

seram 34

Sociedad Española de Radiología Médica

Congreso Nacional

PAMPLONA 24 MAYO
27 2018

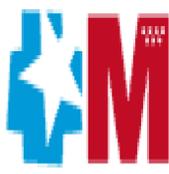
Palacio de Congresos Baluarte

23 mayo Cursos Precongreso

ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES: LO QUE EL RADIÓLOGO DEBE CONOCER.

Angel Quispe-Mauricio, Fernando Cabrera
Canal, Carla Linares Villavicencio,
Almudena Mejías Espada, M. Concepción
Álvarez Sanz.

Servicio de Radiodiagnóstico.
Hospital Universitario Príncipe de
Asturias, Alcalá de Henares,
Madrid.

 Hospital Universitario
Príncipe de Asturias
SaludMadrid

 Comunidad de Madrid

Objetivos:

- Describir los hallazgos por imagen que nos hagan sospechar la enfermedad de células falciformes.
- Ilustrar las características radiológicas más frecuentes en la RX, la TC y la RM para un diagnóstico adecuado.

Revisión del tema:

- La enfermedad de células falciformes (EF) es la hemoglobinopatía estructural más frecuente en el mundo y describe a un grupo de trastornos hereditarios de los glóbulos rojos.
- Se debe a una alteración genética autosómica recesiva por una mutación en el cromosoma 11, que da lugar a la sustitución de un aminoácido cargado a pH fisiológico (ácido glutámico), situado en la posición 6 de la cadena β de la globina, por otro neutro (valina). Esta alteración da lugar a la formación de una hemoglobina funcionalmente defectuosa denominada hemoglobina falciforme S (HbS).
- Los individuos heterocigotos o portadores de HbS tienen el llamado “rasgo falciforme” (fenotipo AS), una condición generalmente benigna y asintomática. Los individuos homocigotos o heterocigotos compuestos tienen enfermedad sintomática con 5 fenotipos posibles: Anemia falciforme (HbSS) (que afecta al 75%), Enfermedad falciforme-Hemoglobina C (HbSC, 25% de los pacientes), Enfermedad falciforme-Talasemia (menos del 1% de los pacientes), con 2 subtipos: HbS β +talasemia y HbS β 0talasemia, Enfermedad falciforme-Otras hemoglobinopatías (HbSDPunjab, HbSOArab u otras).

- La HbS en situaciones de cambios de temperatura, stress, deshidratación o hipoxia tiene una alta tendencia a unirse entre sí, formando polímeros que alteran la morfología eritrocitaria y aumentan su rigidez. El glóbulo rojo falciforme se adhiere fácilmente al endotelio y tiene limitada su capacidad para deformarse al pasar por los capilares, por lo que termina ocluyéndolos, causando isquemia tisular; además, son destruidos y removidos de la circulación, lo cual lleva a la anemia que generalmente es bien tolerada.
- La prevalencia mundial del gen S es de 30 millones de personas.
- Las complicaciones agudas incluyen: dolor óseo, fiebre sin foco secundaria a la asplenia funcional, dolor abdominal y síndrome del cuadrante abdominal superior, infarto y secuestro esplénico, accidente cerebrovascular agudo, aplasia, anemización transitoria, crisis hiperhemolíticas, síndrome torácico agudo, osteonecrosis, osteoemielitis y priapismo.
- Las complicaciones crónicas son: renales (insuficiencia renal, necrosis papilar), oculares, biliares (colelitiasis) y hepáticas (hemosiderosis), osteoarticulares, úlceras en piernas, alteración en el crecimiento, cardiovasculares e hipertensión pulmonar.

Hallazgos de imagen:

1. CEREBRO:

• **INFARTO CEREBRAL:**

- Se produce por el daño de la célula falciforme a la íntima vascular, lo cual genera proliferación de fibroblastos y musculo liso, produciendo estrechez del lumen de las arterias cerebrales con aumento de la velocidad de flujo, dejando zonas isquémicas con posterior revascularización. Esta angiogénesis posterior se denomina enfermedad de moyamoya.
- Los vasos más comprometidos son los grandes vasos como la arteria carótida interna y la cerebral media izquierdas (afectando generalmente la corteza y sustancia blanca del lóbulo frontal y parietal), en los que el Doppler transcraneal y la RM son útiles. En el Doppler se ve aumento del flujo en la zona estenótica y en la angio RM se ve ausencia de flujo en las arteris ocluídas.
- Puede afectarse los vasos pequeños, produciendo episodios asintomáticos o infartos silenciosos, generalmente confinado a la sustanca blanca profunda (generalmente en las zonas fronterizas arteriales), los que se diagnostican por RM.
- Los accidentes cerebrovasculares y los infartos silentes se manifiestan como intensidad de señal alta en las secuencias FLAIR ponderadas en T2. **Fig 1.**
- Los infartos cerebrales son más comunes en los niños, mientras que los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos son más frecuentes en los adultos.

- La angiografía cerebral está indicada en casos de accidente cerebrovascular hemorrágico, con el fin de descartar aneurismas, que son frecuentes en los vasos del polígono de Willis en niños mayores.
- **ATROFIA CEREBRAL**
- Es parte de las complicaciones neurológicas comunes produciendo deterioro cognitivo.
- En su etiología está la vasculopatía craneal que predispone a los infartos, siendo estos silenciosos o tener manifestaciones clínicas.
- Los síntomas de la afectación craneal incluyen cefalea, convulsiones, hemiparesia, alteración en la marcha, habla, del estado mental y cognitivo. Puede haber recuperación motora, pero el déficit neurocognitivo habitualmente persiste.

2. PULMÓN:

- **SÍNDROME TORÁCICO AGUDO (STA):**
- Tiene su mayor incidencia en la adolescencia y con la infección son causas frecuentes de muerte y hospitalización.
- Se presenta 24 a 72 horas después de la aparición del dolor óseo y torácico severos. Suele manifestarse como dolor torácico, asociado a tos, disnea, fiebre, siendo indistinguible de una neumonía.
- Las causas principales precipitantes del síndrome torácico agudo son la infección pulmonar, la atelectasia, la embolia grasa y el secuestro pulmonar intravascular de eritrocitos falciformes, las cuales ocasionan daño pulmonar e infarto.

- Cada uno de los factores precipitantes puede progresar a una vía común final que es la disminución de la ventilación con hipoxemia e incremento en el número de células falciformes. El hallazgo pulmonar más común durante una crisis de dolor torácico agudo son las atelectasias, las cuales resultan de una combinación de la expansión torácica disminuida, ocasionada por el dolor costal, el infarto vertebral y la depresión respiratoria asociada con el uso de los opioides.
- El síndrome torácico agudo, cuando es grave es análogo al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, definido por el desarrollo de consolidación alveolar que afecta por lo menos a un segmento pulmonar completo.
- Los hallazgos en la RX y TC suelen ser consolidaciones en bases y menos frecuentemente imágenes en vidrio deslustrado distribuidos de forma más homogénea por todo el parénquima pulmonar. **Fig. 2, Fig. 3 y Fig. 4**

• **TROMBOEMBOLISMO PULMONAR:**

- La ECF induce un estado de hipercoagulabilidad, lo que hace que la embolia pulmonar sea una complicación potencial.
- La embolia pulmonar aguda se puede detectar en el angiograma de CT del tórax y se ve como un defecto de repleción central. La presencia de calcificación o trombo excéntrico sugiere embolia crónica. También se puede presentar embolia grasa pulmonar, probablemente secundaria a hueso infartado, y puede presentarse con hallazgos de imagen inespecíficos como opacidades alveolares difusas, áreas de opacidad del vidrio esmerilado, nódulos centrolobulillares y subpleurales y microhemorragias. **Fig. 5 y Fig. 6**

- **ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA**

- Es secundaria a isquemia o infección pulmonar repetida. Suele afectar a los lóbulos inferiores.
- La radiografía muestra un patrón reticular fino, comúnmente en las bases pulmonares. En la TC, puede haber engrosamiento septal, lóbulos pulmonares secundarios dilatados, bronquiectasias por tracción y distorsión arquitectónica.
- La distorsión arquitectónica grave, incluida la fibrosis, puede conducir a la hipertensión pulmonar (aumento en el tamaño del tronco pulmonar principal e hipertrofia ventricular derecha). **Fig. 7**

3. CARDIOVASCULAR:

- **MIOCARDIOPATÍA, INSUFICIENCIA CARDIACA, COR PULMONAR**

- La miocardiopatía es una complicación frecuente que puede ocurrir por la insuficiencia en el contexto de la anemia crónica, la sobrecarga transfusional de hierro y la sobrecarga de volumen como consecuencia de la insuficiencia renal.
- La insuficiencia cardíaca izquierda y el cor pulmonale pueden ocurrir de forma secundaria a la hipertensión pulmonar (arteria pulmonar principal aumentada).
- Los hallazgos también incluyen aumento de la aurícula izquierda, hipertrofia ventricular izquierda, sangre cardíaca hipodensa (por la anemia), zonas de infartos de miocardio previos, sobrecarga de hierro del miocardio que puede seguirse cuantitativamente con la RM cardíaca.

4. BAZO:

• **INFARTO ESPLÉNICO**

- El bazo se infarta a menudo muy tempranamente debido a su lenta microcirculación y susceptibilidad a la congestión.
- En la TC y RM se ve el bazo pequeño, denso y calcificado. En la RM el bazo demuestra una intensidad de señal baja en todas las secuencias debido a ferrocaldinosis. Con el tiempo, se reduce la captación esplénica de difosfonato de metileno de Tc-99m (MDP), y la captación residual solo se observa si el tejido esplénico funcional permanece. **Fig. 8**

• **SECUESTRO ESPLÉNICO**

- Se presenta entre los 6 y 24 meses de edad, usualmente puede ser fatal. Se caracteriza por esplenomegalia progresiva y masiva por acumulación rápida de grandes cantidades de sangre en el bazo, produciendo dolor abdominal, náuseas y vómitos. El nivel de Hb puede caer bruscamente, seguido por shock hipovolémico y muerte.
- En la ecografía la esplenomegalia se ve como un parénquima heterogéneo con múltiples focos hipoecogénicos. En la TC, la hipodensidad periférica es el hallazgo predominante.
- La esplenectomía es el tratamiento de elección.

5. HEPÁTICO:

• **ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA**

- Es secundaria a hemocromatosis o hepatitis. La hemocromatosis ocurre debido a la sobrecarga de hierro, aumentando el contenido total de hierro en el cuerpo que puede terminar en fibrosis y cirrosis hepática.

- La TC sin contraste muestra un aumento homogéneo de la densidad hepática. En la RM, hay una disminución generalizada en la intensidad de la señal del hígado en las imágenes ponderadas en T1 y ponderadas en T2.
- La cuantificación del hierro en el hígado se realiza a través de la biopsia hepática.

• **COLELITIASIS**

- Los cálculos biliares son secundarios a la hemólisis (a menudo cálculos pigmentados). **Fig. 9 y Fig. 10.**
- Pueden hacer colecistitis como todos los otros pacientes que no presentan ECF.
- Es causa importante de dolor abdominal que se puede presentar en edades tempranas. El dolor abdominal con fiebre, ictericia obstructiva y aumento de enzimas hepáticas sugiere colestasis intrahepática.

6. RENAL:

• **NEFROPATÍA CRÓNICA**

- La nefropatía falciforme puede desarrollarse secundaria a la enfermedad de los glóbulos rojos en los vasos medulares. Este proceso oclusivo produce infartos corticales, necrosis papilar y lesión tubular renal, que son causa de dolor abdominal agudo.
- En la Ecografía los riñones son generalmente normales, aunque en un 5% se observa un aumento generalizado de la ecogenicidad (atribuido a fibrosis difusa) y un aumento de la ecogenicidad medular (atribuida a nefrocalcinosis o deposición de hierro).

- El carcinoma medular renal es una neoplasia poco frecuente y agresiva que se presenta principalmente en pacientes con rasgo drepanocítico.
- **7. OSTEOMUSCULAR:**
- **NECROSIS AVASCULAR**
- En la ECF, la anemia crónica induce hiperplasia de la médula ósea. A su vez, esto genera congestión que puede impedir el flujo sanguíneo, lo que resulta en infarto y osteomielitis. En el contexto de la hiperplasia de la médula ósea, se detiene o incluso revierte la conversión habitual de médula roja a médula amarilla grasa, ocasionando alteraciones de señal en la RM.
- Por lo general, el infarto óseo se produce en la cavidad medular y la epífisis en los huesos que contienen médula ósea, lo que ocasiona crisis óseas dolorosas y la posibilidad de embolias grasas y STA.
- El infarto de hueso inicialmente se presenta como una lesión radiolúcida mal definida y progresa a áreas irregulares de lucencia. La esclerosis epifisaria, el colapso eventual y la fragmentación identifican un infarto crónico. **Fig. 11 y Fig. 12.**
- En la TC, un infarto puede mostrar una alteración de la arquitectura trabecular y progresar a áreas circulares de atenuación disminuida. En la RM se ve señal aumentada en las imágenes potenciadas en T2 y de inversión recuperación, y una mejora del borde en las imágenes de T1 poscontraste. Como la esclerosis y la fibrosis reemplazan el infarto, el área demostrará una intensidad de señal baja en todas las imágenes de RM. **Fig. 13 y Fig. 14.**

- Las vértebras en forma de H en la radiografía y la TC se pueden ver como resultado de una oclusión microvascular que infarta las placas terminales vertebrales, con depresión central. El ablandamiento óseo da como resultado una concavidad suave descrita como vértebra de boca de pez. **Fig. 15 y Fig. 16.**
- La necrosis isquémica epifisaria aumenta con la edad, ya que el líquido sinovial contribuye a la nutrición de las epífisis, que se cree que es protectora a edades tempranas. Las radiografías iniciales generalmente son normales. Con la progresión de la osteonecrosis, los signos radiográficos seguirán a los del infarto. Estos cambios son frecuentes en la cabeza femoral y en la segunda década de la vida, aunque puede encontrarse en muñeca, y es menos común en los huesos largos, talus y calcáneo.
- La cabeza femoral, al ser parte de una articulación de carga, recibe el peso corporal, debido a lo cual se produce una obstrucción de los sinusoides medulares, necrosis y colapso. El 50 % pueden ser asintomáticos, pero la progresión genera dolor y alteración de la marcha, con limitación de la rotación interna.
- **DACTILITIS**
- Entre las crisis óseas encontramos la dactilitis, que es la primera manifestación en el lactante y se caracteriza por edema del dorso de manos y pies, dolor, fiebre, derrame articular, leucocitosis con neutrofilia, disminución del movimiento secundaria al compromiso de las falanges, llanto e irritabilidad.

- El tejido medular rojo es reemplazado por tejido fibroso, el cual presenta menos demanda de oxígeno. Por la injuria continua aparecen los dedos marfanoides o bradidactilia, además de las epífisis en cono y metáfisis con cavidades.

- **DOLOR OSEO**

- Las crisis de dolor óseo son producidas por la isquemia de la médula ósea. Afecta usualmente a huesos largos y también planos.
- Los dolores óseos son 50 veces o más frecuentes que la osteomielitis. La intensidad, duración y características del dolor son variables, comprometen múltiples sitios a la vez.
- Cuando los dolores óseos mejoran y de manera residual persiste dolor óseo único con o sin signos inflamatorios, podemos estar ante la presencia de una infección o un infarto óseo.

- **OSTEOMIELITIS**

- Puede ser difícil de distinguir del infarto óseo ya que ambos pueden manifestarse clínica y radiográficamente de manera similar. **Fig 17**
- El estado inmunocomprometido de los pacientes con ECF y la presencia de lesiones osteonecróticas predisponen a la infección a una tasa 100 veces mayor que la población general.
- Se presenta a menudo en los huesos largos, pero también puede aparecer en las vértebras. Las características radiográficas iniciales pueden no verse durante 8 a 10 días.

- La radiografía, al igual que la osteonecrosis, puede revelar inflamación perióstica, osteopenia y esclerosis.
- Los hallazgos en la TC de abscesos subperiósticos y colecciones de líquido prevertebral son específicos para la osteomielitis. En la RM, el realce geográfico del contraste de los espacios medulares distingue la infección del realce en anillo observada en el infarto óseo.
- En algunos casos, la TC demostrará cambios inflamatorios de los tejidos blandos circundantes en el espacio prevertebral.
- El estado de inmunodepresión de los pacientes con ECF puede facilitar la predisposición a espondilodiscitis tuberculosa. **Fig. 18**

• 8. GASTROINTESTINAL:

• ISQUEMIA INTESTINAL

- La isquemia vasooclusiva gastrointestinal aguda es una complicación infrecuente pero potencialmente devastadora de la ECF, lo que resulta en la muerte.
- Es una causa importante de la crisis abdominal aguda en pacientes con ECF y puede verse en hasta el 75% de los pacientes.
- Los hallazgos en la TC son engrosamiento difuso o segmentario de la pared intestinal, particularmente en el colon.

- El dolor abdominal es una manifestación común que puede asemejar un abdomen agudo quirúrgico. Los episodios típicos de dolor abdominal no complicado se atribuyen a la oclusión microvascular que conduce a infartos mesentéricos, viscerales o nódulos linfáticos, los que son tratados de manera conservadora.

- **9. HEMATOLÓGICO:**

- **APLASIA PURA TRANSITORIA ERITROIDE**

- Es el freno en la producción de glóbulos rojos a nivel medular, asociado a infección generalmente por parvovirus B19 y se presenta a cualquier edad. Se caracteriza por disminución brusca de la Hb, usualmente inferior a 5 gr, y puede descender hasta 1 gramo, con reticulocitopenia. El recuento de leucocitos y plaquetas son normales. Esta puede persistir por 10 a 14 días; su manejo es la observación, el ácido fólico para prevenir la megaloblastosis y la transfusión, si se requiere.

- **CRISIS HEMOLÍTICAS**

- A pesar de ser una anemia hemolítica, estas crisis han sido descritas asociándolas a infecciones y ciertos medicamentos, o durante una crisis vaso-oclusiva severa, los cuales aumentan la destrucción del glóbulo rojo, con una marcada disminución de la hemoglobina, reticulocitosis y exacerbación de la ictericia.

- **HEMATOPOYESIS EXTRAMEDULAR**

- Se produce como un mecanismo compensatorio cuando la médula ósea no puede satisfacer la demanda fisiológica. Se afectan el hígado y el bazo, y menos frecuentemente a nivel torácico.
- En la TC se pueden ver masas paravertebrales con densidad de partes blandas, que suelen ser bilaterales, lobuladas y con bordes bien definidos, también se puede ver un ensanchamiento de las cavidades medulares de las costillas.

- **10. PRIAPISMO:**

- Es una erección mantenida y dolorosa. Se produce por obstrucción del flujo de salida venosa e ingurgitación secundaria de los cuerpos cavernosos.
- Pueden ser episodios cortos o prolongados. Cuando persisten más de 4 horas pueden generar injuria irreversible y disfunción sexual.
- La RM se ha utilizado en la evaluación del priapismo y la disfunción eréctil, lo que demuestra la fibrosis intracorpórea y la hemosiderosis.

- **11. OFTALMOLÓGICO:**

- Incluyen la oclusión aguda de la arteria retiniana y la retinopatía proliferativa. Los infartos de los huesos de la órbita pueden dar lugar a una hemorragia orbitaria que causa el síndrome de compresión de órbita.

- La TC muestra la colección pero no puede excluir un absceso de órbita.
- La RM identifica el infarto y diferencia entre colecciones hemorrágicas y no hemorrágicas, evitando intervenciones quirúrgicas innecesarias.
- **12. MISCELÁNEA:**
 - También se ha asociado a hipoacusia neurosensorial, pero la prevalencia varía ampliamente. Es hipotéticamente secundaria a los fenómenos vasooclusivos.
 - La hemorragia laberíntica (que se manifiestan como intensidad de señal elevada en la RM potenciada en T1) y síntomas vestibulares también han sido reportados.
 - Los infartos testiculares asociados la ECF también han sido descritos.

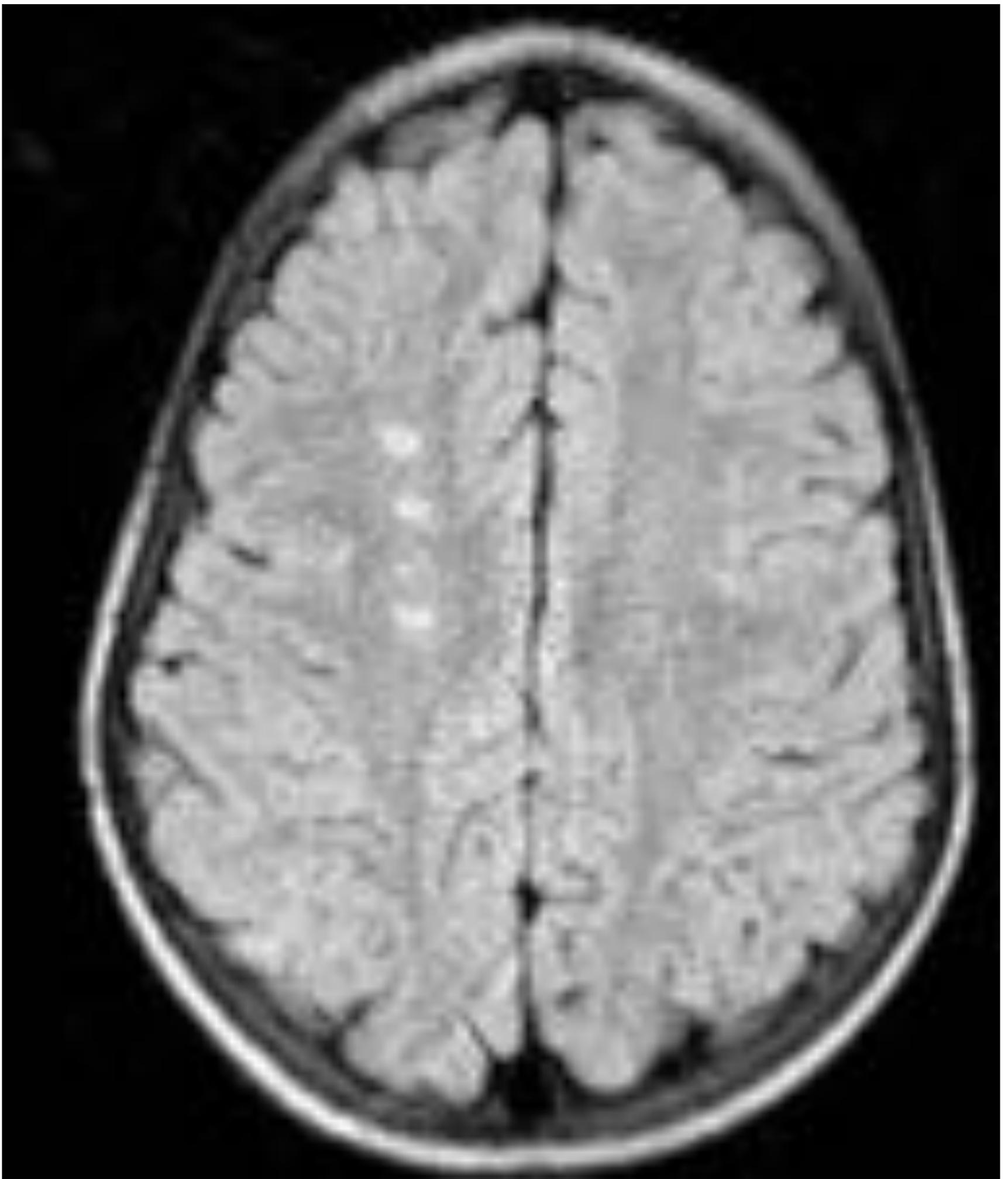


Fig. 1. Secuencia axial de FLAIR de un paciente de 5 años con lesiones punteadas hiperintensas en el lóbulo frontal derecho en relación con lesiones isquémicas de evolución crónica.

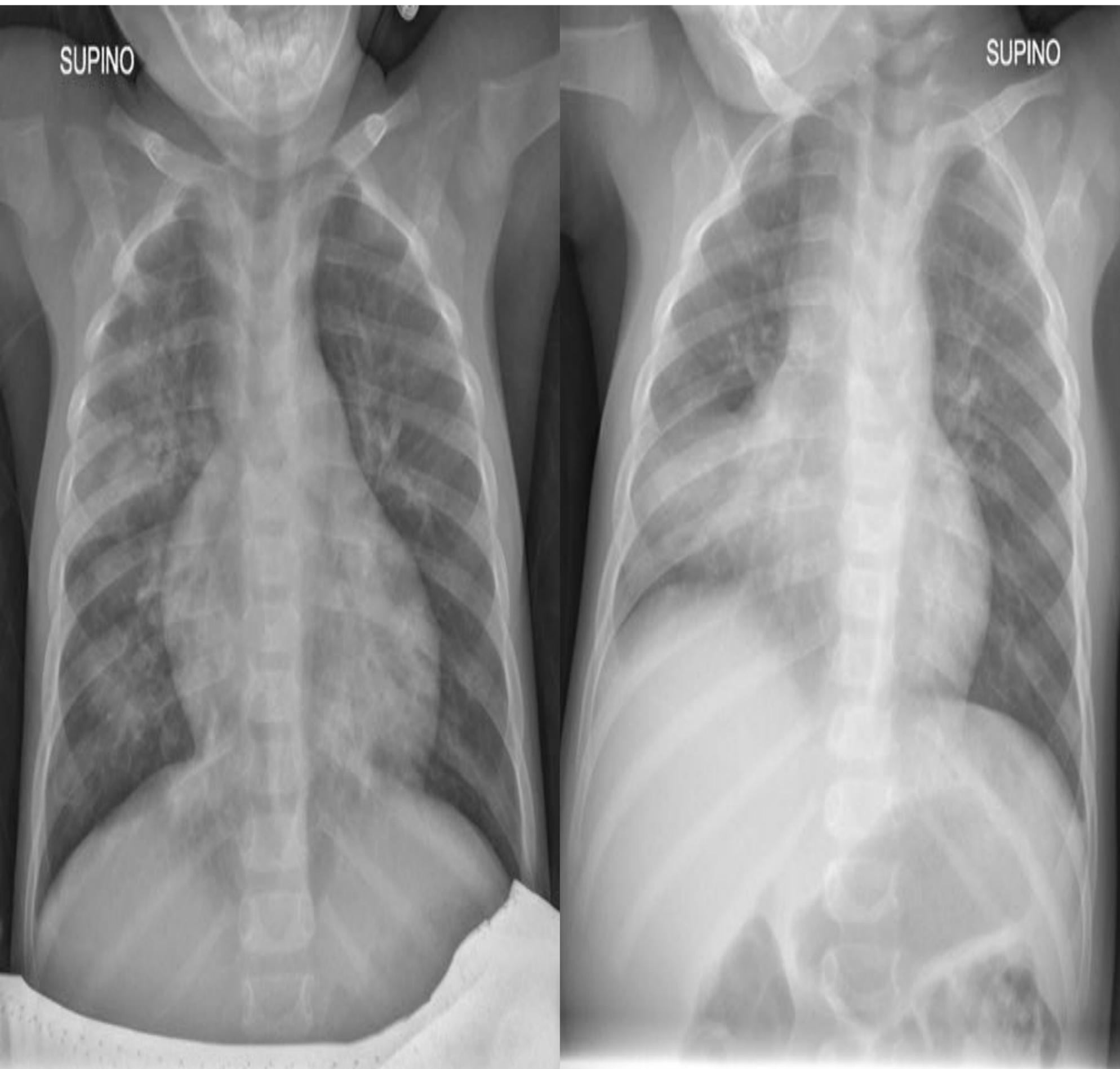


Fig. 2 Radiografía de tórax en decúbito supino de un paciente de 2 años de edad donde se observan consolidaciones parcheadas bilaterales. El paciente vino por dolor en el pecho y dificultad respiratoria. **Fig. 3** También se puede presentar la consolidación de un solo lóbulo, como en este caso del LM. El paciente tenía un diagnóstico previo de Anemia Falciforme. El diagnóstico fue síndrome torácico agudo.



Fig. 4 Corte axial de la TC de tórax que muestra consolidaciones en las bases y derrame pleural bilateral en un paciente de 23 años que presentó dolor torácico y fiebre. El diagnóstico fue síndrome torácico agudo.

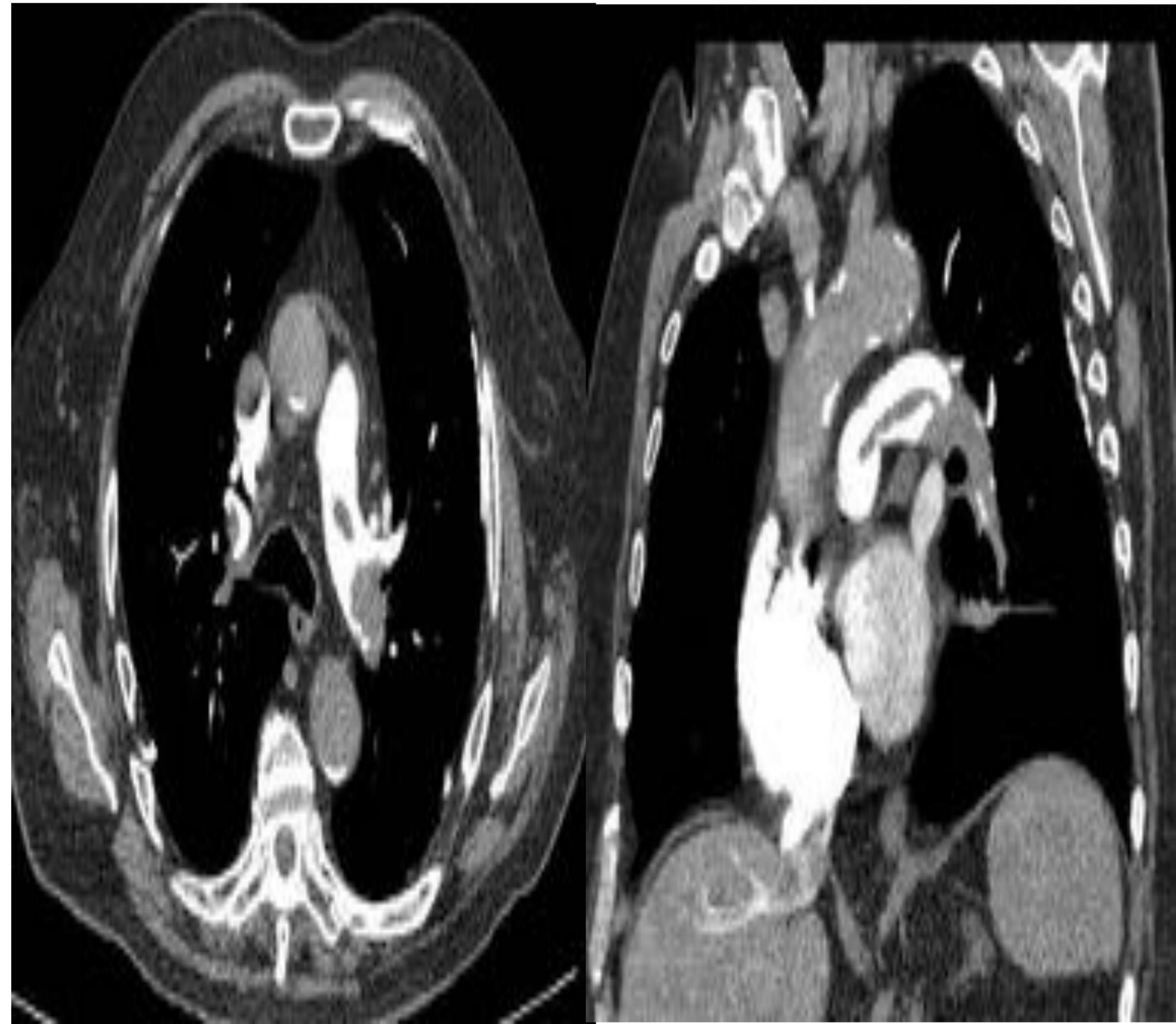


Fig. 5 y Fig. 6 Tromboembolismo pulmonar agudo. La imagen axial y coronal del angiograma de la TC del tórax muestra un defecto en la repleción en las arterias pulmonares principales.



Fig. 7 Imagen axial de la RM que muestra la dilatación de la arteria pulmonar principal derecha como signo de hipertensión pulmonar.



Fig. 8 TC coronal del abdomen que muestra la ausencia del bazo, probablemente secundaria a infartos esplénicos en un paciente de 23 años.



Fig. 9 Tomografía computarizada abdominal que muestra litiasis de la vesícula biliar en un paciente de 16 años diagnosticado de drepanocitosis, que acudió a urgencias por dolor abdominal. Fue el único hallazgo relevante. **Fig. 10** Ultrasonido de litiasis vesicular y barro biliar en otro paciente de 36 años.



Fig. 11 y Fig. 12. En la radiografía de los hombros, se observó esclerosis de ambas cabezas humerales sin disminución de los espacios de la articulación glenohumeral con áreas más radiotransparentes en forma de media luna como signos de necrosis avascular en un paciente de 42 años. .

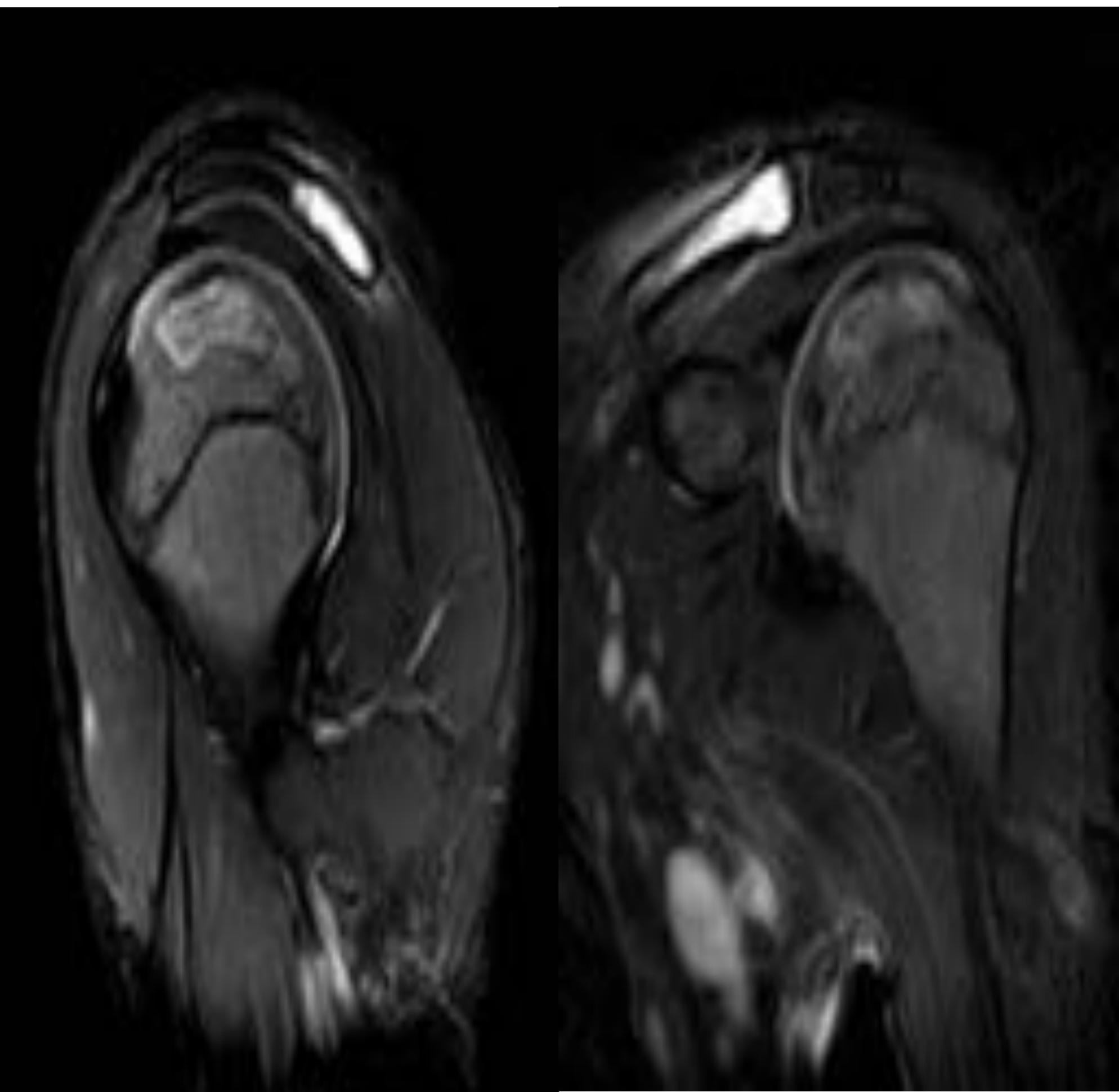


Fig. 13 y Fig. 14. Secuencias sagitales y coronales ponderadas en T2: la afectación de la cabeza humeral izquierda está limitada por una imagen lineal de la morfología geográfica que recorre la epífisis humeral. Hay una afectación de la superficie articular en su parte superior con áreas de colapso y ligero colapso y fragmentación compatible con osteonecrosis en un paciente de 14 años.



Fig. 15 y Fig. 16. Radiografía dorsal y lumbar de la columna que muestra trabeculación gruesa e infartos con aplastamiento de las placas terminales vertebrales, lo que da como resultado vértebras en forma de H, que son características de la ECF.



Fig. 17. Alteración de la morfología e intensidad de señal del fémur, con aumento de partes blandas en su periferia, en relación con osteomielitis en un joven de 35 años. **Fig. 18.** Los cuerpos vertebrales de D8 y D9 - D12 y L1 están afectados, especialmente las placas vertebrales, con una disminución e hiperintensidad del disco intervertebral. No se observó aumento de partes blandas, pero hubo una hiperintensidad de señal lineal en relación con el edema que se extiende anteriormente en el espacio paravertebral, en un paciente de 42 años con antecedentes de espondilodiscitis tuberculosa y ECF.

Conclusión:

- La enfermedad de células falciformes es una enfermedad hemolítica sistémica, con complicaciones multiorgánicas agudas y crónicas, que incluyen síndrome torácico agudo, enfermedad pulmonar crónica, embolia pulmonar, cardiomiopatía, infarto cerebral, atrofia cerebral, infarto esplénico, secuestro esplénico, enfermedad hepática crónica, colelitiasis, aplasia pura eritroide, crisis hemolíticas, dolor óseo, dactilitis, necrosis avascular, osteomielitis, hematopoyesis extramedular, enfermedad renal crónica, priapismo, oclusión aguda de la arteria retiniana e hipoacusia neurosensorial.
- Los hallazgos radiológicos juegan un papel importante en el diagnóstico como en el seguimiento de esta patología.

Referencias:

- Marlow TJ, Brunson CY, Jackson S, Schabel SI. "Tower vertebra": a new observation in sickle cell disease. *Skeletal Radiol.* 1998 Apr;27(4):195-8.
- Wang MX, Pepin EW, Verma N, Mohammed TL. Manifestations of sickle cell disease on thoracic imaging. *Clin Imaging.* 2017 Sep 8;48:1-6.
- Zhang X, Li C, Li Q. Magnetic resonance imaging in pediatric sickle cell anemia. *Exp Ther Med.* 2016 Aug;12(2):555-558.
- Gardner CS, Jaffe TA. Acute gastrointestinal vaso-occlusive ischemia in sickle cell disease: CT imaging features and clinical outcome. *Abdom Radiol (NY).* 2016 Mar;41(3):466-75.
- Madani G, Papadopoulou AM, Holloway B, Robins A, Davis J, Murray D. The radiological manifestations of sickle cell disease. *Clin Radiol.* 2007 Jun;62(6):528-38.
- Osunkwo I. An update on the recent literature on sickle cell bone disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013 Dec;20(6):539-46.
- Ganguly A, Boswell W, Aniq H. Musculoskeletal manifestations of sickle cell anaemia: a pictorial review. *Anemia.* 2011;2011:794283.
- Ayala Vloria AJ, González Torres HJ, David Tarud GJ. Anemia de células falciformes: una revisión. *Revista Salud Uninorte.* 2016 Sep; 32(3), 513-527.
- Strouse J. Sickle cell disease. *Handb Clin Neurol.* 2016;138:311-24.