

Complicaciones pulmonares de la drepanocitosis

C. Díaz de Heredia Rubio

Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

La anemia de células falciformes es una de las enfermedades congénitas emergentes en nuestro entorno como consecuencia directa de las recientes corrientes migratorias.

Es la hemoglobinopatía estructural más frecuente, y está causada por la sustitución de un aminoácido (ácido glutámico) con carga negativa por otro de carga neutra (valina), originada a su vez por la sustitución de la base timina por adenina en el sexto codón del gen de la β -globina, localizado en el cromosoma 11.

La enfermedad drepanocítica se puede expresar de cuatro formas clínicas diferentes:

– *Forma homocigota o anemia falciforme (HbSS)*. La mutación afecta a los 2 alelos del gen correspondiente a la cadena β ($\beta^s \beta^s$). El paciente presenta un 75-95% de HbS, y un 5-15% HbF. Presenta graves síntomas clínicos.

– *Forma doble heterocigota HbS-Talasemia (HbS-Tal)*. En el mismo paciente coexisten 2 alelos anormales, uno para la HbS y otro para la β -talasemia (β^s/β^{tal}). Si la síntesis a nivel del gen talasémico es nula (β^0 -tal) la cantidad de HbS será prácticamente la misma que en estado homocigoto (70-90%). Si por el contrario sólo presenta una disminución en el gen talasémico (β^+ -tal) se observa la existencia de HbA (10-30%), Hb S (60-85%), y una pequeña proporción de HbF (5%). También son formas graves, aunque en general no tanto como las formas homocigotas y predominan en el área mediterránea más que en la raza negra.

– *Forma doble heterocigota HbS-HbC (HbSC)*. Coexisten 2 alelos anormales. Un alelo codifica la síntesis de HbS y el otro la síntesis de HbC (β^s/β^c). No existe HbA,

existen cantidades similares de HbS y HbC (50%). La expresión clínica suele ser menos grave.

– *Forma heterocigota o rasgo falciforme (HbAS)*. La mutación afecta a uno solo de los alelos ($\beta^A \beta^s$). El paciente tiene un 30-40% de HbS y no presenta manifestaciones clínicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Es una enfermedad hereditaria autosómica dominante incompleta. La prevalencia más alta para el gen de la drepanocitosis se encuentra en África Ecuatorial, donde hasta un 40% de la población es portadora, y la enfermedad (HbSS) alcanza una prevalencia del 2-3%. En la población afroamericana la prevalencia del gen es del 8%.

En Cataluña por ejemplo, se ha producido una intensa inmigración de población procedente de zonas de alta prevalencia. En zonas de las comarcas del Maresme, La Selva, La Garrotxa y el Barcelonés se encuentran importantes núcleos de inmigración procedentes de Gambia, Guinea, Senegal y otros países africanos.

FISIOPATOLOGÍA

La modificación de la carga superficial de la hemoglobina disminuye su solubilidad, especialmente en su estado reducido (desoxi-Hb) y facilita la formación de polímeros de Hb (cuerpo tactoide) que alteran profundamente la morfología eritrocitaria y aumentan su rigidez. Estos hematíes deformados (drepanocitos) no pueden atravesar normalmente la microcirculación de los tejidos, son hemolizados y eliminados por los macrófagos del sistema mononuclear fagocítico. Además, su escasa deformabilidad, produce aumento de la viscosidad sanguínea, facilita la formación de microtrombos y la oclusión de

Correspondencia: Dra. C. Díaz de Heredia Rubio.
Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron.
Pº Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: crdiaz@vhebron.net

los pequeños vasos. En el proceso de oclusión vascular también tiene un papel importante la adhesión de los drepanocitos al endotelio vascular lesionándolo y provocando un desequilibrio entre vasodilatación y vasoconstricción a favor de esta. Los granulocitos, liberando citocinas, las plaquetas trombospondina y los reticulocitos presentando ligandos de adhesión facilitan esta adhesión.

Las manifestaciones clínicas de la drepanocitosis son consecuencia de la falta de entrega de oxígeno de los eritrocitos falciformes a los tejidos ocasionando hipoxia tisular (isquemia y microinfartos).

CLÍNICA

La drepanocitosis es una enfermedad crónica, caracterizada por anemia hemolítica, vasculopatía y daño a órgano, interrumpida por sucesos agudos.

Los pacientes están asintomáticos generalmente hasta los 6 meses de vida, ya que están protegidos por los altos niveles de Hb fetal.

Los principales eventos agudos que presentan estos pacientes son:

1. *Crisis vasooclusivas dolorosas*. Pueden ser de cualquier localización: huesos, pulmón, hígado bazo, ojos, cerebro y pene. Las más características son:

– Síndrome torácico agudo: frecuente y en ocasiones, fatal. Se caracteriza por fiebre, distrés respiratorio, dolor, hipoxemia e infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax.

– Accidente vascular cerebral: da lugar a infartos isquémicos y hemorrágicos. El 10% de los niños entre 2 y 10 años presentan infartos clínicos y el 17% silentes.

– Dolor abdominal agudo: por oclusión mesentérica y hepática.

– Dactilitis y síndrome de mano-pie.

– Priapismo.

2. *Crisis de secuestro esplénico*. Son de inicio temprano, a partir del segundo-tercer mes de vida y de mortalidad alta. Se estima una recurrencia después del primer episodio del 50%. Se caracteriza por caída súbita de la Hb y hematócrito, esplenomegalia y shock hipovolémico.

3. *Crisis aplásicas*. Son debidas a la infección por parvovirus B19 que produce un paro en la producción de eritrocitos en la médula ósea lo que conduce a una anemia grave sin reticulocitosis compensadora.

4. *Infecciones*. Son la causa más frecuente de mortalidad en niños. Existe un mayor riesgo de infección por gérmenes encapsulados: neumococo, *Haemophilus* y meningococo como consecuencia de la "asplenia funcional", alteraciones del complemento y de la opsonización que presentan estos pacientes. También por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Escherichia coli* y *Salmonella*. Los pacientes que tienen sobrecarga férrica tienen

riesgo de presentar infecciones por *Yersinia enterocolitica*.

5. *Crisis hemolíticas agudas*.

A parte de estos sucesos agudos, los pacientes van sufriendo un daño crónico en diferentes órganos.

1. *Bazo*. Los pacientes se autoesplenectomizan y tienen una disfunción inmunitaria que les predispone a sufrir infecciones fundamentalmente por neumococo y *Haemophilus*.

2. *Sistema nervioso central (SNC)*. Isquemia e infarto que da lugar a secuelas motoras y disfunción neurocognitiva. El riesgo de accidente vascular cerebral (AVC) es del 0,5-1%/año, pero si el paciente presenta velocidad sanguínea en la arteria cerebral media superior a 200 cm/s, el riesgo aumenta al 10-13%. Una vez un paciente ha presentado un infarto el riesgo de recurrencia es del 50%.

3. *Huesos y articulaciones*. Hipertrofia maxilar como consecuencia de la hiperplasia de la médula ósea, necrosis avascular de caderas y hombros por infartos óseos y alteraciones vertebrales.

4. *Corazón*. Cardiomegalia secundaria a anemia crónica y gasto cardíaco aumentado, compensatoriamente.

5. *Pulmón*. Insuficiencia respiratoria y fibrosis. Un tercio de los adultos desarrollan hipertensión pulmonar.

6. *Riñón*. La primera manifestación es la hipostenuria. Posteriormente, tubulopatía renal distal, necrosis papilar, esclerosis glomerular e insuficiencia renal crónica. Pueden desarrollar un carcinoma medular renal.

7. *Piel*. Úlceras en piernas.

8. *Ojos*. oclusión de pequeños vasos de la retina que da lugar a neovascularización, hemorragia vítrea y desprendimiento de retina.

Para evitar las complicaciones agudas y retrasar el daño orgánico deben establecerse unos controles rutinarios y unas medidas preventivas. Estos avances en el manejo de los pacientes son los que han permitido que la expectativa de vida pase de 14 años a principios de los años setenta a 50 años en la actualidad. Una vez se establece una complicación debe instaurarse el tratamiento de esta.

CONTROLES RUTINARIOS

Los controles clínicos y hematológicos han de ser tan frecuentes como sean necesarios.

Se recomienda practicar una serie de exploraciones complementarias cada 6-12 meses:

– Radiografía de tórax.

– Función pulmonar.

– Electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma.

– Eco-Doppler transcraneal.

– Eco-abdominal.

TABLA 1. Indicaciones del tratamiento con hidroxiurea

Crisis dolorosas vasooclusivas frecuentes
Síndrome torácico agudo
Anemia grave sintomática
Otras complicaciones vasooclusivas graves (priapismo)

- Funcionalismo renal.
- Fondo de ojo.

MEDIDAS PREVENTIVAS

Medidas generales

A todos los pacientes portadores del rasgo falciforme se les debe aconsejar genéticamente.

Se debe realizar un diagnóstico neonatal a fin de iniciar lo más precozmente posible el programa de seguimiento y cuidados de esta enfermedad. El diagnóstico se puede realizar por HPLC (cromatografía líquida de alta presión) que utiliza como muestra el papel secante del cribado de metabolopatías neonatal, o por electroforesis de hemoglobinas a pH alcalino y ácido (acetato-celulosa y agar citrato).

Se recomienda evitar el ejercicio intenso, las temperaturas excesivas, la hipoxia (altura), mantener una ingesta hídrica adecuada y prevenir la eritropoyesis megaloblástica con la administración de ácido fólico.

Profilaxis infecciosa

Inmunizaciones con:

1. Vacuna antineumocócica.

a) En niños menores de 2 años: administrar la vacuna 7-valente (Prevenar) en número de dosis según la edad, y, cuando el niño tenga más de 2 años administrar la vacuna 23-valente.

b) En niños mayores de 2 años: administrar la vacuna 23-valente (Pneumo-23). Se aconseja revacunar a los 5 años.

2. Vacuna antimeningocócica conjugada.
3. Vacuna anti-*Haemophilus b*.
4. Vacuna antihepatitis B.
5. Vacuna de la gripe.

Profilaxis con penicilina oral. Es esencial su administración desde los 3 meses hasta los 5 años y, opcional, a partir de los 5 años. En niños entre 3 meses y 3 años administrar 125 mg/12 h (v.o.) y entre los 3 y los 5 años 250 mg/12 h (v.o.).

Hidroxiurea

Es un inhibidor de la ribonucleótido sintetasa capaz de aumentar la producción de HbF. Elevadas concentracio-

nes de HbF disminuyen proporcionalmente la concentración de HbS en el eritrocito y previenen la polimerización. Además, disminuye el número de neutrófilos, monocitos y reticulocitos y disminuye la expresión de los receptores de adhesión CD36 y $\alpha_4\beta_1$ integrina.

Clínicamente, disminuye el número de crisis vasooclusivas dolorosas, el síndrome torácico agudo, la necesidad de transfusiones, el número de hospitalizaciones, retrasa el daño crónico a órgano y, está en estudio, si en administración precoz desde los 6 meses puede preservar la función esplénica retrasando la autoesplenectomía.

Las indicaciones actuales de la hidroxiurea se resumen en la tabla 1.

Se administra a la dosis inicial de 15-20 mg/kg/día aumentando 5 mg/kg/día cada 2-3 meses hasta conseguir una HbF > 20% o que se evidencie toxicidad (dosis máxima 30 mg/kg/día). Si aparece toxicidad se deberá suspender el tratamiento hasta la desaparición de esta y posteriormente reiniciarlo a dosis inferiores.

Los efectos tóxicos de la hidroxiurea son: mielodepresión, aumento de creatinina y transaminasas, molestias gastrointestinales y exantema cutáneo. Inicialmente deberán realizarse unos controles del tratamiento con hemograma, función hepática y renal cada 2 semanas y HbF cada 8 semanas hasta conseguir la dosis adecuada sin toxicidad, y, posteriormente, cada 3 meses.

Hipertransfusión

El objetivo del régimen hipertransfusional es disminuir la concentración de HbS por debajo del 30%, para disminuir la polimerización. Esto se consigue mediante la administración de transfusiones repetidas, aproximadamente cada 4 semanas, durante un tiempo variable que generalmente oscila entre los 2-3 años, pero siempre mientras persista la causa que motivó este procedimiento.

Las indicaciones de la hipertransfusión son fundamentalmente la prevención del infarto cerebral primario y recurrente y en caso de NO respuesta a hidroxiurea:

- Síndrome torácico agudo recurrente.
- Priapismo recurrente.
- Crisis vasooclusivas dolorosas recurrentes.

Los riesgos de la hipertransfusión son la aloinmunización, la transmisión de infecciones y la sobrecarga férrica. Se recomienda utilizar transfusiones deplecionadas de leucocitos (filtradas) y de hematíes fenotípicamente compatibles (ABO, Kell y Rh C, D y E). En el caso de sobrecarga férrica deberá iniciarse una terapia quelante con desferoxamina.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

Transfusiones

Están indicadas en: anemia aguda sintomática, anemia crónica grave sintomática, AVC agudo, síndrome torácico

agudo, neumonía con hipoxia, secuestro esplénico, crisis aplásica, crisis de dolor, refractaria y cirugía con anestesia general.

Se debe intentar no superar una Hb > 10 g/dl o un hematocrito superior a 30%, por el riesgo de complicaciones a causa del aumento de viscosidad.

Exanguinotransfusión

Las indicaciones clínicas son el infarto cerebral agudo y el síndrome torácico agudo con hipoxia.

Indicada en pacientes con cifras de Hb \geq 9 g/dl ya que un aumento de Hb alrededor de 11 g/dl puede causar complicaciones como consecuencia del aumento de viscosidad. En estos casos para disminuir la concentración de HbS por debajo del 30% está indicado efectuar una exanguinotransfusión parcial. Se puede realizar con concentrado de hematíes o con sangre total. La sangre total tiene la ventaja de disminuir rápidamente la concentración de hematíes S, sin que aumente la viscosidad. Sin embargo, la mayoría de los bancos de sangre disponen únicamente de concentrados de hematíes, que deberán reconstituirse con albúmina o suero fisiológico.

Tratamiento del dolor

La crisis dolorosa más frecuente es la producida por infarto óseo, pero puede producirse en cualquier órgano.

El tratamiento del dolor se rige por tres principios: tratar la causa si puede ser identificada, hidratación adecuada e inicio precoz de la analgesia.

Si el dolor es leve se administrará paracetamol o paracetamol codeína. En caso de osteonecrosis se pueden administrar antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Si el dolor es intenso se requiere el uso de opiáceos: morfina i.v. cada 2-4 h o en infusión continua. Puede asociarse una terapia con AINE (ibuprofeno, ketorolaco). En casos de dolor muy intenso la metilprednisolona a 15 mg/kg/día 2 días y posteriormente a dosis decrecientes puede mejorar la sintomatología.

Si el dolor es intenso, el paciente requiere ingreso hospitalario y opiáceos, es importante vigilar la hiperventilación. Se debe incentivar al paciente a que realice ejercicios de inspirometría, ya que las crisis de dolor pueden ser prodrómicas de un síndrome torácico agudo.

Tratamiento en situaciones de urgencia

Existen unas recomendaciones que deben realizarse a todos los pacientes que presenten cualquiera de estos síntomas: fiebre, dolor, síntomas respiratorios, neurológicos, dolor abdominal, palidez, fatiga y priapismo.

Se debe evaluar siempre el estado respiratorio y hemodinámico, grado de anemia, existencia de infección, examen neurológico y tamaño del bazo. Deben asimismo practicarse precozmente: hemograma, bioquímica, radio-

grafía de tórax, oximetría, ecografía abdominal y cultivos.

Se instaurará precozmente:

– Hidratación: bolo 10 ml/kg i.v. en 1 h. Continuar con 1.500-2.000 ml/m²/día.

– Analgesia con paracetamol + codeína o con morfina.

– Antibioterapia con cefotaxima o ceftriaxona. En caso de gravedad añadir vancomicina.

– Valorar la transfusión/exanguinotransfusión para disminuir la concentración de HbS a < 30%.

Trasplante de médula ósea

Hasta la actualidad el único tratamiento curativo de la drepanocitosis es el trasplante de médula ósea. Sin embargo, dado el riesgo que comporta este procedimiento, tiene unas indicaciones concretas. Está indicado en pacientes con edad inferior a 16 años, que dispongan de un donante familiar HLA-idéntico y presenten uno o más de los criterios que se exponen en la tabla 2.

El trasplante de médula ósea de hermano idéntico tiene actualmente una mortalidad precoz de un 10%. La supervivencia global es del 90% y la libre de enfermedad entre el 80-85%. El seguimiento a largo plazo todavía es corto. No es seguro que el trasplante pueda revertir el daño a órganos. Sin embargo, estudios preliminares sugieren mejoría en la enfermedad crónica pulmonar, ósea y de SNC.

Nuevas modalidades de trasplante con regímenes de intensidad reducida y con donantes alternativos están en fase de investigación.

Terapias experimentales

La complejidad del proceso de vasooclusión da lugar a muchas posibilidades de intervención terapéutica que están en investigación. Los ácidos grasos de cadena corta (butirato) son capaces de aumentar la HbF modulando directamente la expresión génica. Los bloqueantes de los canales transportadores de iones (clotrimazol, sales de magnesio) revierten la deshidratación celular. El óxido nítrico es un potente vasodilatador y aumenta la afinidad de

TABLA 2. Indicaciones del trasplante de médula ósea

Infarto cerebral o ACV de más de 24 h de duración
Función neuropsicológica anormal con RM craneal alterada
Síndrome torácico agudo recurrente o que ha requerido exanguinotransfusión
Crisis vasooclusivas dolorosas graves recurrentes
Priapismo recurrente
Nefropatía falciforme (FG < 30-50% de VN)
Retinopatía proliferativa bilateral
Osteonecrosis de varias articulaciones
Aloinmunización de hematíes (\geq 2 Ac)

la HbS por el oxígeno. Finalmente existe una profunda investigación para esta enfermedad en terapia génica.

COMPLICACIONES PULMONARES

Las complicaciones pulmonares conllevan una alta mortalidad y morbilidad.

Las manifestaciones pulmonares de la enfermedad drepanocítica son:

- Hiperreactividad de la vía aérea.
- Desaturación nocturna de la hemoglobina.
- Síndrome torácico agudo (STA).
- Enfermedad pulmonar crónica (EPC).

Hiperreactividad de la vía aérea

Aproximadamente un 35% de los pacientes presentan alteraciones obstructivas pulmonares. La patogenia de esta hiperreactividad y la relación con el STA y la EPC es desconocida. La administración rutinaria de broncodilatadores no está indicada dado que no existen datos que evidencien un beneficio a largo plazo.

Desaturación nocturna de hemoglobina

Tiene una prevalencia del 40% en niños y adolescentes. La patogenia no está bien aclarada, pero se han propuesto diversos mecanismos: apnea obstructiva del sueño, alteración intrínseca pulmonar, afinidad anormal por el oxígeno.

Síndrome torácico agudo

Es la segunda causa de ingreso hospitalario y es responsable del 25% de la mortalidad de estos pacientes. Es más frecuente en niños y adolescentes que en adultos. La prevalencia oscila entre el 15-43% según las diferentes series. El 80% de los pacientes que presentan un episodio de STA presentarán episodios recurrentes.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo que se asocian a STA son:

- Edad (niños y adolescentes).
- Niveles bajos de Hb Fetal.
- Niveles elevados Hb.
- Leucocitosis.
- Antecedentes de STA previo.
- Necrosis ósea avascular.

Patogenia

La patogenia no se conoce totalmente, pero parece tener un papel importante la alteración en la producción de óxido nítrico en la célula endotelial. El óxido nítrico regula el tono vascular y la función endotelial permitiendo la oxigenación de los tejidos. Durante el STA, la hipoxia y la polimerización inhiben la producción de óxido nítrico y aumentan los fenómenos de adhesión de la célula dre-

panocítica al endotelio vascular causando mayor daño pulmonar. Así una lesión pulmonar aguda progresa a un síndrome de distrés respiratorio agudo.

Etiología

Las causas principales del STA son:

- Infecciones: en primer lugar por bacterias atípicas (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*), virus (VRS). También otras bacterias.
- Embolismo graso por infarto de huesos largos. Existe correlación entre infarto óseo y aparición de infiltrados pulmonares.
- Trombosis *in situ*.
- Hipoventilación por dolor, uso excesivo de narcóticos y sobrehidratación, que actúan como desencadenantes y agravantes del STA.

Clínica

Se caracteriza por infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, fiebre, tos y una combinación de estos síntomas:

- Fiebre: 80%.
- Tos: 74%.
- Dolor torácico: 57%.
- Disnea: 28%.
- Tos productiva: 24%.
- Sibilancias: 11%.

Los cuadros de STA en el niño están precedidos generalmente de episodios febriles y se presentan con fiebre y tos. En el adulto, están precedidos por crisis vasooclusivas y se presentan más frecuentemente con dolor torácico y disnea.

Manejo del STA

1. Administrar oxígeno para mantener $PO_2 \geq 70$ mmHg.
2. Incentivar la espirometría.
3. Administrar antibioterapia:

- Eritromicina o azitromicina.
- Cefotaxima o ceftriaxona.
- Si gravedad: añadir vancomicina.

4. Transfusión/exanguinotransfusión: para disminuir la concentración de HbS y aumentar la capacidad transportadora de oxígeno.

5. Analgesia (evitar exceso de analgesia).
6. Hidratación (evitar sobrehidratación).

7. Broncodilatadores en pacientes con hiperreactividad de la vía aérea.

8. En los casos más graves: ventilación mecánica, óxido nítrico, corticoides a altas dosis, oxigenación por membrana extracorpórea.

Es importante recordar el papel de la hidroxiurea en la prevención del STA.

Enfermedad pulmonar crónica

Es debida a episodios recurrentes de infarto e infección. Más frecuente a medida que aumenta la edad.

Se caracteriza por:

1. Alteración moderada-grave de la función pulmonar:

- Afectación obstructiva.
- Afectación restrictiva.
- Alteraciones de la difusión.
- Hipoxemia.

2. Radiológicamente: patrón intersticial.

3. Riesgo de evolución hacia hipertensión pulmonar.

La hipertensión pulmonar es debida a la obliteración progresiva de la vasculatura pulmonar que acaba causando fibrosis y lesión irreversible. Una vez se ha establecido la hipertensión pulmonar los pacientes tienen alto riesgo de fallo cardíaco derecho. Inicialmente los pacientes están asintomáticos, posteriormente aparece dolor torácico, intolerancia al ejercicio, disnea, hipoxemia en reposo y conforme progresa la enfermedad, fallo cardíaco derecho.

Hasta la actualidad no existe evidencia de una terapia demostrada eficaz en el tratamiento de la hipertensión pulmonar de la enfermedad drepanocítica. Se recomienda:

- Administración de oxígeno.
- Hidroxiurea, para reducir el daño pulmonar recurrente.
- Anticoagulación crónica.

- Vasodilatadores (prostaciclina, bloqueantes de los canales del calcio, análogos de las prostaglandinas, antagonistas del receptor de endotelina, óxido nítrico inhalado).
- Uso juicioso de diuréticos y digitálicos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Claster S, Vichinsky E. Managing sickle cell disease. *BMJ*. 2003;327:1151-5.
- Knight J, Murphy TM, Browning I. The lung in sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol*. 1999;28:205-16.
- Quinn CT. An update on risk factors and prediction of outcomes in sickle cell anemia. *American Society of Hematology. Education Program Book*; 2004. p. 40-2.
- Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan JR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood*. 2004;103:4023-7.
- Siddiqui AK, Ahmed S. Pulmonary manifestations of sickle cell disease. *Postgrad Med J*. 2003;79:384-90.
- Steinberg MH. Drug treatment for sickle cell disease: the old and the new. *American Society of Hematology. Education Program Book*; 2004. p. 42-5.
- Vichinsky E, Styles L. Sickle cell disease: pulmonary complications. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1997;10:1275-87.
- Vichinsky EP. New therapies in sickle cell disease. *Lancet*. 2002;360:629-31.
- Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *National Acute Chest Syndrome Study Group. N Engl J Med* 2000;342:1855-65.
- Walters MC, Nienhuis AW, Vichinsky E. Novel therapeutic approaches in sickle cell disease. *Program Education Book of the American Society of Hematology*; 2002. p. 10-34.
- Walters MC, Storb R, Patience M, et al. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report. *Multicenter investigation of bone marrow transplantation for sickle cell disease. Blood*. 2000;95:1918-24.
- Zimmerman SA, Schultz WH, Davis JS, et al. Sustained long-term hematologic efficacy of hidroxiurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. *Blood*. 2004;103:2039-45.