

# Anemia falciforme

## Actualización sobre anemia de células falciformes en pacientes pediátricos

Autor: Frédéric B. Piel, Martin H. Steinberg, and David C. Rees *N Engl J Med* 2017;376:1561-73.

### Página 1

#### Introducción

La enfermedad de células falciformes es un problema de salud mundial cada vez mayor. Las estimaciones sugieren que cada año aproximadamente 300.000 niños nacen con anemia de células falciformes, que se define por la homocigosidad para el gen de la hemoglobina falciforme (HbS) (es decir, para una mutación con cambio de sentido o missense [Glu6Val, rs334] en el gen  $\beta$ -globina [HBB]) y que este número podría llegar a 400.000 en el 2050.

Aunque el diagnóstico precoz, la profilaxis con penicilina, las transfusiones de sangre, la imagen Doppler transcraneal, la hidroxiurea y el trasplante de células madre hematopoyéticas pueden mejorar dramáticamente la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de células falciformes, la comprensión del rol de los factores genéticos y no genéticos en la explicación de la diversidad fenotípica de esta enfermedad mendeliana sigue siendo limitada.

La mejor predicción de la gravedad de la anemia falciforme podría conducir a un tratamiento y manejo más precisos. Más allá de los modificadores bien conocidos de la gravedad de la enfermedad, como los niveles de hemoglobina fetal (HbF) y la  $\alpha$ -talasemia, otras variantes genéticas pueden afectar a sub-fenotipos específicos.

Del mismo modo, aunque la influencia de la altitud y la temperatura se ha visto reflejada largamente en el asesoramiento a pacientes con enfermedad de células falciformes, estudios recientes de factores no genéticos, incluyendo el clima y la calidad del aire, sugieren asociaciones más complejas entre los factores ambientales y las complicaciones clínicas. Nuevos tratamientos y estrategias de manejo abocados a estos factores genéticos y no genéticos podrían mejorar sustancial y rápidamente la calidad de vida y reducir los costos del cuidado de la salud de los pacientes con enfermedad de células falciformes.

---

#### ► Distribución y carga de enfermedad

La enfermedad de células falciformes es el trastorno monogénico más frecuente. La prevalencia de la enfermedad es alta en grandes áreas del África subsahariana, la cuenca del Mediterráneo, el Oriente Medio y la India, debido al notable nivel de protección que el rasgo de células falciformes (es decir, la heterocigosidad para la mutación de células falciformes en HBB) proporciona contra la malaria severa.

Aunque el papel exacto de los diversos mecanismos de protección que se han identificado todavía se está debatiendo, la "hipótesis de la malaria" formulada por Haldane en 1949 y por Allison en 1954 es un ejemplo de selección natural y polimorfismo equilibrado, un proceso en curso. Debido al comercio de esclavos y a los movimientos de población contemporáneos, la distribución de la enfermedad de células falciformes se ha extendido mucho más allá de sus orígenes.

Las estimaciones de población en los Estados Unidos sugieren que un total de aproximadamente 100.000 personas tienen la enfermedad. No existe una estimación anual confiable para ningún otro país ni una estimación global, pero las estimaciones para recién nacidos sugieren consistentemente que nacen 300.000 bebés por año con anemia de células falciformes. La gran mayoría de estos nacimientos ocurren en tres países: Nigeria, la República Democrática del Congo, y la India.

El número de pacientes con enfermedad de células falciformes se espera que aumente, tanto en los países de altos ingresos como en los países de ingresos más bajos. En los países de altos ingresos, este aumento refleja en gran medida las ganancias en la expectativa de vida de las personas afectadas como resultado de intervenciones tales como la detección en recién nacidos, la profilaxis con penicilina, la prevención primaria del accidente cerebrovascular, y el tratamiento con hidroxiurea. La esperanza de vida ha mejorado significativamente en los países de altos ingresos en los últimos 40 años, con una mortalidad infantil ahora cercana a la de la población general y una supervivencia mediana observada de más de 60 años.

A pesar de estos notables logros, la expectativa de vida de los pacientes con anemia de células falciformes se reduce en unos 30 años, incluso con los mejores cuidados médicos, y la calidad de vida es pobre. El tratamiento con hidroxiurea - la única terapia farmacológica aprobada para la enfermedad de células falciformes - se utiliza cada vez más en adultos y niños.

Sin embargo, el tratamiento y el manejo de la enfermedad siguen siendo costosos, haciendo que el pleno acceso a la atención esté disponible sólo para los más privilegiados; de otra manera, el acceso es muy limitado debido a las crecientes presiones sobre los servicios de salud pública. Se destacan nuevos desarrollos en el manejo de la anemia falciforme a través de recientes y continuos ensayos clínicos de fase 3, y por el creciente número de pacientes que se están beneficiando con el trasplante de células madre hematopoyéticas.

En los países de menores ingresos, donde la mortalidad infantil por todas las causas se ha reducido en las últimas dos décadas, un mayor número de lactantes y niños pequeños afectados sobreviven hasta la edad adulta, requiriendo diagnóstico y tratamiento.

En África, donde hay una falta de detección neonatal y de vacunación infantil rutinaria y donde la malaria, la desnutrición y la pobreza siguen siendo importantes retos, la mortalidad entre los niños con enfermedad de células falciformes menores de 5 años de edad puede ser tan alta como del 90%. Aunque algunos programas de detección a gran escala han sido lanzados con relativo éxito recientemente, la falta de una infraestructura sanitaria básica en muchas regiones hace que la prevención y el manejo de la enfermedad de células falciformes sea difícil.

---

## ► Fisiopatología

*El síndrome torácico agudo es un ejemplo típico de fracaso orgánico en la enfermedad de células falciformes y una de las principales causas de hospitalización y muerte entre los pacientes*

La enfermedad de células falciformes es un trastorno multisistémico causado por una sola mutación genética. Casi todos los órganos del cuerpo pueden verse afectados. Caracterizada por la presencia de eritrocitos anormales dañados por la HbS, esta variante de la hemoglobina adulta normal (HbA) se hereda bien de ambos padres (homocigosidad para el gen HbS) o de un solo padre, junto con otra variante de la hemoglobina, como la hemoglobina C (HbC), o con B-talasemia (heterocigosidad compuesta).

Cuando está desoxigenada, la HbS se polimeriza, dañando al eritrocito y haciendo que pierda elasticidad. Estas células dañadas tienen anomalías en sus características reológicas y en la expresión de moléculas de adhesión, resultando en anemia hemolítica y en la probabilidad de bloqueo de los pequeños vasos sanguíneos, causando a su vez vaso-oclusión. La vaso-oclusión típicamente causa complicaciones agudas, incluyendo daño isquémico a los tejidos, dando como resultado dolor severo o falla orgánica. El síndrome torácico agudo es un ejemplo típico de fracaso orgánico en la enfermedad de células falciformes y una de las principales causas de hospitalización y muerte entre los pacientes.

Aunque la polimerización de la HbS, la vaso-oclusión, y la anemia hemolítica son centrales en la fisiopatología de la enfermedad de células falciformes, precipitan una cascada de eventos patológicos que, a su vez, desencadenan una amplia gama de complicaciones. Estos procesos incluyen:

- disfunción vascular-endotelial
- deficiencia funcional del óxido nítrico
- inflamación
- estrés oxidativo
- lesión por reperfusión
- hipercoagulabilidad
- aumento de la adhesividad de los neutrófilos
- activación plaquetaria

La interacción y la importancia relativa de estos trastornos son pobremente entendidos y probablemente difieren según la complicación particular. Las complicaciones crónicas se dividen en dos grupos principales:

1. Las relacionadas con **vasculopatía de grandes vasos** (enfermedad cerebrovascular, hipertensión pulmonar, priapismo y retinopatía).
2. Las causadas por **daño orgánico isquémico progresivo** (hipoesplenismo, insuficiencia renal, enfermedad ósea, y daño hepático). El hipoesplenismo es una causa particularmente importante de enfermedad y muerte en niños pequeños debido al mayor riesgo de infección.

Los pacientes con anemia falciforme pueden tener cualquiera de una serie de **genotipos** de hemoglobina. Casi todos los estudios genéticos de la enfermedad falciforme se han concentrado sobre el genotipo de la anemia drepanocítica (es decir, HBB Glu6Val, rs334).

Otros genotipos de la enfermedad de células falciformes son debidos a heterocigosidad compuesta para el gen HbS y otras variantes de la hemoglobina (Hb) tales como HbC, HbE y HbD o a diversas variedades de HbS-β-talasemia.

Con excepción de la HbS- $\beta^0$ -talasemia ( $\beta^0$  denota sin HbA), los genotipos heterocigotas compuestos de la enfermedad de células falciformes suelen ser menos clínicamente severos que el genotipo de la anemia drepanocítica. Sin embargo, dentro de cada genotipo de enfermedad existe una heterogeneidad fenotípica sustancial.

Muchos estudios han investigado las relaciones fenotipo-genotipo en la enfermedad de células falciformes. La evidencia previa de estudios de pacientes con enfermedad de células falciformes expuestos a alta altitud destacó la influencia de los factores medio ambientales en las complicaciones de la enfermedad.

Posteriormente, la identificación genética de varios haplotipos del gen HbS (Bantu, Benin, Camerún, Senegal y Árabe-Indio), sugiriendo diferentes orígenes de la mutación HbS entre las áreas de alta prevalencia, llevó a la especulación de que el haplotipo del gen HbS podría explicar las diferencias fenotípicas.

Un estudio piloto, observando a nueve pares de gemelos idénticos, trató de desentrañar los roles de los factores genéticos y no genéticos, con resultados interesantes pero limitados debido al pequeño tamaño de la muestra. Las siguientes secciones resumen el conocimiento actual del rol de los modificadores genéticos y no genéticos.

### ► **Modificadores genéticos de la severidad de la enfermedad**

La diversidad fenotípica de la anemia falciforme es parcialmente explicada por variantes genéticas que controlan la expresión de los genes de HbF y por la co-inherencia del gen de la  $\alpha$ -talasemia. El rol de otros potenciales modificadores genéticos es menos claro.

#### ◆ **$\alpha$ -talasemia**

La polimerización de la HbS desoxigenada inicia los cambios patológicos que caracterizan a la enfermedad de células falciformes. La velocidad de polimerización de la HbS es altamente dependiente del nivel de hemoglobina de los eritrocitos, con niveles más bajos de HbS conduciendo a menor daño celular; la  $\alpha$ -talasemia reduce el nivel de hemoglobina en la célula, mitigando indirectamente el daño eritrocitario inducido por el polímero de HbS. Causada más a menudo por la supresión de uno o dos de los cuatro genes de  $\alpha$ -globina, la  $\alpha$ -talasemia está presente en un tercio de los pacientes de origen africano y en casi la mitad de los pacientes de ascendencia de Oriente Medio o India.

La co-inherencia de  $\alpha$ -talasemia y anemia drepanocítica se caracteriza por mayores niveles de hemoglobina que en la herencia de la anemia falciforme sola, así como por un menor volumen corpuscular medio, menos hemólisis y menos complicaciones que han sido asociadas epidemiológicamente con la hemólisis.

A la inversa, algunas características de la enfermedad asociadas con la vaso-oclusión celular falciforme, como los episodios dolorosos agudos, son más comunes en la anemia falciforme y la  $\alpha$ -talasemia co-heredadas, tal vez debido al mayor volumen de células aglomeradas.

La homeostasis vascular es mantenida por el óxido nítrico endotelial, que relaja el músculo liso perivascular. Se planteó la hipótesis de que la reducción de algunas complicaciones asociadas con la hemólisis tanto en pacientes con anemia de células falciformes como con  $\alpha$ -talasemia en parte era resultado de la preservación de la bio-disponibilidad del óxido nítrico que se ve comprometido por la hemólisis intravascular de los drepanocitos.

Durante la hemólisis, la hemoglobina liberada en el plasma reacciona con el óxido nítrico formando nitrato inerte, y la arginasa eritrocitaria se metaboliza a arginina, el sustrato para las óxido nítrico sintetasas. La actividad del óxido nítrico también se inhibe por reacción con la dimetilarginina asimétrica. La bio-disponibilidad del óxido nítrico contribuye a la variabilidad fenotípica de la anemia falciforme más allá de la co-inherencia de las  $\alpha$ -talasemias.

#### ◆ **Hemoglobina fetal**

La HbF interrumpe la polimerización de la HbS, ya que la HbF es excluida del polímero de HbS. Los niveles de HbF alcanzan su punto máximo a mitad de la gestación; al momento que un niño sano y no afectado llega a la edad de 6 meses, la HbF representa menos del 1% de la hemoglobina total, pero los niveles son mayores en la mayoría de los adultos con enfermedad de células falciformes.

La primera variante genética asociada con un aumento de la HbF en la anemia de células falciformes, marcador del haplotipo de Senegal del grupo HBB, fue un polimorfismo de un solo nucleótido (PSN) (rs7482144) en la región promotora del HBG2, uno de los genes HbF pareados. Los portadores de este haplotipo tenían niveles de HbF de aproximadamente 10%, en comparación con el 5 a 6% en los portadores de los otros dos haplotipos africanos comunes.

El silenciamiento de los genes de HbF desde el desarrollo fetal hasta la adultez se explica por la actividad del BCL11A y del ZBTB7A. La variación genética de un potenciador eritrocitario específico del BCL11A, junto con polimorfismos en un potenciador del MYB, explican el 10 al 50% de la varianza de la HbF observada entre las personas con anemia drepanocítica, dependiendo de la población examinada.

En la Provincia Oriental de Arabia Saudita y en la India, el gen de la HbS es a menudo un haplotipo HBB árabe-indio de origen autóctono. En estos casos, los niveles de HbF en adultos son casi dos veces los encontrados en el haplotipo

senegalés. En consecuencia, la enfermedad, especialmente en la infancia, cuando los niveles de HbF son de alrededor del 30%, suele ser más moderada.

La base genética de los altos niveles de HbF en estas personas podría en parte derivar en polimorfismos haplotipo-específicos del super potenciador del grupo HBB y otras variantes exclusivas de este haplotipo. Los pacientes de Arabia Saudita con el haplotipo de Benin tienen niveles de HbF que son casi el doble de los niveles en pacientes africanos con el mismo haplotipo. La razón de esta diferencia es desconocida.

La HbF no mejora todos los subfenotipos de la enfermedad en la misma medida. El determinante crítico del efecto de la HbF sobre el fenotipo de la enfermedad de células falciformes es su nivel en cada eritrocito. En los heterocigotos compuestos para HbS y persistencia hereditaria de HbF, donde el HBB está suprimido, la HbF supone aproximadamente el 30% de la hemoglobina total y se distribuye homogéneamente en la población de glóbulos rojos, con cada célula conteniendo alrededor de 10 pg.

Este nivel es suficiente para evitar la polimerización de la HbS desoxigenada, de modo que las personas con este genotipo tienen niveles de hemoglobina casi normales y son en su mayoría asintomáticos. Aunque la hidroxiurea aumenta los niveles de HbF en la mayoría de los pacientes, su distribución en eritrocitos falciformes es heterogénea.

Las células con niveles inferiores de HbF están menos protegidas de los daños inducidos por el polímero, persiste la anemia hemolítica y la mayoría de los pacientes permanecen sintomáticos, aunque con una tasa reducida de complicaciones y tal vez una sobrevida mejorada. Junto con la hidroxiurea, varios nuevos tratamientos basados en la inducción de HbF (por ejemplo, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores de la histona específica de lisina desmetilasa 1 [LSD1], e inmunomoduladores) se encuentran actualmente en diversas fases de investigación.

### ► Otros modificadores genéticos

La complejidad biológica de la anemia falciforme proporciona numerosos sitios para su modulación genética por genes cuyas acciones primarias son extraeritrocíticas. Muchos polimorfismos genéticos han sido asociados con sub-fenotipos específicos, con un efecto protector o permisivo sobre la característica biológica de interés. Se han encontrado marcadores de asociación más claros para el accidente cerebrovascular (ACV).

Se genotiparon treinta y ocho PSNs en 22 genes de 130 pacientes con anemia de células falciformes y ACV y de 103 pacientes que presentaban anemia falciforme sin complicaciones (controles). Además de la conocida asociación de la  $\alpha$ -talasemia con un riesgo reducido de ACV, los PSNs en ANXA2, TEK, ADCY9 y TGFBR3 se asociaron con un aumento o una disminución del riesgo de ACV. Estos resultados confirmaron parcialmente los resultados de un estudio que evaluó 108 PSNs en 39 genes candidatos y que mostró que 31 PSNs en 12 genes modularon el riesgo de ACV. Otros marcadores genéticos incluyen polimorfismos en los genes para los subfenotipos de bacteriemia, osteonecrosis, y priapismo (CCL5, BMP6 y KL, respectivamente).

Un resultado consistente de los estudios que preseleccionaron genes candidatos para probar la asociación de sus variantes con subfenotipos múltiples fue la detección de asociaciones con varios genes de la vía de proteínas morfogenéticas óseas SMAD, que incluye al factor de crecimiento transformante  $\beta$ . Esta vía regula diversos procesos celulares que son importantes en la fisiopatología de la anemia falciforme, incluyendo inflamación, fibrosis, proliferación celular y hematopoyesis, osteogénesis, angiogénesis, cicatrización de heridas y respuesta inmune. Los estudios de asociación a nivel genómico, que proporcionan una evaluación imparcial de la asociación genética con un fenotipo, no han replicado estos resultados basados en genes candidatos.

Tales estudios requieren miles de participantes y un cuidadoso análisis fenotípico para alcanzar significación estadística si la contribución de una variante genética a un fenotipo es pequeña. Para la enfermedad por anemia falciforme, la obtención de una muestra tan grande no ha sido posible. Aparte de los resultados de los estudios que usan el nivel de HbF como un subfenotipo, los estudios de asociación genómica han contribuido hasta ahora poco a la comprensión de las bases genéticas de la heterogeneidad fenotípica en la enfermedad de células falciformes.

### ► Modificadores no genéticos de la severidad de la enfermedad

La investigación se ha centrado principalmente en las variantes genéticas que interfieren en la variabilidad fenotípica de la anemia de células falciformes, y el rol de los factores no genéticos ha sido relativamente descuidado. Sin embargo, los factores no genéticos pueden explicar gran parte de la variabilidad clínica.

Más dramáticamente, la sobrevida de los niños con enfermedad de células falciformes en los países de altos ingresos se aproxima a la de los niños no afectados, mientras que en la mayor parte del África subsahariana hasta el 90% de los niños con esta enfermedad mueren, incluso pese a que estas poblaciones son genéticamente muy similares. Los factores no genéticos incluyen el clima y la calidad del aire, así como los factores socioeconómicos, que se evalúan, por ejemplo, en base al acceso a la atención médica, las transfusiones de sangre seguras, y el tratamiento de las infecciones.

### ► Factores climáticos y meteorológicos

Una relación entre el clima frío y las complicaciones agudas de la enfermedad de células falciformes se describió por primera vez en Estados Unidos en 1924. Los mecanismos propuestos incluyen un clima frío que causa aumento de las infecciones y vasoconstricción periférica que lleva a mayor desoxigenación con disminución de la presión de flujo y efectos por secuestro vascular. Sin embargo, el vínculo entre el clima frío y el dolor agudo se identificó de forma inconsistente en análisis de series por tiempos más prolongados.

Estudios realizados en Ghana, Nueva York, Virginia, Jamaica, Kuwait, y Canadá sugieren un vínculo entre el frío y el dolor a lo largo de un rango de climas. Por el contrario, no se hallaron efectos del clima frío en Chicago y Atlanta y en dos estudios separados llevados a cabo en Londres. Un reciente estudio en París mostró que tanto el clima cálido como frío se asociaron con aumento de los episodios de dolor.

Estos hallazgos inconsistentes pueden reflejar diferencias en los métodos y análisis utilizados en estos estudios, que se limitaron todos a analizar el número de ingresos hospitalarios, que es un sustituto muy indirecto de los cambios fisiopatológicos asociados con las variaciones de temperatura. Algunas de las inconsistencias pueden también reflejar la influencia de las características específicas de la ubicación, incluyendo vivienda, vestimenta y factores sociales y geográficos, sobre los efectos de la temperatura.

Aunque no suele ser notado por los pacientes, la velocidad del viento ha surgido como un factor consistentemente asociado con dolor en la anemia de células falciformes, y la mayor velocidad del viento ha sido relacionada con una mayor tasa de hospitalizaciones por dolor en Inglaterra, Francia, Canadá, y Estados Unidos. No está claro cómo las altas velocidades del viento podrían precipitar episodios de dolor agudo, aunque existen pruebas de que el enfriamiento de la piel podría provocar vaso-oclusión posiblemente como resultado de una alteración del control del tono vascular.

Tanto la humedad alta como la baja han sido asociadas con un aumento de los ingresos hospitalarios por dolor, y se observaron mayores puntuaciones de dolor con el aumento de la humedad en un estudio en Canadá. Se reportan aumentos de los episodios de dolor agudo durante la estación lluviosa en regiones con climas tropicales, tales como Jamaica y Nigeria, aunque no emergen efectos consistentes por la lluvia donde el clima es templado, como Francia e Inglaterra. Nuevamente, las inconsistencias pueden deberse a diferencias en el hábitat y en los factores sociales.

#### ► Calidad del aire

La contaminación atmosférica está emergiendo como una causa importante de enfermedad, aunque su papel en la enfermedad de células falciformes es poco comprendido. En Europa y en los Estados Unidos, los pacientes con anemia falciforme viven predominantemente en zonas urbanas, donde están expuestos a concentraciones elevadas de contaminantes, incluyendo varios con bioactividad. Como se discutió anteriormente, la enfermedad de células falciformes se asocia con deficiencia funcional de óxido nítrico.

Pequeños estudios retrospectivos en Londres sugirieron que la exposición a corto plazo a mayores niveles de óxido nítrico atmosférico se asoció con menos ingresos hospitalarios y que la exposición prolongada se asoció con disminución de los marcadores de hemólisis.

El monóxido de carbono es otro componente bioactivo, contaminante gaseoso, que en teoría puede tener un beneficio terapéutico en la enfermedad de células falciformes, ya que la carboxihemoglobina está bloqueada en la forma R (relajada) y no puede polimerizar. El rol terapéutico del monóxido de carbono está siendo explorado actualmente en un ensayo de carboxihemoglobina bovina pegilada. Estudios en París y Londres demostraron que mayores niveles atmosféricos de monóxido de carbono se asociaron con disminución de los ingresos hospitalarios por dolor agudo, aunque se observó el efecto contrario en São Paulo.

Otros contaminantes potencialmente importantes incluyen al ozono (O<sub>3</sub>), óxidos de nitrógeno (NO y NO<sub>2</sub>), óxidos de azufre (SO y SO<sub>2</sub>), y material particulado (PM<sub>10</sub> y PM<sub>2,5</sub> [es decir, material particulado con un diámetro aerodinámico de 10 µm y 2,5 µm, respectivamente]), que se han asociado en diferentes grados a complicaciones en pacientes con enfermedad de células falciformes, sin una imagen coherente emergente. Existe buena evidencia de que el asma es exacerbada por los contaminantes del aire, particularmente el ozono, y existe una fuerte asociación entre el asma y las complicaciones agudas de la anemia drepanocítica.

El análisis y la interpretación de los efectos climáticos y de la calidad del aire son complicados por las estrechas correlaciones entre los diversos factores y la falta de consistencia en las metodologías y enfoques estadísticos. Además, todos los estudios hasta el momento han examinado las asociaciones a nivel de población. La esperanza es que el aumento del uso de sensores móviles para evaluar la exposición individual conduzcan a resultados más claros.

#### ► Otros factores ambientales

El ambiente doméstico es probablemente un determinante mayor de salud en pacientes con enfermedad de células falciformes, aunque este factor sigue siendo en gran parte inexplorado excepto en algunos estudios que sugieren que la exposición primaria o secundaria al humo del tabaco influye en los resultados clínicos y en las complicaciones de esta enfermedad. Además, la alta altitud se ha relacionado con varias complicaciones en la anemia falciforme, presumiblemente debido a los niveles más bajos de oxígeno.

Sin embargo, la evidencia para esta asociación proviene principalmente de pequeños estudios realizados antes de que la hidroxiurea fuera ampliamente utilizada, y los verdaderos efectos de la altitud son poco claros. El infarto esplénico ocurre en el rasgo de células falciformes, y el secuestro esplénico en pacientes con enfermedad por hemoglobina C. El dolor por vaso-oclusión aguda también parece ser más común en los pacientes que viven a gran altitud.

### ► Enfermedades infecciosas

La infección es un determinante importante del resultado en pacientes con enfermedad de células falciformes, particularmente en niños de África. La infección es probablemente la causa más importante de muerte prematura entre estos niños. La disfunción esplénica tiene un papel clave en el aumento de la susceptibilidad a las infecciones bacterianas en niños con enfermedad de células falciformes, y las infecciones neumocócicas y por haemophilus parecen ser importantes tanto en el hemisferio norte como en el austral, sugiriendo que las intervenciones básicas, que incluyen la profilaxis con penicilina y la vacunación, podrían conducir a una mejora sustancial en la supervivencia de los pacientes con enfermedad drepanocítica en los países de ingresos más bajos, tal como dichas intervenciones han hecho en los países de altos ingresos.

La malaria es la otra infección que se cree contribuye ampliamente a la mortalidad excesiva entre los pacientes con enfermedad de células falciformes en África, aunque los datos que apoyan esta creencia son escasos. Estudios en Kenya y Tanzania mostraron que la incidencia de la malaria no aumentó entre los pacientes con enfermedad de células falciformes, pero que el riesgo de muerte fue mayor una vez que el paludismo se desarrolló.

En los países de altos ingresos, la infección también contribuye significativamente a la morbi-mortalidad entre los pacientes con enfermedad de células falciformes, particularmente como una causa de muerte en niños (*Streptococcus Pneumoniae*) y como causa de osteomielitis (salmonella,

*Staphylococcus aureus*, bacilos gram negativos, y *Mycobacterium tuberculosis*) y de síndrome torácico agudo (clamidia, micoplasma y virus) en todos los pacientes, independientemente de la edad. Aunque el espectro de infecciones puede variar a través de los diversos entornos, el efecto se modifica grandemente por la disponibilidad de instalaciones para profilaxis y tratamiento, incluyendo el acceso a los antibióticos y a la transfusión de sangre segura.

### ► Prevención y manejo

Se han establecido programas de detección premarital, prenatal y neonatal en algunos países de altos ingresos, incluyendo partes del Medio Este y los Estados Unidos, pero más importante, dichos programas se están empezando a desarrollar en áreas con una prevalencia muy alta de enfermedad de células falciformes, incluida la India y algunos países africanos.

El desarrollo de pruebas diagnósticas baratas y confiables con alta sensibilidad y especificidad podría facilitar en gran medida la detección de esta enfermedad en estos países de bajos ingresos, especialmente en las zonas rurales de África subsahariana y la India. Sin embargo, si el diagnóstico no es seguido por intervenciones preventivas y el tratamiento con un agente oral económico para prevenir las complicaciones de la enfermedad aguda, la identificación genotípica es casi sin sentido.

Los resultados clínicos han mejorado gradualmente a lo largo de los años, sobre todo como resultado del tratamiento de sostén y el tratamiento con hidroxiurea. Relativamente pocas intervenciones tienen una base de evidencia fuerte, pero aquellas que sí incluyen la profilaxis con penicilina en niños, la prevención del ACV con el uso del doppler transcraneal y la transfusión de sangre, las transfusiones de sangre regulares para prevenir la progresión del infarto cerebral silencioso, y el uso de la hidroxiurea para prevenir el dolor agudo y el síndrome torácico agudo así como el ACV primario.

Con la creciente evidencia de la seguridad y eficacia de la hidroxiurea tanto en adultos como en niños, su uso está aumentando en los países de ingresos altos y bajos, pero continúa siendo subutilizada. Varias otras terapias de moléculas pequeñas están siendo experimentadas en ensayos clínicos.

Además, se ha presentado a la Administración de Alimentos y Drogas una nueva aplicación para la administración de un tratamiento oral de L-glutamina de grado farmacéutico para reducir la frecuencia del dolor y de las hospitalizaciones entre los pacientes con enfermedad de células falciformes. Además, un informe reciente sobre un estudio multicéntrico, fase 2, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego mostró que un anticuerpo monoclonal inhibidor de la P-selectina redujo la frecuencia del dolor agudo en adultos con anemia drepanocítica. Este es un resultado emocionante, dado que la hidroxiurea sigue siendo el único fármaco eficaz para esta indicación.

El trasplante de células madre hematopoyéticas es potencialmente curativo, aunque su uso está restringido por el alto costo, la toxicidad y la disponibilidad limitada de donantes adecuados. Esto se está volviendo potencialmente más aplicable con el desarrollo de regímenes de acondicionamiento menos tóxicos y el uso de fuentes alternativas de células donantes, aunque la donación de células madre alogénicas puede ser reemplazada por la terapia génica y métodos de edición de genes.

Un reporte de caso reciente que describe el uso de un vector lentiviral con sistema de auto-inactivación para inhibir la

polimerización de la HbS como prueba del concepto de remisión clínica completa con corrección de hemólisis y marcadores biológicos de la enfermedad refleja ciertamente el ritmo acelerado de la evolución actual de la terapia génica para la enfermedad de células falciformes. Sin embargo, en vista de los desafíos técnicos, económicos, y éticos, parece muy poco probable que estas nuevas terapias sean ampliamente utilizadas en el corto plazo; en el largo plazo, es probable que los altos costos sigan siendo una barrera importante para su disponibilidad, particularmente en el África subsahariana.

Algunas de las intervenciones actualmente utilizadas para la prevención y el tratamiento de la anemia falciforme en los países de altos ingresos serían rentables y podrían salvar la vida de millones de niños en el África subsahariana si se aplican actualmente. Otras intervenciones, como el doppler transcraneal o la transfusión de sangre, podrían ser mucho más difíciles de aplicar en áreas con alta prevalencia de enfermedad de células falciformes y limitada disponibilidad o acceso a la atención médica.

Una mejor comprensión de los modificadores genéticos es esencial para lograr avances en la terapia génica y en el desarrollo de fármacos. Sin embargo, la identificación de los factores de riesgo no genéticos permitiría el asesoramiento individualizado de los pacientes, lo que podría tener un efecto inmediato en la prevención de las complicaciones clínicas y en la mejora de la calidad de vida de cientos de miles de pacientes en todo el mundo con enfermedad de células falciformes.

---

### ► Comentario:

La enfermedad de células falciformes es un cuadro clínico complejo cada vez más frecuente a nivel mundial. Aunque el diagnóstico precoz, las medidas profilácticas y terapéuticas y el trasplante de células madre hematopoyéticas pueden mejorar ampliamente la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad, la comprensión del rol de los factores genéticos y no genéticos en la diversidad fenotípica de esta enfermedad sigue siendo limitada. La investigación de estos parámetros, junto con el desarrollo de nuevas terapéuticas permitirán mejorar el asesoramiento y el manejo de estos pacientes.

Resumen y comentario objetivo: Dra. María Eugenia Noguero

## Referencias bibliográficas

### Referencias bibliográficas

1. Piel FB, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams TN. Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010-2050: modelling based on demographics, excess mortality, and interventions. *PLoS Med* 2013; 10(7): e1001484.
2. Tewari S, Brousse V, Piel FB, Menzel S, Rees DC. Environmental determinants of severity in sickle cell disease. *Haematologica* 2015; 100: 1108-16.
3. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010; 376: 2018-31.
4. Piel FB, Patil AP, Howes RE, et al. Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis. *Nat Commun* 2010; 1: 104.
5. Elguero E, Delicat-Loembet LM, Rougeron V, et al. Malaria continues to select for sickle cell trait in Central Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112: 7051-4.
6. Piel FB, Tatem AJ, Huang Z, Gupta S, Williams TN, Weatherall DJ. Global migration and the changing distribution of sickle haemoglobin: a quantitative study of temporal trends between 1960 and 2000. *Lancet Glob Health* 2014; 2(2): e80-e89.
7. Hassell KL. Population estimates of sickle cell disease in the U.S. *Am J Prev Med* 2010; 38: Suppl: S512-S521.
8. Piel FB, Patil AP, Howes RE, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet* 2013; 381: 142-51.
9. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood* 2010; 115: 4331-6.
10. DeBaun MR, Gordon M, McKinstry RC, et al. Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 699-710.
11. Ware RE, Davis BR, Schultz WH, et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia — TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWITCH): a multicentre, open-label, phase 3, non inferiority trial. *Lancet* 2016; 387: 661-70.
12. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence based report by expert panel members. *JAMA* 2014; 312: 1033-48.
13. Bello-Manga H, DeBaun MR, Kassim AA. Epidemiology and treatment of relative anemia in children with sickle cell disease in sub-Saharan Africa. *Expert Rev Hematol* 2016; 9: 1031-42.

14. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood* 2010; 115: 3447-52.
15. Le PQ, Gulbis B, Dedeken L, et al. Survival among children and adults with sickle cell disease in Belgium: benefit from hydroxyurea treatment. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 1956-61.
16. Gardner K, Douiri A, Drasar E, et al. Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. *Blood* 2016; 128:1436-8.
17. Wong TE, Brandow AM, Lim W, Lottenberg R. Update on the use of hydroxyurea therapy in sickle cell disease. *Blood* 2014; 124: 3850-3857, quiz 4004.
18. Kauf TL, Coates TD, Huazhi L, Mody-Patel N, Hartzema AG. The cost of healthcare for children and adults with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2009; 84: 323-7.
19. Shortell SM, Addicott R, Walsh N, Ham C. The NHS Five Year Forward View: lessons from the United States in developing new care models. *BMJ* 2015; 350:h2005.
20. Kyu HH, Pinho C, Wagner JA, et al. Global and national burden of diseases and injuries among children and adolescents between 1990 and 2013: findings from the Global Burden of Disease 2013 study. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 267-87.
21. Grosse SD, Odame I, Atrash HK, Amendah DD, Piel FB, Williams TN. Sickle cell disease in Africa: a neglected cause of early childhood mortality. *Am J Prev Med* 2011; 41: Suppl 4: S398-S405.
22. Serjeant GR. The role of preventive medicine in sickle cell disease: the Watson-Smith lecture. *J R Coll Physicians Lond* 1996; 30: 37-41.
23. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1855-65.
24. Ware M, Tyghter D, Staniforth S, Serjeant G. Airline travel in sickle-cell disease. *Lancet* 1998; 352: 652.
25. Bitoungui VJ, Pule GD, Hanchard N, Ngogang J, Wonkam A. Beta-globin gene haplotypes among Cameroonians and review of the global distribution: is there a case for a single sickle mutation origin in Africa? *OMICS* 2015; 19: 171-9.
26. Weatherall MW, Higgs DR, Weiss H, Weatherall DJ, Serjeant GR. Phenotype/genotype relationships in sickle cell disease: a pilot twin study. *Clin Lab Haematol* 2005; 27: 384-90.
27. Hofrichter J, Ross PD, Eaton WA. Kinetics and mechanism of deoxyhemoglobin S gelation: a new approach to understanding sickle cell disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1974; 71: 4864-8.
28. Steinberg MH, Embury SH. Alpha thalassemia in blacks: genetic and clinical aspects and interactions with the sickle hemoglobin gene. *Blood* 1986; 68: 985-90.
29. Steinberg MH, Sebastiani P. Genetic modifiers of sickle cell disease. *Am J Hematol* 2012; 87: 795-803.
30. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev* 2007; 21: 37-47.
31. Taylor JG VI, Nolan VG, Mendelsohn L, Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Chronic hyper-hemolysis in sickle cell anemia: association of vascular complications and mortality with less frequent vasoocclusive pain. *PLoS One* 2008; 3(5):e2095.
32. Cannon RO III, Schechter AN, Panza JA, et al. Effects of inhaled nitric oxide on regional blood flow are consistent with intravascular nitric oxide delivery. *J Clin Invest* 2001; 108: 279-87.
33. Dejam A, Hunter CJ, Schechter AN, Gladwin MT. Emerging role of nitrite in human biology. *Blood Cells Mol Dis* 2004; 32: 423-9.
34. Kim-Shapiro DB, Schechter AN, Gladwin MT. Unraveling the reactions of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin in physiology and therapeutics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 697-705.
35. Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, et al. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease. *JAMA* 2005; 294: 81-90.
36. Landburg PP, Teerlink T, Biemond BJ, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in sickle cell disease are related to the hemolytic phenotype. *Blood Cells Mol Dis* 2010; 44: 229-32.
37. Kato GJ. Defective nitric oxide metabolism in sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 373-4.
38. Akinshye I, Alsultan A, Solovieff N, et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. *Blood* 2011; 118: 19-27.
39. Nagel RL, Fabry ME, Pagnier J, et al. Hematologically and genetically distinct forms of sickle cell anemia in Africa—the Senegal type and the Benin type. *N Engl J Med* 1985; 312: 880-4.
40. Masuda T, Wang X, Maeda M, et al. Transcription factors LRF and BCL11A independently repress expression of fetal hemoglobin. *Science* 2016; 351: 285-9.



41. Bae HT, Baldwin CT, Sebastiani P, et al. Meta-analysis of 2040 sickle cell anemia patients: BCL11A and HBS1L-MYB are the major modifiers of HbF in African Americans. *Blood* 2012; 120: 1961-2.
42. Bauer DE, Kamran SC, Lessard S, et al. An erythroid enhancer of BCL11A subject to genetic variation determines fetal hemoglobin level. *Science* 2013; 342: 253-7.
43. Lettre G, Sankaran VG, Bezerra MA, et al. DNA polymorphisms at the BCL11A, HBS1L-MYB, and beta-globin loci associate with fetal hemoglobin levels and pain crises in sickle cell disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 11869-74.
44. Alsultan A, Alabdulaali MK, Griffin PJ, et al. Sickle cell disease in Saudi Arabia: the phenotype in adults with the Arab-Indian haplotype is not benign. *Br J Haematol* 2014; 164: 597-604.
45. Perrine RP, John P, Pembrey M, Perrine S. Sickle cell disease in Saudi Arabs in early childhood. *Arch Dis Child* 1981; 56: 187-92.
46. Perrine RP, Pembrey ME, John P, Perrine S, Shoup F. Natural history of sickle cell anemia in Saudi Arabs: a study of 270 subjects. *Ann Intern Med* 1978; 88: 1-6.
47. Dean A. On a chromosome far, far away: LCRs and gene expression. *Trends Genet* 2006; 22: 38-45.
48. Vathipadiekal V, Alsultan A, Baltrusaitis K, et al. Homozygosity for a haplotype in the HBG2-OR51B4 region is exclusive to Arab-Indian haplotype sickle cell anemia. *Am J Hematol* 2016; 91(6): E308-E311.
49. Shaikho EM, Habara AH, Alsultan A, et al. Variants of ZBTB7A (LRF) and its  $\beta$ -globin gene cluster binding motifs in sickle cell anemia. *Blood Cells Mol Dis* 2016; 59: 49-51.
50. Steinberg MH, Chui DH, Dover GJ, Sebastiani P, Alsultan A. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: a glass half full? *Blood* 2014; 123: 481-5.
51. Telen MJ. Beyond hydroxyurea: new and old drugs in the pipeline for sickle cell disease. *Blood* 2016; 127: 810-9.
52. Flanagan JM, Frohlich DM, Howard TA, et al. Genetic predictors for stroke in children with sickle cell anemia. *Blood* 2011; 117: 6681-4.
53. Sebastiani P, Ramoni MF, Nolan V, Baldwin CT, Steinberg MH. Genetic dissection and prognostic modeling of overt stroke in sickle cell anemia. *Nat Genet* 2005; 37: 435-40.
54. Telfer P, Coen P, Chakravorty S, et al. Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London. *Haematologica* 2007; 92: 905-12.
55. Makani J, Komba AN, Cox SE, et al. Malaria in patients with sickle cell anemia: burden, risk factors, and outcome at the outpatient clinic and during hospitalization. *Blood* 2010; 115: 215-20.
56. Graham GS. A case of sickle cell anemia with necropsy. *Arch Intern Med* 1924; 34: 778-800.
57. Lipowsky HH, Williams ME. Shear rate dependency of red cell sequestration in skin capillaries in sickle cell disease and its variation with vasoocclusive crisis. *Microcirculation* 1997; 4: 289-301.
58. Serjeant GR, Chalmers RM. Current concerns in haematology. 1. Is the painful crisis of sickle cell disease a "steal" syndrome? *J Clin Pathol* 1990; 43: 789-91.
59. Konotey-Ahulu FI. Sickle anemic human hygrometers. *Lancet* 1965; 1: 1003-4.
60. Amjad H, Bannerman RM, Judisch JM. Sickling pain and season. *Br Med J* 1974; 2: 54.
61. Smith WR, Coyne P, Smith VS, Mercier B. Temperature changes, temperature extremes, and their relationship to emergency department visits and hospitalizations for sickle cell crisis. *Pain Manag Nurs* 2003; 4: 106-11.
62. Redwood AM, Williams EM, Desai P, Serjeant GR. Climate and painful crisis of sickle-cell disease in Jamaica. *Br Med J* 1976; 1: 66-8.
63. Ibrahim AS. Relationship between meteorological changes and occurrence of painful sickle cell crises in Kuwait. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1980; 74: 159-61.
64. Rogovik AL, Persaud J, Friedman JN, Kirby MA, Goldman RD. Pediatric vasoocclusive crisis and weather conditions. *J Emerg Med* 2011; 41: 559-65.
65. Seeler RA. Non-seasonality of sickle cell crisis. *Lancet* 1973; 2: 743.
66. Slovis CM, Talley JD, Pitts RB. Nonrelationship of climatologic factors and painful sickle cell anemia crisis. *J Chronic Dis* 1986; 39: 121-6.
67. Kehinde MO, Marsh JCW, Marsh GW. Sickle cell disease in North London. *Br J Haematol* 1987; 66: 543-7.
68. Jones S, Duncan ER, Thomas N, 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: 530-3.

69. Mekontso Dessap A, Contou D, Dandine-Roulland C, et al. Environmental influences on daily emergency admissions in sickle-cell disease patients. *Medicine(Baltimore)* 2014; 93(29): e280.
70. 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: 433-8.
71. Mohan J, Marshall JM, Reid HL, Thomas PW, Hambleton I, Serjeant GR. Peripheral vascular response to mild indirect cooling in patients with homozygous sickle cell (SS) disease and the frequency of painful crisis. *ClinSci (Lond)* 1998; 94:111-20.
72. Kato GJ, Heibel RP, Steinberg MH, Gladwin MT. Vasculopathy in sickle cell disease: biology, pathophysiology, genetics, translational medicine, and new research directions. *Am J Hematol* 2009; 84: 618-25.
73. Yallop D, Duncan ER, Norris E, 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: 844-8.
74. Mittal H, Roberts L, Fuller GW, et al. The effects of air quality on haematological and clinical parameters in children with sickle cell anaemia. *Ann Hematol* 2009; 88: 529-33.
75. Abuchowski A. PEGylated bovine carboxyhemoglobin (SANGUINATE): results of clinical safety testing and use in patients. *Adv Exp Med Biol* 2016; 876: 461-7.
76. Barbosa SMD, Farhat SCL, Martins LC, et al. Air pollution and children's health: sickle cell disease. *Cad Saude Publica* 2015; 31: 265-75.
77. Friedman MS, Powell KE, Hutwagner L, Graham LM, Teague WG. Impact of changes in transportation and commuting behaviors during the 1996 Summer Olympic Games in Atlanta on air quality and childhood asthma. *JAMA* 2001; 285:897-905.
78. DeBaun MR, Strunk RC. The intersection between asthma and acute chest syndrome in children with sickle-cell anaemia. *Lancet* 2016; 387: 2545-53.
79. Sadreameli SC, Eakin MN, Robinson KT, Alade RO, Strouse JJ. Secondhand smoke is associated with more frequent hospitalizations in children with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2016; 91: 313-7.
80. Goodman J, Hassell K, Irwin D, Witkowski EH, Nuss R. The splenic syndrome in individuals with sickle cell trait. *High Alt Med Biol* 2014; 15: 468-71.
81. Githens JH, Gross GP, Eife RF, Wallner SF. Splenic sequestration syndrome at mountain altitudes in sickle/hemoglobin C disease. *J Pediatr* 1977; 90: 203-6.
82. Mahony BS, Githens JH. Sickling crises and altitude: occurrence in the Colorado patient population. *Clin Pediatr (Phila)* 1979; 18: 431-8.
83. Brousse V, Buffet P, Rees D. The spleen and sickle cell disease: the sick (led) spleen. *Br J Haematol* 2014; 166: 165-76.
84. Williams TN, Uyoga S, Macharia A, et al. Bacteraemia in Kenyan children with sickle-cell anaemia: a retrospective cohort and case-control study. *Lancet* 2009; 374:1364-70.
85. McAuley CF, Webb C, Makani J, et al. High mortality from *Plasmodium falciparum* malaria in children living with sickle cell anemia on the coast of Kenya. *Blood* 2010; 116: 1663-8.
86. Hughes M, Akram Q, Rees DC, Jones AK. Haemoglobinopathies and the rheumatologist. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 2109-18.
87. Kanter J, Telen MJ, Hoppe C, Roberts CL, Kim JS, Yang X. Validation of a novel point of care testing device for sickle cell disease. *BMC Med* 2015; 13: 225.
88. Gaston MH, Verter JI, Woods G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia — a randomized trial. *N Engl J Med* 1986; 314: 1593-9.
89. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998; 339: 5-11.
90. Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 1317-22.
91. Mulaku M, Opiyo N, Karumbi J, Kitonyi G, Thoithi G, English M. Evidence review of hydroxyurea for the prevention of sickle cell complications in low-income countries. *Arch Dis Child* 2013; 98: 908-14.
92. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, et al. Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 429-39.
93. Hsieh MM, Fitzhugh CD, Weitzel RP, et al. Non myeloablative HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell phenotype. *JAMA* 2014; 312: 48-56.
94. Hoban MD, Orkin SH, Bauer DE. Genetic treatment of a molecular disorder: gene therapy approaches to sickle cell disease. *Blood* 2016; 127: 839-48.

95. Ribeil JA, Hacein-Bey-Abina S, Payen E, et al. Gene therapy in a patient with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2017; 376:848-55.

96. Kuznik A, Habib AG, Munube D, Lamorde M. Newborn screening and prophylactic interventions for sickle cell disease in 47 countries in sub-Saharan Africa: a cost-effectiveness analysis. *BMC HealthServ Res* 2016; 16: 304.

