

ARTÍCULO ORIGINAL

Características clínicas y de laboratorio de pacientes con anemia de células falciformes que ingresaron a la Fundación Hospital Universitario Metropolitano en el periodo 1999 a 2015

William Sánchez Rincones.¹, Álvaro Santrich², José Jiménez³

¹MD Internista. Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia

²MD Especialista en Cirugía General. Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia

³MD Residente III año de Medicina Interna. Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia

Resumen

Introducción: la enfermedad de células falciformes es el producto de una alteración estructural de la hemoglobina en la que resulta la Hemoglobina S, la cual se distingue de la hemoglobina normal en que el ácido glutámico situado en posición seis de la cadena beta ha sido sustituido por valina.

Objetivo: determinar las características clínicas y de laboratorio de pacientes con anemia de células falciformes que ingresaron a la Fundación Hospital Universitario Metropolitano (FHUM).

Materiales y métodos: estudio descriptivo retrospectivo, en pacientes que ingresaron a la Fundación Hospital Universitario Metropolitano, con diagnóstico de anemia de células falciformes; por tratarse de un estudio poblacional, no se realiza muestreo y se trabaja con la totalidad de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

Resultados: al valorar el reporte de diferentes paraclínicos realizados al momento de la primera consulta en la FHUM, se observó que la hemoglobina (Hb) presentó una media de 7.8 ± 0.3 g/dl, el hematocrito (Hto) media de $23.9 \pm 1.2\%$, plaquetas 501718.7 ± 64246.6 mm³, leucocitos 10741 ± 1267.8 mm³, bilirrubina indirecta 1.2 ± 0.1 mg/dl y LDH 573.9 ± 58.1 UI/L.

Conclusión: el comportamiento de los pacientes con anemia de células falciformes que consultaron la Fundación Hospital Universitario Metropolitano de la ciudad de Barranquilla, es similar al descrito en la literatura internacional y nacional, estos pacientes en su gran mayoría presentan cuadros de descompensación al momento de la primera consulta con niveles bajos de hemoglobina y hematocrito, con trombocitosis y leucocitosis.

Palabras clave: anemia de células falciformes.

Characteristics of clinical and laboratory of patients with sickle cell anemia who entered the Fundación Hospital Universitario Metropolitano for the period 1999 to 2015

Abstract

Introduction: Sickle cell disease is the product of a structural alteration of hemoglobin which is the Hemoglobin S, which is distinguished from normal hemoglobin that glutamic acid at position six of the beta chain has been substituted by valine.

Objective: To determine the characteristics of clinical and laboratory of patients with sickle cell anemia who entered the Fundación Hospital Universitario Metropolitano.

Materials and methods: Retrospective descriptive study, in patients who were admitted to the Fundación Hospital Universitario Metropolitano, with diagnosis of sickle cell anemia; It is a population-based study, sampling is performed and works with all patients who meet the criteria for inclusion.

Results: Rating report different paraclinical made at the time of the first consultation in the FHUM, it was observed that the hemoglobin (Hb) showed an average of 7.8 ± 0.3 g/dl, hematocrit (Hto) average of $23.9 \pm 1.2\%$, platelet 501718.7 ± 64246.6 mm³, 10741 ± 1267.8 leukocytes mm³, indirect bilirubin 1.2 ± 0.1 mg/dl and LDH 573.9 ± 58.1 UI/L.

Conclusion: The behavior of patients with sickle cell anemia who consulted the Fundación

Hospital Universitario Metropolitano - Barranquilla, it is similar to the one described in the national and international literature, these patients mostly present episodes of decompensation at the time of the first consultation with low levels of hemoglobin and hematocrit, thrombocytosis and Leukocytosis.

Key words: Sickle cell anemia.

Introducción

La anemia de células falciformes, anemia drepanocítica, hemoglobinopatía S o sickle hemoglobin se denomina así por la característica forma de hoz (sickle en inglés) que adoptan los eritrocitos cuando disminuye su oxigenación. La enfermedad de células falciformes es el producto de una alteración estructural de la hemoglobina en la que resulta la Hemoglobina S, la cual se distingue de la hemoglobina normal en que el ácido glutámico situado en posición seis de la cadena beta, ha sido sustituido por valina. Este defecto provoca polimerización y formación de gel y cristales lo cual conduce a deformidad y rigidez del eritrocito al ser desoxigenada la hemoglobina (1).

Las hemoglobinopatías hereditarias recesivas son producidas por alteraciones de la globina debido a mutaciones genéticas, las que pueden ocasionar: modificaciones de la estructura molecular de la hemoglobina (enfermedad por HbS, HbC y otras), disminución de la síntesis de una cadena globínica normal (talasemias) y la coexistencia de ambas (hemoglobinopatías talasémicas) (2). Presentan una distribución mundial, cerca de 250 millones de habitantes (4.5% de la población mundial) son portadores de un gen potencialmente patológico. Cada año cerca de 300.000 infantes nacen con una hemoglobinopatía mayor. Estuvieron originalmente confinados a los trópicos y subtrópicos, pero debido al incremento de la migración han aparecido en muchas otras áreas (3). En las Américas, la prevalencia de anemias hereditarias es alta en los países caribeños franco y angloparlantes, así como en Cuba, Costa Rica, Guatemala y Brasil, todos estos países con una población de raza negra significativa, sin embargo, también se han reportado series en Argentina, que tiene una población negra minoritaria (1). En Colombia, un estudio en una población de 100 muestras sanguíneas encontró hemoglobinas anormales en 8, de los cuales 5 correspondieron a Hb A/S y 3 a Hb A/C, no hubo Hb homocigota ni otras (3).

La crisis vaso-oclusiva o crisis de células falciformes, es iniciada y sostenida por las interacciones entre las células falciformes, células endoteliales y los componentes del plasma. Una oclusión de vasos sanguíneos es responsable de una gran variedad de complicaciones clínicas de la enfermedad de células falciformes, incluyendo los síndromes de dolor, accidente cerebrovascular, úlceras en las piernas, el aborto espontáneo y la insuficiencia renal (4).

El problema clínico más frecuente es el dolor que causa más del 90% de los ingresos hospitalarios agudos y morbilidad significativa en la comunidad (5). Si bien el 13% muere antes de los 20 años de edad en el mundo desarrollado, la supervivencia mediana para la anemia de células falciformes homocigotos (SS) es de 42 años en los hombres y 46 años en las mujeres, y para los individuos que heredan el gen drepanocítico de un progenitor y otra variante del gen de hemoglobina del otro progenitor, como la hemoglobina C (SC) es 60 años y 68 años respectivamente. La muerte generalmente asociada con la anemia de células falciformes es causada ya sea por insuficiencia orgánica crónica consecuentes del proceso falciforme o como resultado de un evento catastrófico agudo, como el accidente cerebrovascular, el síndrome torácico agudo falciforme, el secuestro esplénico u otras complicaciones (1).

El dolor agudo en pacientes con enfermedad de células falciformes es causado por una lesión del tejido isquémico resultante de la oclusión de camas microvascular por hematíes falciformes durante una crisis aguda. El dolor crónico se produce debido a la destrucción de los huesos, articulaciones y órganos viscerales como consecuencia de las crisis recurrentes (6).

Los datos epidemiológicos indican que un 5,2% de los pacientes con enfermedad de células falciformes tienen entre 3 y 10 episodios de dolor intenso cada año. En la mayoría de los pacientes, una crisis de dolor se resuelve en cinco a siete días. Una crisis grave puede causar un dolor que persiste durante semanas o meses. La frecuencia, gravedad, localización y duración de las crisis de dolor pueden variar considerablemente, incluso dentro de un subtipo específico de la enfermedad. Influyendo directamente la percepción de la gravedad de la enfermedad, los

Correspondencia:

William Sánchez Rincones. Calle 76 No. 42 - 78. Barranquilla, Colombia

Tel: 009+57 + 5 (código de área) +3697021

wsr7@hotmail.com

Recibido: 08/05/15; aceptado: 08/06/15

factores hematológicos, así como los factores y endoteliales microvasculares (5).

El cuadro clínico de la anemia de células falciformes es variable. En los pacientes con formas severas de la enfermedad se han utilizados diversos tratamientos, pero el más eficaz en el momento actual es la hidroxiurea. La acción beneficiosa de la hidroxiurea se ejerce a través de diferentes mecanismos de los cuales el más importante es el aumento de la hemoglobina fetal (HbF). También disminuye la expresión de algunas moléculas de adhesión, mejora la hidratación del hematíe, disminuye el número de neutrófilos, modula su actividad y libera óxido nítrico que es un potente vasodilatador. Estas acciones interfieren con la polimerización de la hemoglobina S y mejoran la reología de los hematíes. En la mayor parte de los ensayos clínicos realizados, la hidroxiurea se ha administrado a la dosis máxima tolerada con el peligro de mielosupresión e inmunosupresión, por lo cual se hace necesario un seguimiento estricto.

En la mayoría de los países donde la anemia de células falciformes constituye un problema importante de salud pública, el tratamiento sigue siendo inadecuado, no hay programas nacionales de control, generalmente no existen servicios básicos para tratar a los pacientes, la detección sistemática no es una práctica habitual, y el diagnóstico suele establecerse cuando los pacientes presentan complicaciones graves.

En muchos países no existe un acceso pleno a intervenciones simples, económicas y eficaces en función del costo; esto puede explicarse porque se desconocen inclusive las características tanto clínicas como de laboratorio propias de los pacientes con esta enfermedad, de ahí que se justifique la realización de esta investigación, que lleve a evidenciar la situación de esta enfermedad en nuestra población.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo, la población está compuesta por la totalidad de los pacientes que ingresaron a la Fundación Hospital Universitario Metropolitano en el periodo de 1ro de enero de 1999 a 30 de junio de 2015, con diagnóstico de anemia de células falciformes; por tratarse de un estudio poblacional, no se realiza muestreo y se trabaja con la totalidad de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

- Edad mayor a 18 años.
- Pacientes con diagnóstico confirmado por electroforesis de hemoglobina.
- Datos completos en historia clínica de variables en estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con hemoglobinopatías concomitantes.
- Datos incompletos en historia clínica y/o libros de archivo.

Los datos se tomaron directamente de las historias clínicas, estos se llevaron a formulario de recolección de la información prediseñado; se realizó tabulación de la información en programa de cómputos Epi-Info 3.5.3; se valoran parámetros estadísticos descriptivos de frecuencias absolutas y relativas, así como media estadística y desviación estándar en variables cuantitativas.

Resultados

En el periodo comprendido entre enero de 1999 a enero de 2015, se logró identificar 191 pacientes con diagnóstico de anemia de células falciformes, de estos pacientes se excluyeron 62 por ser menores de edad y 65 pacientes por la no obtención de datos completos de variables a estudiar, tomándose entonces una muestra total de 64 pacientes.

El 60.9% de los pacientes en estudio pertenecen al sexo masculino; de acuerdo a la edad de los pacientes al tener su primera consulta en la FHUM, mostró que la mayor frecuencia se presentó en pacientes entre los 18 a 25 años con un 64.1% y una media de 26.2 ± 7.9 años.

Se observó que, según edad de diagnóstico, el 57.8% de los pacientes fueron diagnosticados entre los 6 a 10 años de edad con una media de 5.9 ± 2.6 años, seguido por los pacientes entre los 1 a 5 años con el 34.4%, un pequeño porcentaje fue diagnosticado antes del primer año de vida 4.7% y después de los 10 años el 3.1%. (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de acuerdo a edad de diagnóstico

| Edad Diagnóstico | (No) | (%) |
|------------------|-----------|------------|
| < 1 año | 3 | 4.7 |
| 1 - 5 años | 22 | 34.4 |
| 6 - 10 años | 37 | 57.8 |
| > 10 años | 2 | 3.1 |
| Total | 64 | 100 |

Fuente: Historias clínicas, Fundación Hospital Universitario Metropolitano 1999–2015.

De acuerdo al motivo de consulta al momento del diagnóstico de la anemia de células falciformes, mostró que en la población en estudio el principal motivo de consulta fue la ictericia con el 81.2%, le sigue la anemia con el 39.1%, las crisis de dolor con el 7.8% y otras manifestaciones como úlceras maleolares el 4.7%. (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de acuerdo a motivo de consulta

| Motivo Consulta | (No) | (%) |
|-----------------|------|------|
| Ictericia | 52 | 81.2 |
| Anemia | 25 | 39.1 |
| Dolor | 5 | 7.8 |
| Otros | 3 | 4.7 |

Fuente: Historias clínicas, Fundación Hospital Universitario Metropolitano 1999–2015.

Al valorar el reporte de diferentes paraclínicos realizados al momento de la primera consulta en la FHUM, se observó que la hemoglobina (Hb) presentó una media de 7.8 ± 0.3 g/dl, el hematocrito (Hto) media de $23.9 \pm 1.2\%$, plaquetas 501718.7 ± 64246.6 mm³, leucocitos 10741 ± 1267.8 mm³, bilirrubina indirecta 1.2 ± 0.1 mg/dl y LDH 573.9 ± 58.1 UI/L. (Tabla 3).

Tabla 3. Medias estadísticas de laboratorios al momento de la primera consulta

| Laboratorios Ingreso | Anemia células falciformes (n = 64) |
|-----------------------|--|
| Hemoglobina (Hb) | 7.8 ± 0.3 g/dl |
| Hematocrito (Hto) | $23.9 \pm 1.2\%$ |
| Plaquetas | 501718.7 ± 64246.6 mm ³ |
| Leucocitos | 10741 ± 1267.8 mm ³ |
| Bilirrubina indirecta | 1.2 ± 0.1 mg/dl |
| LDH | 573.9 ± 58.1 UI/L |

Fuente: Historias clínicas, Fundación Hospital Universitario Metropolitano 1999–2015.

Las crisis de dolor fueron las que se presentaron con mayor frecuencia, afectando al 98.4% de los pacientes, con un promedio de 2.1 crisis de dolor anuales; de estas crisis, destacan las crisis de dolor óseo que se observó en mayor frecuencia con un promedio 0.9 episodios anuales, seguida de crisis abdominales con promedio de 0.8 episodios anuales; las crisis hemolíticas se observaron en la menos un episodio en el periodo estudiado en el 65.6% con un promedio de 1.5 crisis hemolíticas anuales; otra de las

complicaciones agudas observadas fueron las crisis vaso-oclusivas observadas en el 51.5% de los pacientes con una media de 0.5 episodios por paciente, de estas destaca la úlcera maleolar (30.6%), priapismo (11.6%), daño neurológico 11.5%. (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de complicaciones agudas

| Complicaciones Agudas | (No) | (%) |
|-----------------------|------|------|
| Dolor | 63 | 98.4 |
| Hemolíticas | 42 | 65.6 |
| Vaso - oclusivas | 33 | 51.5 |
| Otras | 11 | 17.1 |

Fuente: Historias clínicas, Fundación Hospital Universitario Metropolitano 1999–2015.

La distribución observada por complicaciones infecciosas, mostró que las infecciones respiratorias alcanzaron la mayor frecuencia, afectando en al menos un episodio al 67.1%, de estos destacan las infecciones del tracto respiratorio superior (farinfoamigdalitis, sinusitis y otitis media) con promedio de 1.5 episodios anuales; igualmente las neumonías se vieron involucradas con un 8.4% de todas las infecciones respiratorias; otras de las complicaciones infecciosas observadas fueron las infecciones estafilocócicas en tejidos blandos con un 25%; las infecciones urinarias en el 21.8%, infecciones óseas 6.2%; no menos importante mencionar que se presentaron 6 casos de pacientes con malaria. (Tabla 5).

Tabla 5. Distribución de complicaciones infecciosas

| Complicaciones Infecciosas | (No) | (%) |
|----------------------------|------|------|
| Respiratorias | 43 | 67.1 |
| Tejidos blandos | 16 | 25 |
| Urinarias | 14 | 21.8 |
| Óseas | 4 | 6.2 |
| Malaria | 6 | 9.3 |
| Otras | 9 | 14 |

Fuente: Historias clínicas, Fundación Hospital Universitario Metropolitano 1999–2015.

Discusión

En la Fundación Hospital Universitario Metropolitano, en el periodo 1999 a 2015, se logró identificar 191

pacientes con diagnóstico de anemia de células falciformes confirmado por electroforesis de hemoglobina, de estos pacientes se incluyeron por cumplimiento de criterios de inclusión un total de 64 pacientes; de estos los hombres alcanzaron la mayor prevalencia con el 60.9% y edad media de 26.2 ± 7.9 años al momento de la primera consulta en la institución, comportamiento similar a lo descrito por Álvarez (7) y Quintero (1) en Brasil y Colombia respectivamente.

La distribución observada de acuerdo a la edad de diagnóstico de la enfermedad, demuestro una mayor frecuencia de diagnóstico entre los 6 a 10 años de edad con el 57.8% y una media de 5.9 ± 2.6 años, lo que difiere en gran manera a lo descrito por Gray y colaboradores (4), quienes describen mayor frecuencia de diagnóstico antes del año de edad, explicado porque las primeras manifestaciones clínicas aparecen entre los 4 y 6 meses de vida cuando los niveles de hemoglobina fetal disminuyen. Así mismo llama la atención que estudios realizados por Angastiniotis (3), Cervera (6) describen las crisis dolorosas como la principal manifestación clínica al momento del diagnóstico, contrario a lo arrojado en esta serie, donde la ictericia fue el principal motivo de consulta fue la ictericia con el 81.2%, le sigue la anemia con el 39.1%, las crisis de dolor con el 7.8% y otras manifestaciones como úlceras maleolares el 4.7%.

Al caracterizar a los pacientes de acuerdo a los reportes de exámenes de laboratorio realizados al momento de la primera consulta en la FHUM, se observó que la hemoglobina (Hb) presentó una media de 7.8 ± 0.3 g/dl, el hematocrito (Hto) media de $23.9 \pm 1.2\%$, plaquetas 501718.7 ± 64246.6 mm³, leucocitos 10741 ± 1267.8 mm³, bilirrubina indirecta 1.2 ± 0.1 mg/dl y LDH 573.9 ± 58.1 UI/L. Teniendo en cuenta que la anemia de células falciformes, es una anemia hemolítica por definición, la mayoría de los pacientes al momento del ingreso tenían leucocitosis y trombocitosis, esto coincide con lo reportado por Quintero (1) y Powars (5) y es explicado debido a que estos pacientes tienen una medula hiperreactiva, así mismo los pacientes presentaron promedios elevados de LDH y bilirrubinas, las cuales disminuyen al instaurar el tratamiento, explicado lo anterior por un aminoramiento de la hemólisis en estos pacientes.

Las crisis de dolor fueron las que se presentaron con mayor frecuencia, afectando al 98.4% de los pacientes, con un promedio de 2.1 crisis de dolor anuales; de estas crisis, destacan las crisis de dolor óseo que se observó en mayor frecuencia con un promedio 0.9 episodios anuales, seguida de crisis abdominales con promedio de 0.8 episodios anuales; las crisis

hemolíticas se observaron en la menos un episodio en el periodo estudiado en el 65.6% con un promedio de 1.5 crisis hemolíticas anuales; otra de las complicaciones agudas observadas fueron las crisis vaso-oclusivas observadas en el 51.5% de los pacientes con una media de 0.5 episodios por paciente, de estas destaca la úlcera maleolar (30.6%), priapismo (11.6%), daño neurológico 11.5%; el comportamiento de las complicaciones agudas demuestra que no se difiere a lo reportado por el estudio de Neumary (8), y por Quintero (1) y Pereira (9) en Colombia.

El comportamiento de las complicaciones infecciosas, muestra que las infecciones respiratorias alcanzaron la mayor frecuencia, afectando en al menos un episodio al 67.1%, de estos destacan las infecciones del tracto respiratorio superior (faringoamigdalitis, sinusitis y otitis media) con promedio de 1.5 episodios anuales; igualmente las neumonías se vieron involucradas con un 8.4% de todas las infecciones respiratorias; otras de las complicaciones infecciosas observadas fueron las infecciones estafilococicas en tejidos blandos con un 25%; las infecciones urinarias en el 21.8%, infecciones óseas 6.2%; no menos importante mencionar que se presentaron 6 casos de pacientes con malaria; este comportamiento es similar al descrito por Pinto y colaboradores (10) quien explica este comportamiento debido a que estas infecciones son causadas por bacterias encapsuladas y que requieren para su control la integridad de los mecanismos de opsonización (tuftsinas y factores del complemento) y fagocitosis (sistema reticuloendotelial del bazo), los cuales se encuentran alterados en estos pacientes, el primero por hipercatabolismo relacionado con la severidad de la hemólisis y el segundo por hipoesplenismo relacionado con la historia natural de la enfermedad.

Referencias

1. Quintero M, Jiménez A. Anemia de células falciformes. *Revista Gastrohnp* 2012; (14) 2: 27-35.
2. Vives JL. Hemoglobinopatías y talasemias. En: Sans J, ed. *Hematología Clínica*. Editorial Doyma S.A. Barcelona. 1993; 45: 415-22.
3. Angastiniotis M1, Modell B, Englezos P, Boulyjenkov V. Prevention and control of hemoglobinopathies. *Bull World Health Organ*. 1995;73(3):375-86.
4. Gray A. Mortality in sickle cell disease: the experience of a British centre. *Journal of Clinical Pathology* 2005; 159: 236-51.

5. Powars D, Overturf G, Turner E. Is there an increased risk of *Haemophilus influenzae* septicemia in sickle cell anaemia?. *Pediatrics* 2003; 112: 164-83.
6. Cervera-Bravo A, Cela de Julián E. Anemia Falciforme. Manejo en Atención Primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2007; 9: 649-68.
7. Alvares Filho F, Naoum PC, Moreira HW, Cruz R, Manzato AJ, Domingos CR. Distribución geográfica étnica y racial de la hemoglobina S en Brasil. *Sangre (Barc)* 1995; 40:97-102.
8. Neumary L, Lennette E, Kelly D, Earles A, Embury S, Groncy P. et al. *Mycoplasma* Disease and Acute Chest Syndrome in sickle Cell Disease. *Pediatrics* 2003; 112(1 Pt 1): 87-95.
9. Pereira F, Saenz I. Hemoglobinopatías en Niños. *Colombia Médica* 1996; 27(3-4): 146-9.
10. Pinto L. Anemia de células falciformes. Estudio clínico de 51 pacientes tratados en el Hospital San Vicente de Paul. *Rev Col.* 2001.126-35.
11. Adams R, McKie V, Hsu L, Files B. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *NEJM* 1998; 339: 5-11. DOI: 10.1056/NEJM199807023390102
12. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years - United States, 2014.
13. Booth C, Inusa B, Obaro S. Infection in Sickle Cell Disease. *Internat J Infect Dis* 2010; 14: 2-12. DOI: doi.org/10.1016/j.ijid.2009.03.010
14. Chisaka H, Marita E, Yaegashi N, Sugamura K. Parvovirus B19 and the Pathogenesis of Anaemia. *Rev Med Virol* 2003; 13: 347-59. DOI: 10.1002/rmv.395
15. Driscoll C. Sickle Cell Disease. *Pediatr Rev* 2007; 28: 259-68.
16. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G. et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med* 1986; 314(25): 1593-9. doi: 10.1056/NEJM198606193142501
17. Heeney M, Ware R. Hydroxyurea for Children with Sickle Cell Disease. *Pediatr Clin N Am* 2008; 55: 483-501. doi: 10.1016/j.pcl.2008.02.003
18. Locatelli F, Rocha V, Reed W, Bernaudin F, Ertem M, Grafakos S. et al. Relate Umbilical Cord Blood Transplantation in Patients with Thalassemia and Sickle Cell Disease. *Blood* 2003; 101: 2137-43. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2090
19. Ruiz Franco OE, Villacorta Wettstein ME, Zaga Catacora RE, Márquez Torres MC. Estudio de hemoglobinas anormales en una población de raza negra en Colombia. *Sangre.* 1990; 56: 23-29
20. Thompson A. Advances in the Management of Sickle Cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 533-9.
21. Wang IK, Kuo HL, Chen YM, Lin CL, Chang HY, Chuang FR. et al. Extraintestinal Manifestations of *Edwardsiella tarda* infection. *Int J Clin Pract* 2005; 59(8): 917-21. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2005.00527.x