

ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES: CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA

MARÍA ANTONIA CORREA SAAVEDRA¹

Recibido para publicación: 13-08-2018 - Versión corregida: 28-01-2019 - Aprobado para publicación: 11-03-2019

Resumen

La anemia de células falciformes es la alteración hematológica heredada más común a nivel mundial. Esta dada por la presencia de hemoglobinas anormales (HbS y sus diferentes genotipos) a raíz de una mutación en las cadenas de globina. La tríada clínica consiste en eventos vaso-oclusivos, anemia hemolítica crónica y asplenia funcional. Hoy en día se ha documentado toda clase de complicaciones asociadas a la enfermedad, entre las cuales se encuentran: accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio, hipertensión pulmonar, tromboembolismos venosos, infecciones, necrosis de la papila renal, enfermedad renal crónica, ulceraciones en miembros inferiores, enfermedades del aparato hepatobiliar y necrosis ósea avascular. Es de vital importancia la realización de un correcto enfoque clínico y terapéutico de los pacientes con anemia de células falciformes de modo que sea posible la prevención y tratamiento oportuno de las complicaciones asociadas a esta condición.

Palabras clave: anemia de células falciformes, transfusión sanguínea, anemia hemolítica, hematología.

Correa-Saavedra MA. Anemia de Células Falciformes: Correlación Clínico-Patológica. Arch Med (Manizales) 2019; 19(1):160-7. DOI: <https://doi.org/10.30554/archmed.19.1.2679.2019>.

Sickle Cell Disease: Clinical-Pathological Correlation

Summary

Sickle cell disease is the most common inherited hematologic disorder worldwide. It is due to the presence of abnormal hemoglobins (HbS and its different genotypes) as a result of a mutation in the globin chains. The main clinical triad of the disease consists of vaso-occlusive events, chronic hemolytic anemia and functional asplenia. Today, all kinds of complications associated with the disease have been documented, among which are: stroke, acute myocardial infarction, pulmonary hypertension, venous throm-

Archivos de Medicina (Manizales), Volumen 19 N° 1, Enero-Junio 2019, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874. Correa Saavedra M.A.

1 Estudiante de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana, Calle 78B # 72A-109, Medellín, Colombia. Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, teléfono +57(4) 4488388.. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8873-816X/print>. Correo e.: mariaa.correa@upb.edu.co.

boembolism, infections, necrosis of the renal papilla, chronic kidney disease, ulceration, diseases of the hepatobiliary apparatus and avascular necrosis. In conclusion, it is of vital importance to carry out a correct clinical and therapeutic approach of patients with sickle cell disease in order to prevent and treat the complications associated with this condition.

Key words: *sickle cell disease, blood transfusion, hemolytic anemia, hematology.*

Introducción

La anemia falciforme o anemia de células falciformes (ACF) es la alteración hematológica heredada más común a nivel mundial [1]. Se caracteriza por la afección morfológica de los eritrocitos gracias a la presencia de la hemoglobina S (HbS) [2]. Los pacientes que la padecen suelen sufrir de hemólisis crónica (dada por la deformidad de los glóbulos rojos), asplenia funcional y crisis episódicas de dolor desencadenadas por eventos vaso-oclusivos [3].

Se estima que alrededor de 100.000 personas en Estados Unidos, y entre 12.000 a 15.000 personas en el Reino Unido, sufren de anemia de células falciformes [4,5]. En aproximación, un tercio de dicha población es pediátrica y suelen estar en un riesgo mayor de sufrir eventos cerebrovasculares y de necesitar intervenciones quirúrgicas (de cualquier índole) en comparación con aquellos pacientes que no la padecen [6]. La expectativa de vida para la ACF ha mejorado notoriamente pues la mayoría de los afectados suelen sobrevivir hasta la adultez en la actualidad, gracias al incremento de las medidas de tamizaje y tratamientos específicos para sus diferentes complicaciones [7]. En Colombia, los trastornos globínicos son principalmente de origen subsahariano, lo que refleja un importante componente genético afrodescendiente, en combinación con rasgos europeos y amerindios más sutiles [8]. En adición, en un estudio realizado por Rosero *et al.* a partir de muestras de sangre seca del cordón umbilical de población afrocolombiana, se determinó que el 7% de dicha población

posee alguna variante de hemoglobina: FC (1,88%), FS (4,65%), SC (0,06%), SS (0,12%), y otras (0,30%) [9].

Las manifestaciones clínicas de este desorden hematológico varían desde un espectro leve, es decir, pacientes prácticamente asintomáticos, hasta formas graves que se asocian a altas tasas de mortalidad; [10] el cuadro clínico suele desarrollarse después de los 3 meses de edad, cuando la concentración de hemoglobina fetal (HbF), que está presente en los glóbulos rojos humanos a partir de la sexta semana de gestación, es reemplazada por hemoglobina adulta, por lo que la primera disminuye notablemente [8,11]. Las complicaciones severas asociadas a la anemia falciforme involucran la expresión alterada de moléculas de adhesión y la misma deformidad de los hematíes, que desencadenan la promoción de la unión de los glóbulos rojos al endotelio [11]. Estas comprenden: hipertensión pulmonar, priapismo, enfermedad cerebrovascular, ulceración de miembros inferiores, crisis dolorosas (que hacen parte de la triada fundamental de la enfermedad que se mencionó anteriormente), dolor torácico agudo, necrosis avascular ósea, necrosis de la papila renal y anemia hemolítica severa [12,13,14].

Hoy en día, el trasplante halogénico de células madre hematopoyéticas modificadas genéticamente, constituye una opción terapéutica relativamente curativa para algunos pacientes, puesto que contribuye a la remisión de las crisis vaso-oclusivas y a la estabilización o mejoría de las anomalías neurológicas y pulmonares [15]. Este procedimiento abre las puertas a una única corrección desprovis-

ta de efectos secundarios autoinmunes, por lo que es un procedimiento prometedor para el campo de la terapéutica, sin embargo, es una alternativa que sigue en etapa de prueba [15,16, 17,18,19].

La ACF es una anomalía hematológica bastante común, especialmente en Colombia ya que es un país con alto influjo genético y de carácter multirracial. La comprensión de su proceso fisiopatológico es de crucial importancia para hacer un análisis pertinente del proceso salud-enfermedad, las repercusiones que el mismo tiene para aquellos que la padecen y la manera más adecuada de realizar un enfoque terapéutico para el paciente.

Fisiopatología

La ACF se origina a raíz de una mutación en el cromosoma 11 del genoma humano, que da como resultado el reemplazo del ácido glutámico por valina en la posición 6 del extremo N-terminal de la cadena beta de globina, lo que genera la afección morfológica de los eritrocitos gracias a la presencia de la hemoglobina S (HbS) [2]. Esta mutación promueve la creación de un parche hidrofóbico adhesivo en la superficie de una molécula desoxi de hemoglobina en estrecha relación con otra molécula compuesta por aminoácidos hidrofóbicos (fenilalanina y leucina), por lo que el evento molecular primario es entonces la polimerización de las moléculas desoxi de HbS y la posterior agregación de fibras longilíneas que conducen a un desenlace hemolítico de la anemia [20]. Los pacientes que padecen este desorden suelen sufrir, según lo anterior, de hemólisis crónica dada por la deformidad de los glóbulos rojos y crisis episódicas de dolor desencadenadas por eventos vaso-oclusivos [1,2,3].

La mutación para esta patología se hereda de forma autosómica recesiva, por lo que se expresa de forma florida únicamente en aquellos individuos que son homocigotos para la misma, mientras que en los individuos heterocigotos se expresa sólo un rasgo morfológico

drepanocítico en sus eritrocitos [21]. Las dos formas más comunes de presentación de ACF son la enfermedad drepanocítica homocigota (HbSS) y aquella que incluye la hemoglobina C (HbSC) [22]. Anteriormente, esta alteración genética era considerada únicamente como un desorden de carácter hematológico, sin embargo, evidencia creciente sugiere un compromiso de la función vascular, a saber: Möckesch et al. realizaron un estudio que incluía población pediátrica sana y población pediátrica que padecía las dos variantes de anemia de células falciformes más comunes (SS y CS) para compararlas en términos de respuesta térmica hiperémica, rigidez arterial (determinada por la velocidad de onda de pulso), gasto de energía diario relacionado con actividad física moderada e intensa y nivel de acondicionamiento físico (determinado por el test de marcha de 6 minutos). Se concluyó entonces que existe una asociación entre la disminución de la funcionalidad micro y macrovascular periférica tanto en pacientes con anemia falciforme variante SS como variante CS, siendo la segunda relacionada con sintomatología de menor gravedad [22].

Renoux *et al.* demostraron mediante un estudio realizado durante dos años en el *Institute of Pediatric Hematology and Oncology* de Lyon, Francia, que los niveles oxidativos están más elevados en pacientes con ACF a comparación de los pacientes que no la padecen, sin embargo, la tasa de eventos vaso oclusivos en los pacientes con esta condición no estaba relacionada con este fenómeno [23]. Finalmente, la deficiencia crónica de óxido nítrico (a raíz de los eventos vaso oclusivos y la respuesta compensatoria del organismo frente a los mismos), puede conllevar a la activación plaquetaria, aumento de la resistencia vascular periférica, disfunción endotelial, contribuyendo a los fenómenos inflamatorios y de remodelación a nivel arterial y venoso que conllevan, como es de esperarse, al desarrollo de vasculopatía [24].

En estudios recientes como el llevado a cabo por Boettger et al., se demostró que en

pacientes de raza negra que padecen de ACF, los niveles totales de 25-D-hidroxivitamina-D suelen estar disminuidos, lo cual puede ser el reflejo de un estado crónico de inflamación y de la severidad general de la enfermedad, sin embargo, las mediciones de este metabolito no se hacen de forma rutinaria en la evaluación de los pacientes [25].

Presentación clínica

Como se mencionó antes, la sintomatología en los pacientes con esta patología es secundaria a la anemia hemolítica, la obstrucción de los vasos de diferentes órganos y, en adición, a la asplenia funcional, la cual predispone a infecciones (como las bacteremias, meningitis, neumonías) y es una causa importante de muerte en la edad pediátrica [26,27]. Pacientes con anemias más severas y hemólisis suelen tener una incidencia mayor de hipertensión pulmonar, úlceras en miembros inferiores, priapismo, cálculos biliares y enfermedad cerebrovascular, a comparación de aquellos que demuestran un hematocrito más elevado, los cuales suelen sufrir con mayor frecuencia, de manifestaciones dolorosas de eventos vaso-oclusivos, osteonecrosis y dolor torácico agudo [24].

Las crisis agudas de dolor que son de duración variable y se presentan en diferentes sitios del cuerpo, son causadas por una vaso-oclusión a repetición dispensada gracias a los eritrocitos deformados, lo que resulta en una lesión por reperfusión (en el afán del organismo por restablecer el flujo hacia el sitio afectado por la isquemia); éstas pueden ser desencadenadas por diferentes estímulos como vientos fríos, baja humedad en el ambiente, deshidratación estrés, consumo de alcohol y en mujeres, la menstruación [28,29,30,31]. Por otro lado, el dolor crónico es de carácter larvado y constante pues es desarrollado a partir de la sensibilización paulatina del sistema nervioso [32]. Darbari *et al.* demostraron mediante un estudio llevado a cabo en Escandinavia que los

bajos niveles de hemoglobina fetal en adultos están asociados a la magnitud de sensibilización del sistema nervioso central [33].

En lo que a paraclínicos respecta, Thiam *et al.* sostienen que los hallazgos al hemoleucograma incluyen leucocitosis, anemia normocítica (en un 50% de los casos), microcítica (en el otro 50% de los casos), normocrómica en el 69,6% de los pacientes e hipocrómica en el 30,4% de los pacientes, de carácter regenerativo en el 71,7% y arregenerativa en el 28,3% [34]. Por ende, es acertado concluir que el perfil hematológico de la anemia falciforme se caracteriza por una anemia de tipo normocítica o microcítica, normocrómica-regenerativa en la gran mayoría de los casos.

Complicaciones asociadas

La ACF es una condición que al ser de carácter sistémico, puede generar complicaciones diversas; Bilong *et al.* realizaron una investigación relacionada con la incidencia de la retinopatía en 84 pacientes Sub-Saharianos originarios de Camerún [35]. Encontraron que el 62% de los pacientes padecían de retinopatía asociada a anemia falciformes, de los cuales el 27% presentaban retinopatía de carácter no proliferativo y el 35% proliferativo [35]. Se concluyó además que esta anomalía se asoció a niveles de hemoglobina más elevados y menor incidencia de úlceras en miembros inferiores [35]. La complicación neurológica más común en población pediátrica son los infartos cerebrales silentes y se asocian a una alta recurrencia, sin embargo, dicha recurrencia puede ser reducida significativamente mediante la realización de transfusiones sanguíneas de forma regular [36,37,38]. Además, la sobrevida a corto plazo (30 días) cuando se presentan accidentes cerebrovasculares en estos pacientes suele ser más pobre que en individuos sanos [39]. En contraste, la osteonecrosis suele ser una entidad raramente abordada en esta hemoglobinopatía, sin embargo, De Luna *et al.* encontraron en un estudio observacional pro-

pectivo sobre la prevalencia y características de la densidad mineral ósea en pacientes con ACF, que esta se asocia con el genotipo SS de la enfermedad, además de una edad más avanzada, el sexo masculino y una incidencia mayor de necrosis avascular [40].

Según Linton *et al.*, la mortalidad por hospitalización de pacientes con ACF es del 0,61%, mientras que las comorbilidades relacionadas con ella son en orden de frecuencia: enfermedad pulmonar crónica, enfermedad renal, diabetes mellitus sin complicaciones y falla cardíaca congestiva [41].

Aquellos individuos que reciben una terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas a modo de tratamiento a la vanguardia para el manejo de la ACF, suelen manifestar crisis agudas de dolor en las que se incluyen mucositis oral, dolor óseo y neuropatía periférica [42].

En la actualidad, se ha establecido una relación entre el rasgo drepanocítico de los eritrocitos de pacientes con ACF y la rhabdmiolisis por esfuerzo; así lo respaldan Nelson *et al.* que encontraron mediante un estudio realizado en soldados de la armada estadounidense, que la relación entre el índice de masa corporal (IMC) y el número de drepanocitos en sangre era inversamente proporcional [43].

Una complicación vascular común en población gestante o en etapa de puerperio con ACF son los tromboembolismos venosos debido a la sumatoria de dos factores de riesgo para su desarrollo como la drepanocitosis y las modificaciones fisiológicas (el aumento de la presión positiva a nivel intraabdominal y la disminución de la movilidad, entre otros) [44,45].

Se estima que aproximadamente el 90% de las personas con ACF tienen una función pulmonar anormal, debido a que se ha relacionado la presencia de enfermedad crónica del pulmón con descompensaciones de la ACF ocasionadas por infecciones, émbolos grasos e infartos del órgano en cuestión; se cree que la hipertensión pulmonar es de hecho, una causa

importante de muerte en pacientes adultos [46]. La cardiomegalia, hiperactividad torácica y los soplos cardíacos a menudo están presentes, secundarios a un estado de anemia crónica, hipertensión pulmonar y obstrucción microcirculatoria comúnmente asociada a hemoglobi-nopatías [46]. Así, es evidente entonces que la fisiología vascular en la ACF se ve significativamente perturbada, como lo confirma el estudio llevado a cabo por Paixão *et al.* en el que encontraron un incremento del diagnóstico de anomalías cardiopulmonares en pacientes con ACF, con base en los hallazgos detectados en tomografías computarizadas, ecocardiografías y pruebas de funcionalidad pulmonar [46].

Saied *et al.* mediante un estudio realizado en población pediátrica egipcia de entre 2 y 8 años de edad con ACF, encontraron que las complicaciones hepatobiliares son bastante frecuentes, en especial aquellas relacionadas con enfermedades de la vesícula, por lo tanto se concluyó que se debe realizar un tamizaje oportuno tanto de forma clínica como ecográfica para su tratamiento [47]. En concordancia con lo anterior, Alves *et al.* demostraron que la población entre los 11 y los 29 años con anemia falciforme solía sufrir de cálculos biliares y deben ser monitoreados para evitar que se den colelitiasis a repetición [48].

Por otro lado, una investigación sobre el daño tubular renal progresivo en anemia falciforme y el rasgo falciforme eritrocítico en modelos animales (ratones) realizada por Saraf *et al.*, resultó en la observación de un aumento de los niveles concentración urinaria de proteínas, cambios histopatológicos compatibles con la condición y anomalías ultraestructurales en los mamíferos transgénicos utilizados para el estudio [49]. En concordancia con lo anterior, Yee *et al.*, llevaron a cabo un trabajo que analizó los potenciales beneficios de la terapia con losartán en pacientes con ACF, concluyendo que dicha terapia sostenida por 1 año o más en individuos con nefropatía mostraba excre-

ciones urinarias de albúmina menores y tasas de filtración glomerular más estables [50].

Conclusiones

La ACF es una hemoglobinopatía que merece ser estudiada a fondo haciendo énfasis en su proceso fisiopatológico, de modo que sea posible llevar a cabo un proceso de integración básica y clínica de la misma y llegar a la comprensión del proceso salud-enfermedad. Así será factible propiciar un cambio en la óptica del médico y hacer que éste mire de una forma más completa, ordenada y lógica lo que sucede a medida que la condición clínica de su paciente evoluciona y que pueda hacerse un enfoque diagnóstico-terapéutico práctico y pertinente, de acuerdo con sus necesidades y para beneficio.

En Colombia es necesario impulsar nuevos estudios acerca de la ACF puesto que es un país con un mestizaje manifiesto, con rasgos afrodescendientes, subsaharianos y en el

cual, la cultura de la endogamia aún es muy prevalente, lo que favorece que entidades genéticas como esta anomalía hematológica se presenten con mayor frecuencia.

Las complicaciones asociadas con la ACF involucran a casi la totalidad de los sistemas del organismo humano, por lo que es una patología que requiere un estricto seguimiento mediante diversas pruebas de tamizaje enfocadas a cada uno de ellos, de modo que se prevenga, en la medida de lo posible, la mayor cantidad de desenlaces desfavorables para los pacientes. Así mismo, es también de vital importancia la adecuada introspección del individuo sobre su enfermedad y las consecuencias que la misma puede traer para su funcionalidad y calidad de vida.

Conflictos de interés: la autora declara que no existen conflictos de interés.

Fuentes de financiación: no se contó con financiación externa para la elaboración de este manuscrito.

Literatura citada

- Alrayyes S, Baghdan D, Haddad RY, Compton AA, Mohama S, Goreishi R, et al. **Sickle cell disease; An overview of the disease and its systemic effects.** *Dis Mon* 2018; 64(6):283-289. DOI: 10.1016/j.disamonth.2017.12.003.
- Martins RA, Soares RS, Vito FB, Barbosa VF, Silva SS, Moraes-Souza H, et al. **Cholelithiasis and its complications in sickle cell disease in a university hospital.** *Rev Bras Hematol Hemoter* 2017; 39(1):28-31. DOI: 10.1016/j.bjhh.2016.09.009.
- Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J, et al. **Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease.** *N Engl J Med* 2017; 376(5):429-439. DOI: 10.1056/NEJMoa1611770.
- Atwood CM, Gnagi SH, Teufel RJ 2nd, Nguyen SA, White DR. **Blood transfusion in children with sickle cell disease undergoing tonsillectomy.** *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017; 103:117-120. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017.10.013.
- Willen SM, DeBaun MR. **The Epidemiology and Management of Lung Diseases in Sickle Cell Disease: Lessons Learned from Acute and Chronic Lung Disease in Cystic Fibrosis.** *Pediatr Clin North Am* 2018; 65(3):481-493. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.01.007.
- Brewin J, Howard J. **Sickle cell disease: an update on management.** *Paediatr Child Health* 2017; 27(11):506-510. DOI: doi.org/10.1016/j.paed.2017.07.005.
- Fasano RM, Meier ER, Hulbert ML. **Cerebral vasculopathy in children with sickle cell anemia.** *Blood Cells Mol Dis* 2015; 54(1):17-25. DOI: 10.1016/j.bcmd.2014.08.007.
- Fong C, Menzel S, Lizarralde MA, Barreto G. **Genetic variants associated with fetal hemoglobin levels show the diverse ethnic origin in Colombian patients with sickle cell anemia.** *Biomedica* 2015; 35(3):437-43. DOI: 10.7705/biomedica.v35i3.2573.

9. Rosero MJ, Bermúdez AJ. **Analysis of hemoglobinopathies in afro-colombian regions using dried blood samples of umbilical cord.** *Acta Med Colomb* 2012; 37(3):118-124.
10. Du M, Van Ness S, Gordeuk V, Nouraie SM, Nekhai S, Gladwin M, et al. **Biomarker signatures of sickle cell disease severity.** *Blood Cells Mol Dis* 2018; 72:1-9. DOI:10.1016/j.bcmd.2018.05.001.
11. Sant'Ana PG, Araujo AM, Pimenta CT, Bezerra ML, Junior SP, Neto VM, et al. **Clinical and laboratory profile of patients with sickle cell anemia.** *Rev Bras Hematol Hemoter* 2017; 39(1):40-45. DOI:10.1016/j.bjhh.2016.09.007.
12. Henderickx MMEL, Brits T, De Baets K, Seghers M, Maes P, Trouet D, et al. **Renal papillary necrosis in patients with sickle cell disease: How to recognize this 'forgotten' diagnosis.** *J Pediatr Urol* 2017; 13(3):250-256. DOI: 10.1016/j.jpuro.2017.01.020.
13. Jitraruch S, Fitzpatrick E, Deheragoda M, Deganello A, Mieli-Vergani G, Height S. **Autoimmune Liver Disease in Children with Sickle Cell Disease.** *J Pediatr* 2017; 189:79-85.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.06.035.
14. Wang MX, Pepin EW, Verma N, Mohammed TL. **Manifestations of sickle cell disease on thoracic imaging.** *Clin Imaging* 2018; 48:1-6. DOI:10.1016/j.clinimag.2017.09.001.
15. Esrick EB, Bauer DE. **Genetic therapies for sickle cell disease.** *SEMIN HEMATOL* 2018: 1-11. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2018.04.014.
16. Jayavaradhan R, Malik P. **Genetic Therapies for Sickle Cell Disease.** *Pediatr Clin North Am* 2018; 65(3):465-480. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.01.008.
17. Demirci S, Uchida N, Tisdale JF. **Gene therapy for sickle cell disease: An update.** *Cytotherapy* 2018; pii: S1465-3249:(18)30486-30489. DOI:10.1016/j.jcyt.2018.04.003.
18. Meier ER. **Treatment Options for Sickle Cell Disease.** *Pediatr Clin North Am* 2018; 65(3):427-443. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.01.005.
19. Sethy S, Panda T, Jena RK. **Beneficial Effect of Low Fixed Dose of Hidroxyurea in Vaso-occlusive Crisis and Transfusion Requirements in Adult HbSS Patients: A Prospective Study in a Tertiary Care Center.** *Indian J Hematol Blood Transfus* 2018; 34(2):294-298. DOI: 10.1007/s12288-017-0869-x.
20. Alayash AI. **Oxidative pathways in the sickle cell and beyond.** *Blood Cells Mol Dis* 2018; 70:78-86. DOI: 10.1016/j.bcmd.2017.05.009.
21. Kozanoglu I, Ozdogu H. **Use of red blood cell exchange for treating acute complications of sickle cell disease.** *Transfus Apher Sci* 2018; 57(1):23-26. DOI: 10.1016/j.transci.2018.02.011.
22. Möckesch B, Charlot K, Jumet S, Romana M, Divialle-Doumido L, Hardy-Dessources MD, et al. **Micro- and macrovascular function in children with sickle cell anaemia and sickle cell haemoglobin C disease.** *Blood Cells Mol Dis* 2017; 64:23-29. DOI: 10.1016/j.bcmd.2017.02.001.
23. Renoux C, Joly P, Faes C, Mury P, Eglenen B, Turkey M, et al. **Association between Oxidative Stress, Genetic Factors, and Clinical Severity in Children with Sickle Cell Anemia.** *J Pediatr* 2018; 195:228-235. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.12.021.
24. Thein MS, Igbineweka NE, Thein SL. **Sickle cell disease in the older adult.** *Pathology* 2017; 49(1):1-9. DOI: 10.1016/j.pathol.2016.10.002.
25. Boettger PC, Knupp CL, Liles DK, Walker K. **Vitamin D Deficiency in Adult Sickle Cell Patients.** *J Natl Med Assoc* 2017; 109(1):36-43. DOI: 10.1016/j.jnma.2016.10.003.
26. Ayala AJ, González HJ, David GJ. **Sickle Cell Anemia: A review.** *Salud Uninorte* 2016; 32(3):513-527.
27. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. **Sickle cell disease.** *Lancet* 2017; 390(10091):311-323. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30193-9.
28. Jones S, Duncan ER, Thomas N, Walters J, Dick MC, Height SE, Stephens AD, et al. **Windy weather and low humidity are associated with an increased number of hospital admissions for acute pain and sickle cell disease in an urban environment with a maritime temperate climate.** *Br J Haematol* 2005; 131(4):530-533.
29. Yallop D, Duncan ER, Norris E, Fuller GW, Thomas N, Walters J, et al. **The associations between air quality and the number of hospital admissions for acute pain and sickle-cell disease in an urban environment.** *Br J Haematol* 2007; 136(6):844-848.
30. Nolan VG, Zhang Y, Lash T, Sebastiani P, Steinberg MH. **Association between wind speed and the occurrence of sickle cell acute painful episodes: results of a case-crossover study.** *Br J Haematol* 2008; 143(3):433-438. DOI:10.1111/j.1365-2141.2008.07354.x.
31. Barbosa SM, Farhat SC, Martins LC, Pereira LA, Saldiva PH, Zanobetti A, et al. **Air pollution and children's health: sickle cell disease.** *Cad Saude Publica* 2015; 31(2):265-275.
32. Brandow AM, DeBaun MR. **Key Components of Pain Management for Children and Adults with Sickle Cell Disease.** *Hematol Oncol Clin North Am* 2018; 32(3):535-550. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.01.014.
33. Darbari DS, Vaughan KJ, Roskom K, Seamon C, Diaw L, Quinn M, et al. **Central sensitization associated with low fetal hemoglobin levels in adults with sickle cell anemia.** *Scand J Pain* 2017; 17:279-286. DOI:10.1016/j.sjpain.2017.08.001.

34. Thiam L, Dramé A, Coly IZ, Diouf FN, Seck N, Boiro D, et al. **[Epidemiological, clinical and hematological profiles of homozygous sickle cell disease during the intercritical period among children in Ziguinchor, Senegal].** *Pan Afr Med J* 2017; 28:208. DOI: 10.11604/pamj.2017.28.208.14006.
35. Bilong Y, Dubert M, Koki G, Noubiap JJ, Pangetna HN, Menet A, et al. **Sickle cell retinopathy and other chronic complications of sickle cell anemia: A clinical study of 84 Sub-Saharan African cases (Cameroon).** *J Fr Ophthalmol* 2018; 41(1):50-56. DOI: 10.1016/j.jfo.2017.07.005.
36. DeBaun MR, Gordon M, McKinstry RC, Noetzel MJ, White DA, Sarnaik SA, et al. **Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia.** *N Engl J Med* 2014; 371(8):699-710. DOI: 10.1056/NEJMoa1401731.
37. Morrone KA, Pecker LH, Rand J, Davila J, Oyeku S, Little JA, Xiaonan X, et al. **Association of silent infarcts in sickle cell anemia with decreased annexin A5 resistance.** *Blood Cells Mol Dis* 2018; 69:53-56. DOI:10.1016/j.bcmd.2017.09.001.
38. Steven A, Raghavan P, Rath TJ, Gandhi D. **Neurologic and Head and Neck Manifestations of Sickle Cell Disease.** *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30(4):779-98. DOI: 10.1016/j.hoc.2016.03.004.
39. Olowoyo P, Owolabi MO, Fawale B, Ogunniyi A. **Short term stroke outcome is worse among individuals with sickle cell trait.** *eNeurologicalSci* 2016; 3:64-68.
40. De Luna G, Ranque B, Courbebaisse M, Ribeil JA, Khimoud D, Dupeux S, et al. **High bone mineral density in sickle cell disease: Prevalence and characteristics.** *Bone* 2018; 110:199-203. DOI:10.1016/j.bone.2018.02.003.
41. Linton E, Langer AL, Glassberg J. **Hospital Admissions, Mortality and Comorbidities Among New York State Sickle Cell Patients, 2005-2013.** *J Natl Med Assoc* 2018; 110(2):149-156. DOI: 10.1016/j.jnma.2017.10.006.
42. Ma JD, El-Jawahri AR, LeBlanc TW, Roeland EJ. **Pain Syndromes and Management in Adult Hematopoietic Stem Cell Transplantation.** *Hematol Oncol Clin North Am* 2018; 32(3):551-567. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.01.012.
43. Nelson DA, Deuster PA, Carter R 3rd, Hill OT, Wolcott VL, Kurina LM. **Sickle Cell Trait, Rhabdomyolysis, and Mortality among U.S. Army Soldiers.** *N Engl J Med* 2016; 375(5):435-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1516257.
44. Noubouossie D, Key NS. **Sickle cell disease and venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium.** *Thromb Res* 2015; 135 Suppl 1:S46-8. DOI:10.1016/S0049-3848(15)50442-8.
45. Woods GM, Sharma R, Creary S, O'Brien S, Stanek J, Hor K, et al. **Venous Thromboembolism in Children with Sickle Cell Disease: A Retrospective Cohort Study.** *J Pediatr* 2018; 197:186-190.e1. DOI:10.1016/j.jpeds.2018.01.073.
46. Maioli MC, Soares AR, Bedirian R, Alves UD, de Lima Marinho C, Lopes AJ. **Relationship between pulmonary and cardiac abnormalities in sickle cell disease: implications for the management of patients.** *Rev Bras Hematol Hemoter* 2016; 38(1):21-7. DOI: 10.1016/j.bjhh.2015.11.001.
47. Saied DA, El-Raziky MS, El-Ghamrawy MK, Mahmoud MA. **The pattern of hepatobiliary complications among Egyptian sickle cell disease children.** *Gaz Egypt Paediatr Assoc* 2017 (65): 54-59. DOI: 10.1016/j.epag.2017.04.002
48. Martins RA, Soares RS, Vito FB, Barbosa VF, Silva SS, Moraes-Souza H, et al. **Cholelithiasis and its complications in sickle cell disease in a university hospital.** *Rev Bras Hematol Hemoter* 2017; 39(1):28-31. DOI:10.1016/j.bjhh.2016.09.009.
49. Saraf SL, Sysol JR, Susma A, Setty S, Zhang X, Gudehithlu KP, et al. **Progressive glomerular and tubular damage in sickle cell trait and sickle cell anemia mouse models.** *Transl Res* 2018; 197:1-11. DOI: 10.1016/j.trsl.2018.01.007.
50. Yee ME, Lane PA, Archer DR, Joiner CH, Eckman JR, Guasch A. **Losartan therapy decreases albuminuria with stable glomerular filtration and permselectivity in sickle cell anemia.** *Blood Cells Mol Dis* 2018; 69:65-70. DOI:10.1016/j.bcmd.2017.09.006.

