

Conferencia

Crecimiento y desarrollo en la drepanocitosis

Dr. Pedro González Fernández¹

RESUMEN

La drepanocitosis (D) es un grupo de anemias hemolíticas congénitas que incluye: la anemia drepanocítica (SS): 60 % la hemoglobinopatía (SC): 30 % y la S/β talasemia: 10 %. Son las anemias hemolíticas más frecuentes en el mundo. En Cuba, la incidencia del estado de portador es de 13,2 en negros, 4,1 en mestizos y 0,6 en blancos. En la población general alcanza el 3,08. La afectación del crecimiento y desarrollo en estos pacientes ha sido un tópico muy debatido, y se consideran como posibles causas relacionadas con esta alteración las disfunciones hormonales, las deficiencias nutricionales, los factores socioeconómicos y los trastornos del sistema osteoarticular. Se realiza una revisión sobre estos aspectos en la literatura nacional y extranjera. Se concluye que la deficiencia en el crecimiento parece estar relacionada con la hipoxia tisular causada por la anemia severa, los efectos agudos y crónicos de la vasoclusión, la disfunción endocrina asociada con la anemia, el bajo ingreso dietético, los requerimientos energéticos elevados y el bajo estado socioeconómico.

Palabras clave: Drepanocitosis, hemoglobinopatía SC, anemia drepanocítica, crecimiento, desarrollo.

La drepanocitosis (D) es un grupo de anemias hemolíticas congénitas que incluye la anemia drepanocítica (SS): 60 % la hemoglobinopatía (SC): 30 % y la S/β talasemia: 10 %. Son las anemias hemolíticas más frecuentes en el mundo. El gen mutante responsable alcanza una elevada prevalencia en ciertas áreas geográficas y grupos étnicos: en África Ecuatorial 40,0, en USA 8,0 y en Grecia y Tribus Vedas 20 %.

En Cuba, la incidencia del estado de portador es 13,2 en negros, 4,1 en mestizos y 0,6 en blancos. En la población general alcanza 3,08. Se calcula que antes del diagnóstico prenatal, cada año nacían 100 niños con D.

Durante varias décadas se ha planteado que los pacientes con D sufren de retraso del crecimiento y desarrollo. Sin embargo, en años más recientes este aspecto ha sido debatido por otros investigadores.

A pesar de que los estudios realizados en los últimos 15 años han sido diseñados sobre herramientas estadísticas mucho más confiables que las anteriores y de que las muestras de pacientes estudiados no se han limitado a los países africanos y algunos caribeños, sino que se han sumado poblaciones de países de Sudamérica, el Caribe, Norteamérica y Europa, las consideraciones sobre la existencia de estas alteraciones del crecimiento y desarrollo y sus posibles causas continúan aún en debate.

Hay un tópico que ha sido apenas estudiado y que pensamos pueda influir en los resultados obtenidos, y es acerca de la posibilidad de que existan diferencias genéticas

entre la población negra africana que no emigró y la que emigró como esclava hacia América, diferencias que pueden haber surgido al tener que sufrir un proceso de selección ocasionado por las condiciones de maltrato, hacinamiento, malnutrición, intemperie y otras adversidades sufridas en su traslado hacia América y durante la propia esclavitud. De manera que los sobrevivientes de ese proceso constituyan antropológicamente un grupo no similar al de los países africanos. Este punto es solamente una reflexión nuestra que podría ser considerada por especialistas en esta materia. En esta exposición haremos un recuento de los aspectos más relevantes relacionados con el crecimiento y desarrollo en los pacientes con D.

Los primeros trabajos publicados sobre crecimiento y desarrollo fueron realizados fundamentalmente en países africanos subdesarrollados y mostraron una deficiencia en el crecimiento y desarrollo de estos pacientes.¹⁻³

El crecimiento y desarrollo de los pacientes que sufren enfermedades crónicas es un parámetro de suma importancia que expresa, de manera indirecta, la calidad de la atención médica entre otros aspectos, y la D no ha sido una excepción. El hecho de que los factores socioeconómicos estén implicados en los resultados de los grupos de pacientes estudiados complica más aún el análisis de estos datos. En los últimos años estos trabajos no se han limitado sólo a África, sino que han abarcado el área geográfica del Caribe, Suramérica, Norteamérica y Europa.

Veamos algunos de los últimos trabajos realizados en estas diferentes áreas geográficas para tener una idea más completa al respecto:

*Silva y Viana*⁴ en un estudio realizado en 100 niños menores de 8 años (73 SS y 27 SC) encontraron deficiencia en el peso corporal mayor en los sujetos del sexo masculino que en el femenino, y deficiencia en el crecimiento en ambos sexos, lo que puede demostrarse aún en un corto período de observación. Estos autores señalan que hay pocos estudios prospectivos disponibles y que aunque las bases patofisiológicas de estas alteraciones del crecimiento y desarrollo no están claramente comprendidas sugieren que el rápido recambio de los glóbulos rojos pudiera explicarlo parcialmente.

*Oredugba y Savage*⁵ en 122 pacientes nigerianos con edades entre 1 y 18 años no encontraron diferencias significativas en el peso y la talla, salvo a los 18 años, en que el peso corporal era menor que en los controles.

En Brasil, *Cipolotti*⁶ estudió 76 niños y adolescentes, y observó que aunque los niños SS tenían un peso normal al nacer, posteriormente presentaron retraso de la talla y el peso corporal. Señaló también que el grupo estudiado presentó pubertad retrasada y, como consecuencia de esto, el estirón de crecimiento ocurría después de lo normal y posiblemente con una magnitud menor que la esperada.

*Serjeant*⁷ en un estudio realizado en Jamaica encontró la edad de la menarquia retrasada en 0,5 años en las pacientes SC y en 2,4 años en las SS, y señaló que el peso corporal fue el determinante principal de la edad de la menarquia en su grupo de estudio. De manera similar, *Pemba-Loufoua*⁸ en un estudio realizado con 72 pacientes congolese con edades entre¹⁰⁻¹⁸ años, encontraron también retraso en la aparición de la menarquia así como un retraso de 2 años en la aparición de los caracteres sexuales secundarios

comparados con los sujetos control. A los 16 años de edad, solamente el 1 % de las pacientes tenían desarrollo mamario en estadio 5 de Tanner.

*Patey*⁹ estudió el peso, la talla y el índice de masa corporal en un grupo de niños entre 2 y 9 años de edad con anemia drepanocítica nacidos en el Reino Unido y atendidos en clínicas de ese país, y los comparó con niños controles caucásicos y afrocaribeños pertenecientes a escuelas de la localidad; encontró diferencias significativas, por lo que afirma la importancia de realizar estas comparaciones con grupos étnicamente similares, lo que ha sido sugerido por otros autores.¹⁰

Es conocido que la hidroxiurea es efectiva para el tratamiento de los adultos con anemia drepanocítica, pero que podría afectar adversamente el crecimiento en los niños; sin embargo, *Wang*¹¹ en un ensayo fase I-II en 68 niños y adolescentes entre 5 y 16 años de edad durante 1 año, concluyó que en los niños escolares este tratamiento no tenía efectos adversos sobre el peso, la talla ni el desarrollo puberal.

En nuestro país se han realizado algunos estudios de crecimiento y desarrollo en pacientes con D pertenecientes al Instituto de Hematología. *González*¹² estudió durante un año a 110 niños (60 masculinos y 50 femeninos) que incluían pacientes SS, SC y 17 Sβ talasémicos entre 0,4-17 años de edad, y no encontró diferencias significativas en la edad gestacional, ni peso al nacer que pudieran influir negativamente en el crecimiento y desarrollo; ni tampoco encontró diferencias en el peso, la talla y la maduración ósea.

En otro estudio retrospectivo realizado en 93 mujeres y 68 hombres con edades entre 15 y 58 años con D atendidos en la misma institución se analizaron algunas variables del desarrollo sexual y se encontró que la edad promedio de la menarquia en las mujeres SS (14,2 años) fue significativamente mayor que el percentil 50 del grupo racial eurupoide-negroide de los patrones nacionales, mientras que en las SC (12,9 años) fue similar a esos patrones. En cuanto a la descendencia de estas mujeres se observó que más de la mitad de las SC tuvieron al menos un embarazo y parto viable, mientras que en las mujeres SS esto solamente ocurrió en un tercio de ellas (fig.), es decir, la descendencia en las mujeres SC fue mucho mayor que las SS. Se encontró además que la edad promedio de aparición del vello pubiano en hombres SS fue mayor que la media nacional, mientras que en los SC fue similar a esos valores¹³ (tabla 1).

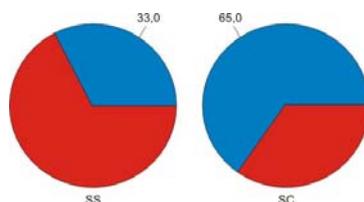


FIG. Descendencia en mujeres.

Tabla 1. Edad promedio de aparición del vello pubiano en hombres

| Hemoglobinopatía | ξ edad (años) | DE |
|------------------|---------------|-----|
| SS | 14,2 | 1,4 |
| SC | 13,2 | 1,5 |

Por último, en un tercer estudio sobre la velocidad de crecimiento en pacientes prepuberales con D, atendidos en el mismo instituto, se mostró que los pacientes SS presentaron una disminución de la velocidad de crecimiento anual entre los 2-4 años de edad sin diferencias entre sexos. En cambio, velocidad de crecimiento anual entre los 4-9 años de edad fue similar para los pacientes SS y SC (Delgado Couzeiro C. Crecimiento prepupal en las hemoglobinopatías S. Tesis de Grado. Hospital Pediátrico Docente Cerro. La Habana. Cuba. 1993). Se han postulado diferentes hipótesis que tratan de explicar la causa de estas diferencias sobre el crecimiento y desarrollo (tabla 2).

Tabla 2. Velocidad de crecimiento anual (cm/año) por sexo y grupo de edad

| Grupos de edad (años) | Masculinos | | | Femeninos | | |
|-----------------------|------------|------|------|-----------|-------|------|
| | n | ξ | EE | n | ξ | EE |
| 1-2 | 9 | 10,7 | 0,79 | 9 | 12 | 1,6 |
| 2-4 | 12 | 6,5* | 0,45 | 12 | 6,2** | 0,95 |
| 4-9 | 17 | 4,8 | 0,39 | 17 | 6,2 | 0,69 |

* P < 0,01.

** P < 0,5.

Posibles causas relacionadas con las alteraciones en el crecimiento y el desarrollo:

- Disfunciones hormonales.
- Deficiencias nutricionales.
- Factores socioeconómicos.
- Trastornos del sistema osteoarticular.
- Multifactoriales.

Disfunciones hormonales

En un estudio realizado en Brasil en 41 niños con D y diferentes tipos de haplotipos, se encontraron concentraciones séricas disminuidas del factor de crecimiento parecido a la insulina 1 (IGF-1) y su proteína transportadora (IGFBP 3) en los pacientes con haplotipo CAR/CAR, lo que sugiere que esta disminución es secundaria a la severidad de la enfermedad¹⁴ Por otra parte, *Abbiyesuku* y *Osoimehim*¹⁵ encontraron en pacientes con edad de 17,5 años con menarquia retrasada, disfunción del eje hipotálamo-hipofisario expresado por alteración en las determinaciones de FSH, LH, TSH y prolactina. Estudios recientes sugieren que las anomalías del eje GH, IGF-1 y IGFBP 3 pueden estar relacionadas con estas alteraciones del crecimiento.¹⁶

Deficiencias nutricionales

Se ha planteado que los pacientes con D presentan un elevado gasto energético basal con un recambio proteico elevado.¹⁷⁻¹⁹

*Barden*¹⁷ al estudiar 36 afroamericanos entre 5 y 18 años con D encontró deterioro del crecimiento, pubertad retrasada y pobre estado nutricional, lo que fue mayor en los sujetos SS, y señaló que las necesidades nutricionales de los niños afroamericanos con D no han sido aún determinadas.

Muller,²⁰ en una excelente revisión acerca de los estudios realizados con respecto a los aspectos metodológicos de evaluación de gasto energético en niños y adolescentes, encontró una gran variedad de métodos para evaluar los diferentes componentes de gasto de energía. Estos métodos procedían de grupos representativos de niños y adolescentes sanos. Sin embargo, en los niños con afecciones crónicas como la D y la fibrosis quística, el hipermetabolismo que frecuentemente se observa pudiera contribuir al catabolismo celular. En este caso el bloqueo beta parece ser una forma de incrementar la “economía metabólica” y así reducir el catabolismo celular, por lo que sugiere estudios futuros con el uso combinado de los diferentes métodos para evaluar los diferentes componentes del gasto de energía en niños y adolescentes con enfermedades agudas o crónicas y determinar algoritmos específicos para la evaluación del gasto de energía, ya que estos no están disponibles.

*Williams*²¹ realizó un estudio acerca de los efectos de la administración de glutamina oral sobre el gasto energético en reposo y el estado nutricional en 27 niños y adolescentes con D. En 24 semanas de administración de glutamina logró mejorar el estado nutricional y disminuir el gasto energético en reposo, por lo que sugiere que puede mejorar el crecimiento en estos enfermos.

*Malinauskas*²² observó que los lactantes y niños con D presentan un mayor riesgo nutricional durante una enfermedad aguda, de acuerdo con las mediciones de pliegues de grasa y la inadecuada ingesta de energía y macronutrientes, ya que la ingesta calórica puede estar por debajo de lo normal durante algunos días circundantes a los de admisión en el hospital, por lo que se debe crear un plan de alimentación especial para estas eventualidades.

Se ha señalado que las deficiencias de oligoelementos están relacionadas con las afectaciones de crecimiento y desarrollo. Autores como *Zemel*²³ plantean que el pobre crecimiento y el retraso puberal en los niños con D pudiera ser por deficiencia de zinc. Ellos observaron un incremento significativo de la talla y el peso cuando estos pacientes recibieron un suplemento de zinc en la dieta, por lo que lo recomiendan en estos pacientes .

Por otra parte, *Schall*²⁴ encontró en niños con D niveles séricos subóptimos de vitamina A relacionados significativamente con un incremento en las hospitalizaciones, así como pobre crecimiento y estado hematológico.

En otro estudio, *Buison*²⁵ halló que los niveles bajos de vitamina D fue mucho mayor en los niños negros con D, con una relación significativa con la estación del año (primavera) y la ingestión disminuida de esta vitamina. Otros oligoelementos han sido señalados, como el ácido fólico, Fe, Mg, y vitaminas C y E.²⁶ Otros trabajos han sugerido, contradictoriamente, que los factores nutricionales no explican por sí solos el retraso del crecimiento en estos pacientes.²⁷

Trastornos del sistema osteoarticular

Se ha sugerido que la masa ósea disminuida encontrada en los pacientes con D está relacionada con los efectos adversos sobre el crecimiento y desarrollo y que esta alteración de la masa ósea podría estar relacionada con la persistencia de una actividad metabólica del sistema eritropoyético en la médula ósea.^{28,29}

Investigadores como *Johanson*³⁰ han señalado que la hipoxia o trauma local de la placa de crecimiento, así como la compresión de los cuerpos vertebrales osteoporóticos, implicaría una disminución del crecimiento de los huesos largos y acortamiento relativo del tronco en relación con las extremidades.

Por último, *Collett-Solberg*³¹ relata una anécdota en un paciente masculino de 15 años de edad con anemia drepanocítica, quien sufrió un evento cercano a la muerte (convulsiones e hipoxia prolongada) y presentó posteriormente una significativa baja talla. Los estudios realizados mostraron una deficiencia de GH, niveles bajos de IGF-1 y de la IGFBP 3. El paciente recibió tratamiento con GH y se observó una respuesta pobre en ganancia de talla, aunque hubo una respuesta normal del crecimiento de los brazos, así como un cierre bilateral de las epífisis de la tibia y el fémur. Ellos sugieren que el fallo del crecimiento no se debe solo a factores nutricionales u hormonales, sino probablemente a un crecimiento anormal de la placa de crecimiento como resultado de eventos anóxicos locales propios de la D.

Factores socioeconómicos

Estos son los factores que están más estrechamente vinculados con el crecimiento y el desarrollo. Los resultados de los diversos investigadores están permeados por las condiciones de este tipo que rodean al grupo estudiado. Es de esperar que los pacientes con mayor número de ingresos, con malas condiciones higiénico-sanitarias, sean los más afectados.

*Mpemba-Loufoua & Nzingoula*³² encontraron que los pacientes más afectados en la maduración sexual fueron los que presentaron mayor número de hospitalización y transfusiones.

*Wethers*³³ plantea que los programas de detección precoz, la profilaxis con vacunas contra el *hemophilus* y el *neumococo*, entre otras, han contribuido en los últimos 25 años a mejorar la morbimortalidad.

A pesar de que el índice de recién nacidos pretérminos y de retraso del crecimiento intrauterino es relativamente alto en las madres con anemia drepanocítica, con el uso de programas de atención a estas embarazadas así como el diagnóstico prenatal de esta afección, estos índices pueden reducirse hasta la normalidad.³⁴

Aspectos psicológicos

Se ha sugerido que los aspectos psicológicos son otro mecanismo relacionado con estas afectaciones en los pacientes con D. Sin embargo, *Cepeda*,³⁵ en un estudio realizado en Alabama, Estados Unidos, en 30 pacientes entre 8 y 19 años de edad con D y controles similares en género, raza y estado socioeconómico, encontró que a pesar de que el grupo estudiado presentó retraso en la talla, peso y desarrollo sexual, no hubo diferencias significativas en la autoestima e imagen corporal entre estos y el grupo control.

Se concluye que la hipoxia tisular causada por severa anemia, los efectos agudos y crónicos de la vasoclusión, la disfunción endocrina, el bajo ingreso dietético, los requerimientos energéticos elevados y el bajo estado socioeconómico, parecen estar relacionados con los efectos adversos sobre el crecimiento y el desarrollo en los pacientes con D.

Agradecimientos

A la Doctora en Ciencias Eva Svarch, Investigadora Titular del Instituto de Hematología e Inmunología, por sus valiosos aportes al tema tratado y la revisión del manuscrito. Al Profesor y Doctor en Ciencias Antonio Martínez, Investigador Titular de la Universidad de La Habana y Presidente de la Sociedad Cubana de Antropología, por sus aportes antropológicos a esta conferencia.

SUMMARY

Growth and development in drepanocytosis

Drepanocytosis is a group of congenital hemolytic anemias that includes drepanocytic anemia (SS): 60.0, hemoglobinopathy (SC): 30.0 and S/β thalassemia: 10.0. These are the most frequent hemolytic anemias in the world. In Cuba, the incidence of the carrier state is of 13.2 % in black, 4.1 in mestizoes and 0.6 in white individuals. It reaches 3.08 % of the general population. The affectation of growth and development in these patients has been a very discussed topic and the hormonal dysfunctions, the nutritional deficiencies, the socioeconomic factors and the disorders of the osteoarticular system are considered as possible causes related to this alteration. A review of these aspects is made in national and foreign literature. It is concluded that growth deficiency may be related to tissue hypoxia caused by severe anemia, the acute and chronic effects of vasoocclusion, the endocrine dysfunction associated with anemia, a poor diet, the elevated energy requirements, and the low socioeconomic status.

Key words: Drepanocytosis, hemoglobinopathy SC, drepanocytic anemia, growth, development.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hook W, Cooper GR. The clinical manifestation of sickle cell hemoglobin C disease and sickle cell disease. *South Med J.* 1958;51:610-26.
2. Serjeant GR, Asheroft MT, Serjeant BE, Milner PF. The clinical features of sickle cell β thalassaemia in Jamaica. *Br J Haematol.* 1973;24:19-30.
3. Olambiwonhu NO, Penny R, Frasier SD. Sexual maturation in subjects with sickle cell anemia: studies of serum gonadotropin concentration, height, weight and skeletal age. *J Paediatr.* 1975;87:459-64.
4. Silva CM, Viana MB. Growth deficits in children with sickle cell disease. *Arch Med Res.* 2002;33:308-12.
5. Oredugba FA, Savage KO. Anthropometric finding in Nigerian children with sickle cell disease. *Pediatr Dent.* 2002;24:321-5.
6. Cipolotti R, Caskey MF, Franco RP, Mello EV, Dal Fabbro AL, Gurgel RQ. Childhood and adolescent growth of patients with sickle cell disease in Aracaju, Sergipe, north-east Brazil. *Ann Trop Paediatr.* 2000;20:109-13.

7. Serjeant GR, Singhal A, Hambleton IR. Sick cell disease and age at menarche in Jamaican girls: observations from a cohort study. *Arch Dis Child*. 2001;85:375-8.
8. M'Pemba-Loufoua AB, Nzingoula S, Moubouh-Akouala F, Oba A. Pubertal development in girls with homozygote sickle cell disease. *Apropos of 72 cases. Bull Soc Pathol Exot*. 2001;94:326-9.
9. Patey RA, Sylvester KP, Rafferty GF, Dick M, Greenough A. The importance of using ethnically appropriate reference ranges for growth assessment in sickle cell disease. *Arch Dis Child*. 2002;87:352-3.
10. Thomas PW, Singhal A, Hemmings-Kelly M, Serjeant GR. Height and weight reference curves for homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child*. 2000;82:204-8.
11. Wang WC, Helms RW, Lynn HS, Redding-Lallinger R, Gee BE, Ohene-Frempong K. Effect of hydroxyurea on growth in children with sickle cell anemia: results of the Hug-Kids study. *J Pediatr*. 2002;140:225-9.
12. González P, Svarch E, Garriga E. Crecimiento y desarrollo en las hemoglobinopatías S. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 1992;8:14-22.
13. González P, Espinosa E, Svarch E, Garriga E. Descripción de algunas variables del desarrollo sexual en pacientes con hemoglobinopatía S. En: Congreso Nacional. III Jornada Latinoamericana de Trabajos Cooperativos en Hematología, Inmunología y Hemoterapia. II Reunión Ibero-Latinoamericana de Hematología. XI Congreso Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis. Libro Resumen. La Habana. 1989.
14. Luporini SM, Bendit I, Manhani R, Bracco OL, Manzella L, Giannella-Neto D. Growth hormone and insulin-like growth factor I axis and growth of children with different sickle cell anemia haplotypes. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001;23:357-63.
15. Abbiyesuku FM, Osotimehin BO. Pituitary gland assessment in sickle cell anaemia patients with delayed menarche. *Afr J Med Med Sci*. 1999;28:65-9.
16. Nunlee-Bland G, Rana SR, Houston-Yu PE, Odonkor W. Growth hormone deficiency in patients with sickle cell disease and growth failure. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17:60-16.
17. Barden EM, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Stallings VA, Zemel BS. Body composition in children with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:218-25.
18. Singhal A, Davies P, Wierenga KJJ, Thomas P, Serjeant G. Is there an energy deficiency in homozygous sickle cell disease? *Am J Clin Nutr*. 1997;66:386-98.
19. Borel MJ, Buchowski MS, Turner EA, Peeler BB, Goldstein RE, Flakoll PJ. Alterations in basal nutrient metabolism increase resting energy expenditure in sickle cell disease. *Am J Physiol*. 1998;274:E357-E364.
20. Muller MJ, Bosy-Westphal A. Assessment of energy expenditure in children and adolescents. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003;6:519-30.
21. Williams R, Olivi S, Li CS, Storm M, Cremer L, MacKert et al. Oral glutamine supplementation decreases resting energy expenditure in children and adolescents with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26:619-25.
22. Malinauskas BM, Gropper SS, Kawchak DA, Zemel BS, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Impact of acute illness on nutritional status of infants and young children with sickle cell disease. *J Am Diet Assoc*. 2000;100:330-4.

23. Zemel BS, Kawchak DA, Fung EB, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Effect of zinc supplementation on growth and body composition in children with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:300-7.
24. Schall JI, Zemel BS, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Vitamin A status, hospitalizations, and other outcomes in young children with sickle cell disease. *J Pediatr.* 2004;145:99-106.
25. Buisson AM, Kawchak DA, Schall J, Ohene-Frempong K, Stallings VA, Zemel BS. Low vitamin D status in children with sickle cell disease. *J Pediatr.* 2004;145:622-7.
26. Reed JD, Redding-Lallinger R, Orringer EP. Nutrition and sickle cell disease. *Am J Hematol.* 1987;24:441-55.
27. Finan AC, Elmer MA, Sasanow SR, McKinney S, Russell MO, Gill FM. Nutritional factors and growth in children with SC disease. *Am J Dis Child.* 1988;142:237-40.
28. Vander Jagt DJ, Bonnett C, Okolo SN, Glew RH. Assessment of the bone status of Nigerian children and adolescents with sickle cell disease using calcaneal ultrasound and serum markers of bone metabolism. *Calcif Tissue Int.* 2002;71:133-40.
29. Nelson DA, Rizvi S, Bhattacharyya T, Ortega J, Lachant N, Swerdlew P. Trabecular and integral bone density in adults with sickle cell disease. *J Clin Densitom.* 2003;6:125-9.
30. Johanson NA. Musculoskeletal problems in hemoglobinopathy. *Ort Hosp Clin North Amer.* 1990;21:191-8.
31. Collett-Solberg PF, Ware RE, O'Hara SM. Asymmetrical closure of epiphyses in a patient with sickle cell anemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15:1207-12.
32. Mpemba Loufoua AB, Nzingoula S. Anemia and growth in Congolese adolescents with homozygous sickle cell anemia at Central University Hospital of Brazzaville. *Bull Soc Pathol Exot.* 2003;96:101-3.
33. Wheters DL. Sickle cell disease in childhood. Part 1. Laboratory Diagnosis, pathophysiology and health in maintenance. *Am Fam Physician.* 2000;62:1013-20, 1027-8.
34. De Montalembert M: Sickle cell disease in the neonatal period. *Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004; 33 (Suppl 1):S12-S14.
35. Cepeda ML, Allen FH, Cepeda NJ, Yang YM. Physical growth, sexual maturation, body image and sickle cell disease. En: Finan AC, Elmer MA, Sasanow SR, McKinney S, Russell MO, Gill FM. Nutritional factors and growth in children with SC disease. *Am J Dis Child* 1988;142:237:40.

Recibido: 20 de abril de 2005. Aprobado: 5 de octubre de 2005.

Dr. *Pedro González Fernández*. Hospital Pediátrico Docente "William Soler". Ciudad de La Habana, Cuba. Email: gonzalez@infomed.sld.cu

*Trabajo presentado en el I Taller Nacional de Trastornos del Crecimiento. Centro Internacional de Prensa, 9-10 de diciembre de 2004, Ciudad de La Habana, Cuba.

¹Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar.