microcoágulos eritrocitarios aún hoy es desconocida. Al efecto, se ha hipotetizado la expresión en eritrocitos maduros de antígenos de superficie característicos de etapas blastoides, con capacidad para promover la adhesión al endotelio y a la matriz extracelular<sup>17</sup>. Esta adhesividad extrínseca se intensifica en presencia de proteínas de matriz como la laminina y la trombospondina, si bien los polisacáridos aniónicos tisulares del tipo del condroitín-sulfato suponen un mecanismo de defensa al inhibir estas atracciones<sup>18</sup>. Por otro lado, la membrana del hematíe resulta defectuosa al acumular un exceso de ión férrico que la mayoría de los quelantes terapéuticos no consiguen retirar por su escasa afinidad<sup>19</sup>, lo cual genera cambios estructurales de superficie que exteriorizan la bicapa lípida membranaria y exponen elevadas concentraciones de fosfatidilsérina eritrocitaria al torrente sanguíneo activando la

respuesta inmunitaria del paciente<sup>20</sup>. Al efecto, Westerman identifica autoanticuerpos antifosfolípido en pacientes con drepanocitosis y crisis vasocclusivas, proponiendo como causa de las mismas la trombofilia que caracteriza la presencia de estos anticuerpos y que en sí desarrollarían un auténtico síndrome antifosfolípido<sup>21</sup>. Esta es intuible también en las experiencias de Green al identificar receptores de novo para IgG en la superficie de los hematíes falciformes<sup>22</sup>, y de Villaescusa al detectar títulos elevados de anticuerpos antimieloperoxidasa en las crisis vasculares<sup>23</sup>.

Independientemente de sus condicionamientos fisiopatológicos, las alternativas terapéuticas son actualmente decepcionantes, tanto en el intento de evitar la progresión de la enfermedad hacia el fracaso multiorgánico, como en el de corregir la propia anemia. El trastorno auditivo no es una excepción y la terapia de un síndrome de sordera súbita en este entorno no debería diferir de los planteamientos en otros casos. Más aún, el conocimiento de trastornos evidentes de la viscosidad sanguínea en función de la Hb anómala deoxigenada justifica el empleo de maniobras hemorreactivas asociadas a los protocolos habituales de la enfermedad de base: remontar la anemia, aliviar el dolor, yugular las infecciones y compensar el fracaso orgánico. Una vez más, el tratamiento de la hipocacusia presenta un carácter empírico e incluso experimental, y su pronóstico, como el de toda la enfermedad, malo.

## REFERENCIAS

- 1.- Steinberg MH. Pathophysiology of sickle cell disease. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11: 163-84.
- 2.- Ballas SK. Sickle cell disease: clinical management. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11: 185-214.
- 3.- Hendricks Ferguson VL, Nelson M. Update of the health care management needs of infants with sickle cell disease. *J Pediatr Health Care* 1999; 13: 217-22.
- 4.- Kachmaryk MM, Trimble SN, Gieser RG. Cilioretinal artery occlusion in sickle cell trait and rheumatoid arthritis. *Retina* 1995; 15: 501-4.
- 5.- Forman-Franco B, Karayalcin G, Mandel DD, Abramson AL. The evaluation of auditory function in homozygous sickle cell disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982; 90: 850-6.
- 6.- Piltcher O, Cigana L, Friedreich J, Ribeiro FA, da Costa SS. Sensorineural hearing loss among sickle cell disease patients from southern Brazil. *Am J Otolaryngol* 2000; 21: 75-9.
- 7.- Tsubilevskaya G, Oburra H, Aluoch JR. Sensorineural hearing loss in patients with sickle cell anemia in Kenya. *East Afr Med J* 1996; 73: 471-3.
- 8.- MacDonald CB, Bauer PW, Cox LC, McMahon L. Otologic finding in a pediatric cohort with sickle cell disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 47: 23-8.
- 9.- Ballas SK, Mohandas N. Pathophysiology of vaso-occlusion. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 1221-39.
- 10.- Kaul DK, Liu XD. Rate of deoxygenation modulates rheologic behaviour of sickle red blood cells at a given mean corpuscular hemoglobin concentration. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999; 21: 125-35.
- 11.- Itoh T, Chien S, Usami S. Effects of hemoglobin concentration on deformability of individual sickle cells after deoxygenation. *Blood* 1995; 85: 2245-53.
- 12.- Chaudet B, Renard M, Seigneur M, Boisseau MR. Adhesion des hematies à l'endothelium vasculaire: applications en pathologie. *Rev Med Interne* 2000; 21: 599-607.
- 13.- Hardeman MR, Ince C. Clinical potential of in vitro measured red cell deformability, a myth? *Clin Hemorheol Microcirc* 1999; 21: 277-84.
- 14.- Cima LG, Discher DE, Tong J, Williams MC. A hydrodynamic interpretation of crisis in sickle cell anemia. *Microvasc Res* 1994; 47: 41-54.
- 15.- García Callejo FJ, Velert Vila MM, Morant Ventura A, Orts Alborch MH, Marco Algarra J, Blay Galuad L. Argumentación fisiopatológica al empleo de piracetam en la sordera brusca. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1999; 51: 319-26.
- 16.- García Callejo FJ, Velert Vila MM, Orts Alborch MH, Pardo Matey L, Monzó Gandía R, Marco Algarra J. Trastornos en la viscosidad sanguínea como factor etiopatogénico en la sordera brusca. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002; 53: 371-376.

- Otorrinolaringol Esp 1997; 48: 517-22.
- 17.-** Telen MJ. Red blood surface adhesion molecules: their possible roles in normal human physiology and disease. Semin Hematol 2000; 37: 130-42.
- 18.-** Hillery CA, Du MC, Montgomery RR, Scott JP. Increased adhesion of erythrocytes to components of the extracellular matrix: isolation and characterization of a red blood cell lipid that binds thrombospondin and laminin. Blood 1996; 87: 4879-86.
- 19.-** Shalev O, Hebbel RP. Extremely high avidity association of Fe(III) with the sickle red cell membrane. Blood 1996; 88: 349-52.
- 20.-** Wood BL, Gibson DF, Tait JF. Increased erythrocyte phosphatidylserine exposure in sickle cell disease: flow-cytometric measurement and clinical associations. Blood 1996; 88: 1873-80.
- 21.-** Westerman MP, Unger L, Kucuk O, Quinn P, Lis LJ. Phase changes in membrane lipids in sickle red cell shed-vesicles and sickle red cells. Am J Hematol 1998; 58: 177-82.
- 22.-** Green GA. Visualization of IgG-binding loci on the surface of sickle erythrocytes. Blood 1996; 87: 2609.
- 23.-** Villaescusa R, Guerreiro AM, Merlin JC, Mireya Morera L, Espinosa E, Ballester JM, et al. Anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos en pacientes con anemia drepanocítica. Sangre Barc 1999; 44: 383-5.