
Comunicações Curtas e Casos Clínicos

No Rasto da Drepanocitose

Ana Rita Azevedo¹; Susana Pina¹; Filipe Silva¹; Samuel Alves¹; Graça Pires²; Filomena Silva²; Susana Teixeira²

¹Interno do Internato Complementar de Oftalmologia

²Assistente Hospitalar

Serviço de Oftalmologia do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca EPE

Ana Rita Azevedo

R. Ramalho Ortigão, nº 17 r/c direito, 2620-117 Póvoa de Santo Adrião

E-mail: anaritaazevedo.oft@gmail.com

Apresentado no 53º congresso da SPO em Dezembro 2010

Os autores declaram que o artigo apresentado nunca foi publicado e cedem os direitos de autor à SPO.

RESUMO

Introdução: A Drepanocitose é uma doença autossómica recessiva causada por uma mutação pontual na cadeia da beta-globina da hemoglobina, a qual favorece a falciformização dos eritrócitos em condições fisiológicas adversas. Está associada a fenómenos de oclusão capilar que também afectam a retina, podendo levar à perda de visão. Com este trabalho pretendeu-se caracterizar as alterações fundoscópicas em doentes com drepanocitose referenciados à consulta de Oftalmologia do nosso hospital.

Material e Métodos: Seleccionaram-se doentes com idade superior a 9 anos e diagnóstico de Drepanocitose observados entre Dezembro de 2009 e Julho de 2010. A avaliação foi feita com recurso à biomicroscopia e observação do fundo ocular. Quando se justificou, foi realizada angiografia fluoresceínica e tratamento com LASER.

Resultados: Foram observados em consulta 7 doentes (em idade pediátrica) com Hb SS, dois adultos com Hb S-βTalassemia e um com Hb SC (13 anos). Dois doentes com genótipo SS e os doentes com S-β talassemia apresentaram alterações compatíveis com retinopatia da Drepanocitose, nomeadamente tortuosidade venosa, exclusão capilar periférica e neovascularização.

Conclusão: A retinopatia da drepanocitose foi mais frequente nos casos de heterozigotia Hb S-Talassémia do que nos casos de drepanocitose SS, o que era esperado. As lesões encontradas são essencialmente na retina periférica e, na maioria, assintomáticas. Este facto cria a necessidade de reforçar ao doente a importância da aderência ao rastreio.

Palavras-chave

Drepanocitose, Hemoglobina S, β-Talassémia, Retinopatia da Drepanocitose.

ABSTRACT

Introduction: Sickle cell anemia is an autosomal recessive disease caused by a mutation in the beta globin gene. This causes the erythrocyte membrane to deform in the presence of adverse physiologic conditions. The disease is characterized by capillary occlusions that also affect the retina and may cause loss of vision. The purpose of this work is to characterize the fundoscopic lesions of

patients with sickle cell anemia that were seen in the Ophthalmology department of the authors' hospital. Material and Methods: All the patients older than 9 years old with sickle cell anemia that were referred to the Ophthalmology department for evaluation between December 2009 and July 2010 were included. The examination included biomicroscopy and fundoscopic evaluation. Fluorescein angiography was performed if significant lesions were detected and LASER treatment was done if needed. Results: There were 7 paediatric patients homozygous to sickle cell anemia, 2 adult patients heterozygous to hemoglobin S and β -thalassemia and one patient heterozygous to hemoglobin S and C (13 years old). Two patients with SS genotype and the two adult patients with S- β thalassemia presented alterations compatible with sickle cell retinopathy, such as venous tortuosity, capillary exclusion and neovascularization. Conclusion: Sickle cell retinopathy was more frequent in S-Thalassemia heterozygotes than in SS cases, as expected. Lesions were observed more frequently in the peripheral retina, therefore usually being asymptomatic. This fact raises the necessity of stressing the importance of screening compliance to the patient.

Key-words

Sickle cell anemia, Haemoglobin S, β -Thalassemia, sickle cell retinopathy.

INTRODUÇÃO

A molécula da Hemoglobina (Hb) consiste num tetrâmero de cadeias polipeptídicas (globinas), cada uma das quais envolvendo um grupo heme que é capaz de fixar uma molécula de oxigénio. A hemoglobina principal do adulto é a HbA. É composta por duas cadeias de α globina e duas de β globina ($\alpha_2\beta_2$). A drepanocitose ou anemia das células falciformes é a hemoglobinopatia estrutural mais frequente (o estado de homozigotia afecta 0,4% da população afro-americana)^{1,2}. Uma mutação pontual na cadeia da β -globina leva à substituição do aminoácido ácido glutâmico na posição 6 por valina. Daqui resulta uma molécula de hemoglobina com propriedades diferentes: HbS ($\alpha_2\beta_2^{6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}}$)¹. A substituição na mesma posição do ácido glutâmico por lisina origina outra variante anómala: HbC². Os síndromes talassémicos, por sua vez, afectam quase 200 milhões de pessoas em todo o mundo, com uma incidência maior na população com origem africana e proveniente da bacia mediterrânica ou do sudeste asiático¹. Têm origem em mutações que diminuem a produção ou tradução do mRNA da globina, levando a uma síntese deficiente dessas cadeias: α -talassémia (menor produção de α -globina) ou β -talassémia (deficiente produção de β -globina)¹.

De entre os estados de heterozigotia, o mais frequente é o de HbSC (um gene com a mutação da HbS e um com a da HbC), seguido pela anemia mediterrânica que resulta da presença de um gene com mutação para a HbS e outro com a mutação responsável pela β -talassémia².

A mutação responsável pela Drepanocitose origina uma hemoglobina que polimeriza em condições fisiológicas adversas e que torna a membrana do eritrócito menos deformável, adquirindo este uma forma em foice característica. A sua falciformização diminui a capacidade para atravessar pequenos capilares e aumenta a aderência anormal ao endotélio vascular, o que favorece a oclusão de capilares e vénulas periféricas causando isquémia tecidual¹.

O estado de homozigotia está associado com as complicações sistémicas mais graves. Pelo contrário, os heterozigóticos compostos (HbSC e HbS-talassémia) têm menor risco de complicações sistémicas, mas maior probabilidade de manifestações oculares potencialmente graves². O traço falciforme, livre de complicações sistémicas em condições fisiológicas favoráveis, também foi associado a retinopatia quer na ausência quer na presença de doença sistémica concomitante (hipertensão arterial, diabetes mellitus, sífilis, tuberculose, sarcoidose, artrite reumatóide) ou traumatismo^{2,3}.

Alterações oftalmológicas da drepanocitose incluem: *conjunctival sickling sign*, caracterizado por segmentação dos pequenos vasos conjuntivais; *disc sign*, pigmentação vermelho escuro no disco óptico; atrofia focal da íris, associada ou não a neovasos da mesma, os quais podem levar a glaucoma secundário; alterações na vascularização retiniana². A retinopatia pode classificar-se em proliferativa e não proliferativa. A última compreende, entre outras, as seguintes alterações: tortuosidade venosa periférica, estrias angioides, hemorragias em salmão (hemorragias intra-retinianas

periféricas secundárias a oclusão arteriolar, inicialmente avermelhadas adquirem cor de salmão) e lesões tipo *black sunburst* (hiperplasia do epitélio pigmentado da retina que tem origem nas hemorragias em salmão ou oclusão vascular coroideia localizada). A retinopatia proliferativa divide-se classicamente em 5 estádios. O estádio 1 caracteriza-se por oclusão arteriolar periférica com uma coloração castanha acinzentada. No estádio 2 formam-se anastomoses arteriovenosas periféricas e no estádio 3 desenvolve-se nessas áreas proliferação fibrovascular (*sea fan*). O estádio 4 é caracterizado por hemorragia de vítreo, que tem origem frequentemente nos *sea fans*, como resultado do seu crescimento para o vítreo ou de tracção por traumatismo, sinerese vítrea ou bandas vítreas por hemorragias prévias. A mesma tracção pode despoletar rasgaduras de retina que conduzem ao 5º estádio: o descolamento de retina². Outras alterações que também estão descritas, embora menos frequentes, são oclusão da artéria central da retina (descrita com maior prevalência em HbSS que em HbSC)^{4,5}, oclusão de ramo da artéria central da retina, maculopatia falciforme, membrana epiretiniana, neuropatia óptica isquémica, enfartes corioretinianos^{2,6} e enfarte macular⁷. Roy *et al*, descreveu maior incidência de alteração da visão cromática no eixo do azul-amarelo e de defeitos mistos em doentes com drepanocitose SS e acuidade visual 20/20 sem alteração macular aparente do que em controlos.

O objectivo deste trabalho é descrever as alterações fundoscópicas encontradas em doentes com diagnóstico de drepanocitose SS, SC e S-Talassémia referenciados à consulta de Oftalmologia do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca EPE.

MATERIAL E MÉTODOS

Seleccionaram-se doentes com idade superior a 9 anos e diagnóstico de Drepanocitose, enviados por outras especialidades hospitalares para rastreio de envolvimento ocular e pelo serviço de urgência de Oftalmologia, entre Dezembro de 2009 e Julho de 2010. A avaliação incluiu a

determinação da melhor acuidade visual (AV) corrigida, a observação à lâmpada de fenda do segmento anterior e do fundo ocular com lente de 90D ou fundoscopia com oftalmoscópio binocular indirecto. Quando se encontraram alterações, foi realizada angiografia fluoresceínica e tratamento com fotocoagulação LASER quando indicado. Registaram-se as alterações observadas de forma descritiva.

RESULTADOS

Foram referenciados à consulta de Oftalmologia 18 doentes com idades compreendidas entre os 10 e os 47 anos. Oito doentes não compareceram (todos com genótipo SS). Dos observados, 7 apresentavam diagnóstico de drepanocitose SS, 2 drepanocitose S- β talassémia e 1 drepanocitose SC. Os dados demográficos são apresentados na tabela 1.

Todos se apresentavam assintomáticos com AV corrigida 10/10 ODE, excepto um doente com o diagnóstico de drepanocitose – β talassémia, que se apresentou com diminuição aguda da AV OD, tendo-se documentado hemovítreo. Ao exame fundoscópico, apenas 2 doentes com genótipo SS (2 em 7) e os 2 com HbS- β talassémia apresentaram alterações compatíveis com retinopatia da drepanocitose. A tabela 2 ilustra a distribuição das alterações fundoscópicas em função dos genótipos. Em 3 doentes foi realizada angiografia fluoresceína para melhor caracterização dos achados à fundoscopia (um com HbSS e 2 com S-talassémia). No doente com hemovítreo foi feita fotocoagulação com LASER da retina periférica. De seguida, apresentam-se os resultados relevantes dos doentes com alterações patológicas.

Doente 1

Sexo feminino, 15 anos, diagnóstico de Drepanocitose SS, assintomático. AV corrigida 10/10 ODE. Sem alteração à observação do segmento anterior, nomeadamente, conjunctival sign ou neovascularização da íris. Fundoscopia: tortuosidade vascular periférica, sem evidência de oclusão arteriolar ou outros sinais de retinopatia proliferativa (imagem não apresentada).

Tabela 1 | Caracterização dos doentes observados na consulta de Oftalmologia e incluídos no estudo

Parâmetros	Genótipo		
	Drepanocitose SS	Drepanocitose – β Talassémia	Drepanocitose SC
Total de doentes	7	2	1
Idade (anos)	10-15	45 e 47	13
Sexo	5♀ 2♂	♂	♂

Tabela 2 | Achados ao exame fundoscópico dos doentes incluídos no estudo

Fundoscopia	Genótipo		
	Drepanocitose SS	Drepanocitose – β Talassémia	Drepanocitose SC
Sem retinopatia	5	0	1
Retinopatia não proliferativa	1	0	0
Retinopatia proliferativa	1	2	0

Doente 2

Sexo feminino, 13 anos, diagnóstico de drepanocitose SS, assintomática. AV corrigida 10/10 ODE. Sem anomalias no segmento anterior. À fundoscopia, destaca-se tortuosidade vascular periférica e alteração inespecífica do epitélio pigmentado da retina (EPR) no pólo posterior, sem alteração macular aparente (figura 1 e 2). Angiografia fluoresceínica mostrou áreas de exclusão capilar periférica, mas sem outras manifestações de retinopatia proliferativa (figura 1 e 2).

Doente 3

Sexo masculino, 45 anos, diagnóstico de drepanocitose – β talassémia. Apresenta-se para consulta de rotina. AV com correção 10/10 ODE. No exame com biomicroscópio salienta-se hemorragia conjuntival punctiforme e vasos com calibre irregular. Fundoscopicamente, apresentava tortuosidade vascular marcada, exclusão capilar periférica e alteração do EPR macular. Na figura 3, apresenta-se a fotografia red free do fundo ocular e as

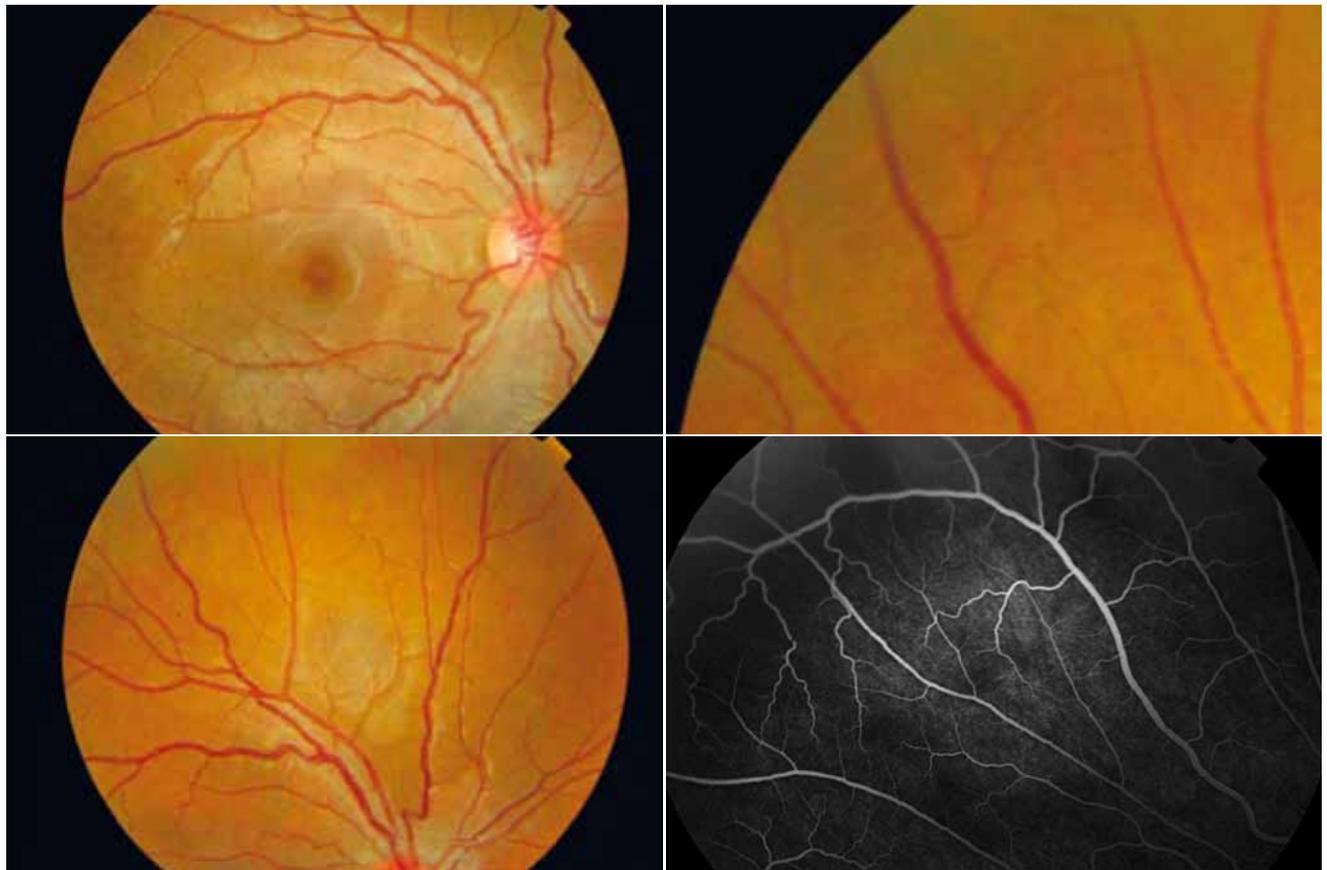


Fig. 1 | Doente 2. Retinografia e angiografia fluoresceínica OD. Tortuosidade vascular marcada, anastomose arteriovenosa (imagem da direita em cima). Exclusão capilar periférica (imagem da direita em baixo).



Fig. 2 | Doente 2. Retinografia e angiografia fluoresceínica OE. Tortuosidade vascular com áreas de má perfusão dispersas na periferia.

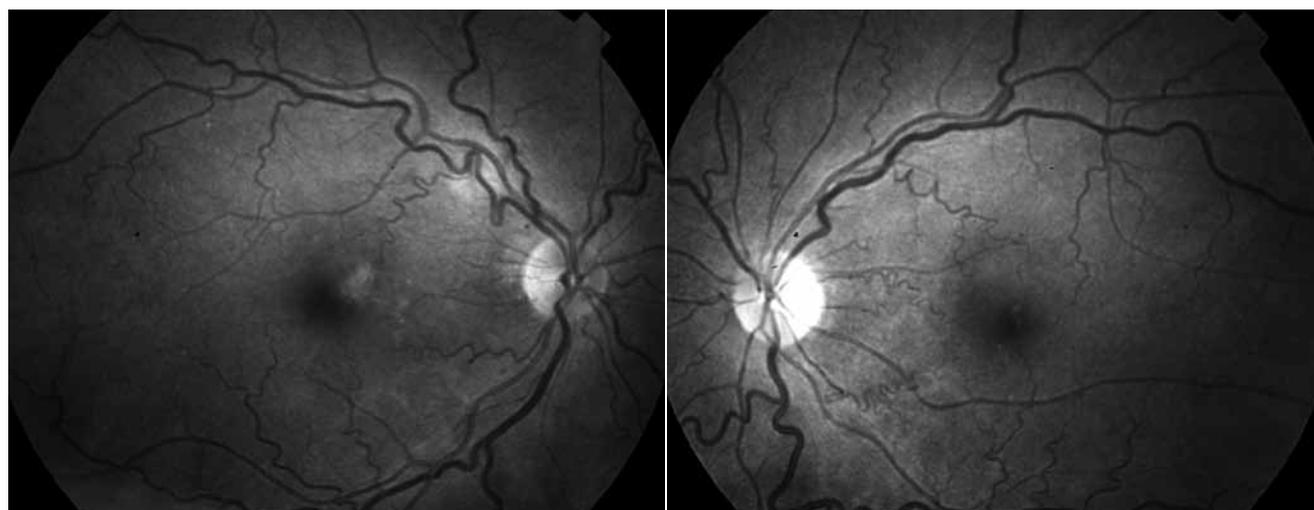


Fig. 3 | Doente 3. Fotografia de fundo ocular red free. Observa-se hiperfluorescência perimacular, mais acentuada em OD compatível com alteração do EPR, bem como tortuosidade vascular marcada.

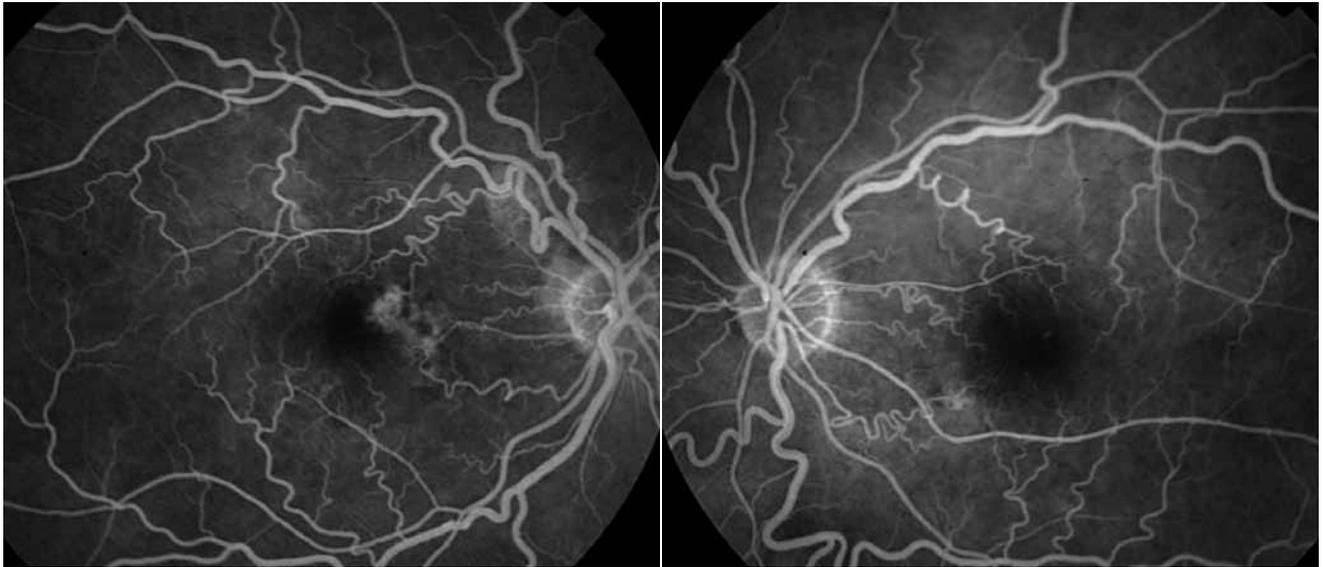


Fig. 4 | Doente 3. Angiografia fluoresceínica. Tempo arteriovenoso. Área de hiperfluorescência peri-foveal OD compatível com defeito do EPR, tortuosidade vascular ODE.

figuras 4 e 5 contêm imagens de angiografia fluoresceínica, que mostrou área de hiperfluorescência macular perifoveal OD, aumentando de intensidade mas não de tamanho ao longo do exame compatível com alteração do EPR (efeito de janela), tortuosidade vascular periférica e peri-macular marcadas com dilatação vascular ODE. Parece existir ainda um aumento da zona avascular foveal e nas imagens de periferia documentam-se zonas de exclusão capilar. Por não apresentar neovasos periféricos optou-se por vigilância.

Doente 4

Sexo masculino, 47 anos, diagnóstico de drepanocitose – β talassémia. Dirige-se ao serviço de urgência de Oftalmologia por diminuição súbita da AV OD. Determina-se AV sem correcção OD “conta dedos” e OE 10/10. Ao exame do segmento anterior não apresentou alterações. À fundoscopia, documentou-se hemovítreo OD (figura 6) com difícil observação do fundo ocular e em OE hemorragias em salmão e lesões tipo sunburst e aspectos sugestivos de sea fans. Foi realizada angiografia fluoresceínica (figura 7 e 8), que mostrou zonas de oclusão arteriolar periférica com ansas vasculares, tortuosidade vascular, neovascularização e alterações compatíveis com sunburst. Foi iniciado tratamento com fotocoagulação da retina periférica. À data da última observação, apresentava AV corrigida de 10/10 ODE e regressão parcial das lesões proliferativas com menos difusão na angiografia fluoresceínica.

CONCLUSÃO

Os resultados da avaliação dos doentes com Drepanocitose referenciados ao serviço de Oftalmologia do hospital vão ao encontro do que se encontra publicado, que refere que o risco de retinopatia, nomeadamente de retinopatia proliferativa, aumenta com a idade e é mais frequente nos genótipos mistos que nos homocigóticos SS². De facto, apenas 2 doentes com drepanocitose SS (em 7) apresentaram alterações compatíveis com lesão vascular associada à doença. No doente em que foi realizada angiografia fluoresceínica, encontraram-se algumas áreas de exclusão capilar periférica, o que já constitui retinopatia proliferativa estadio 1 da classificação de Goldberg. Retinopatia proliferativa (estadio 1 e 4) estava presente nos dois doentes com diagnóstico de drepanocitose- β talassémia que, à semelhança da heterozigotia SC, também está mais frequentemente associado a alterações retinianas². O doente com drepanocitose SC não tinha ao exame fundoscópico alterações sugestivas de retinopatia, o que é compatível com a idade jovem (13 anos).

As manifestações oculares da drepanocitose são o resultado da falciformização dos eritrócitos no interior dos vasos de pequeno calibre da retina periférica, quando ocorre eritrostase com aumento no tempo de trânsito capilar e consequente diminuição da tensão de oxigénio. As oclusões a nível microvascular originam hipoxia retiniana, isquémia, enfarte, neovascularização e fibrovascularização². Os vasos anormais desenvolvem-se a partir das anastomoses

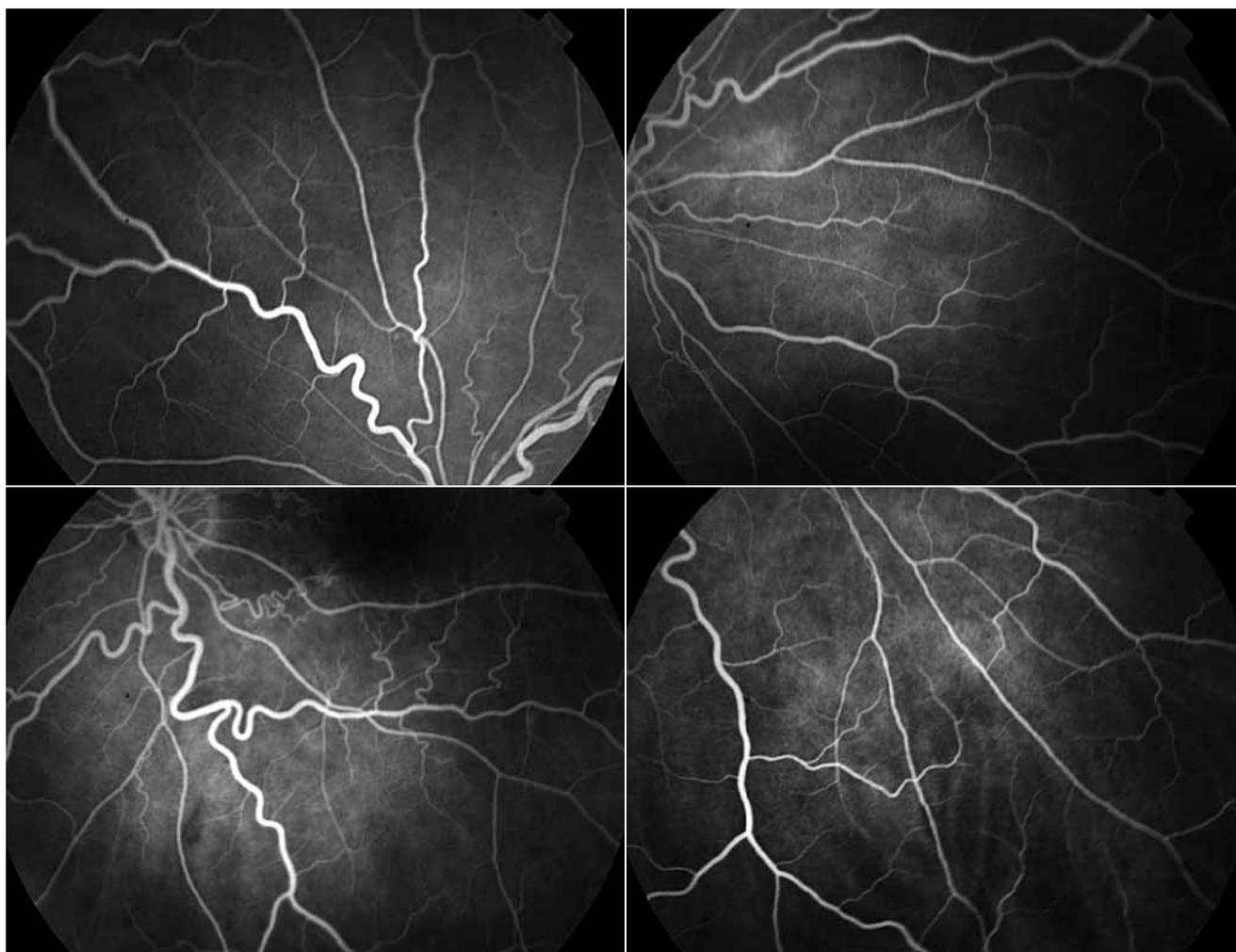


Fig. 5 | Doente 3. Angiografia fluoresceínica. Periferias OD (imagens de cima) e OE (imagens de baixo). Tortuosidade vascular aumentada com zonas de exclusão capilar.



Fig. 6 | Doente 4. Hemovítreo OD (imagem da esquerda). Sem alteração no pólo posterior OE.

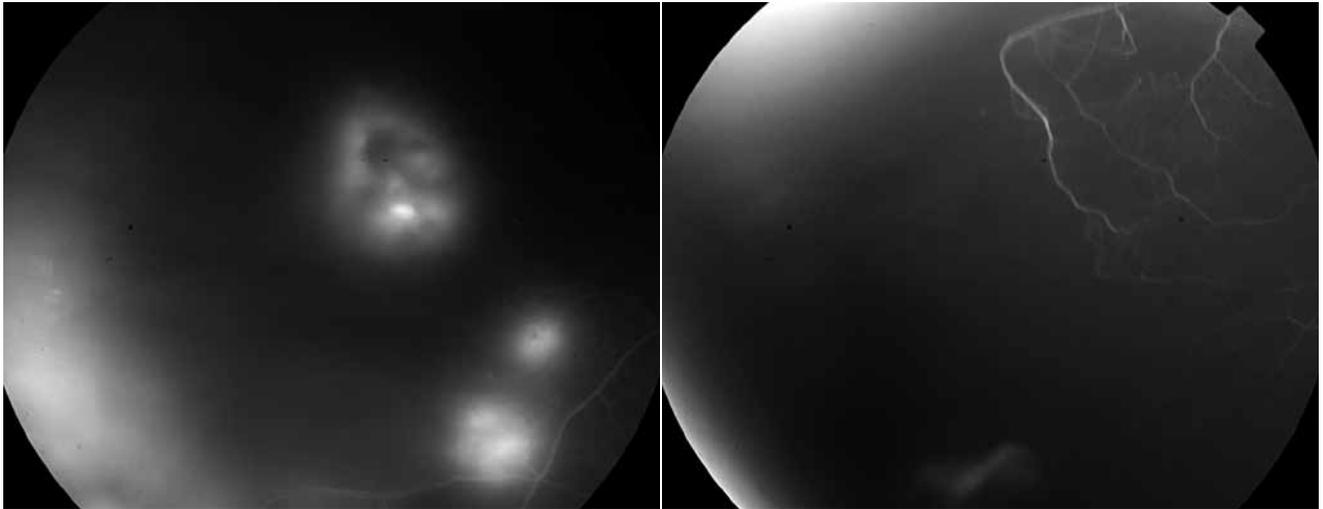


Fig. 7 | Doente 4. Angiografia fluoresceínica. Periferias OD . Lesões com difusão de fluoresceína e zonas de não perfusão retiniana periférica.

arteriovenosas no bordo da retina isquémica e podem crescer para o vítreo, aumentando o risco de hemorragia vítrea e descolamento de retina⁸.

No entanto, a relação entre o encerramento vascular periférico e o desenvolvimento de retinopatia proliferativa não é totalmente clara. De facto, apesar de os homozigóticos SS terem mais complicações sistémicas por oclusões vasculares, a não perfusão periférica retiniana e a retinopatia proliferativa são mais frequentes nos heterozigóticos SC e S-Talassémia. Downes *et al.*, realizaram um estudo prospectivo ao longo de 20 anos, tendo sido recrutadas e seguidas crianças com HbSS e HbSC, e encontraram uma probabilidade 4,2 vezes superior de retinopatia proliferativa nos doentes com HbSC e nestes a retinopatia proliferativa tinha início mais precoce (8 anos *versus* 16). Estes resultados foram semelhantes aos obtidos por Gill *et al.* Vários autores referem um aumento da incidência de retinopatia proliferativa com a idade independentemente do genótipo^{9,10}, porém, a percentagem de doentes que desenvolve retinopatia proliferativa é variável entre os vários trabalhos. A incidência em doentes com HbSC está descrita entre 33-43% e a do genótipo HbSS em 3-14%^{6,9}. Estas variações podem dever-se às diferenças em relação à idade dos doentes incluídos no estudo e ao tempo de seguimento, já que, como foi referido, o aparecimento de retinopatia proliferativa aumenta com a idade.

Apesar da dupla heterozigotia HbS - Talassemia ter sido reconhecida como causa de retinopatia vascular desde 1966 por Goldberg, poucos estudos clínicos são consagrados a esta entidade genotípica. Fanny *et al.*, estudaram 18 doentes, com idades entre os 7 e os 45 anos, com este diagnóstico

e reportaram as mesmas alterações retinianas encontradas para a HbSS e HbSC numa percentagem de 72,2% (bastante superior à descrita por Goldberg de 32%), com neovasos presentes em 11,1%, sendo o quadrante temporal superior a localização preferencial, o que está de acordo com outros relatos. Outras alterações retinianas associadas a este genótipo incluem estrias angioides, tortuosidade venosa retiniana e degenerescência do EPR¹¹.

Com o objectivo de tentar esclarecer a razão para as diferentes manifestações retinianas entre homozigóticos SS e heterozigóticos mistos, Penman *et al.*, estudaram 315 crianças SS e 173 com genótipo SC com base num novo sistema de classificação da vascularização periférica da retina. Encontraram um padrão que era mais frequente em doentes com HbSC e que surgia mais precocemente nestes que nos homozigóticos SS. O seu estudo concluiu que a retinopatia proliferativa estava sempre associada a este padrão em qualquer dos genótipos, que se caracteriza por uma rede densa de capilares até à margem de perfusão com terminações abruptas de vasos de pequeno e médio calibre criando um bordo irregular. Pelo contrário, o *remodelling* no leito vascular nos primeiros meses de vida nos SS daria origem, segundo estes autores, a um bordo retiniano qualitativamente semelhante ao normal, mas mais posterior com capilares de maior diâmetro, que os protegeria da oclusão vascular. À semelhança de outros autores¹¹, apontam também o hematócrito mais baixo nos doentes SS (menor viscosidade sanguínea) como factor protector. Outro facto que pode ser significativo é a maior incidência de auto-enfarte dos complexos proliferativos nos doentes SS, impedindo-os de desenvolver uma doença extensa¹¹.

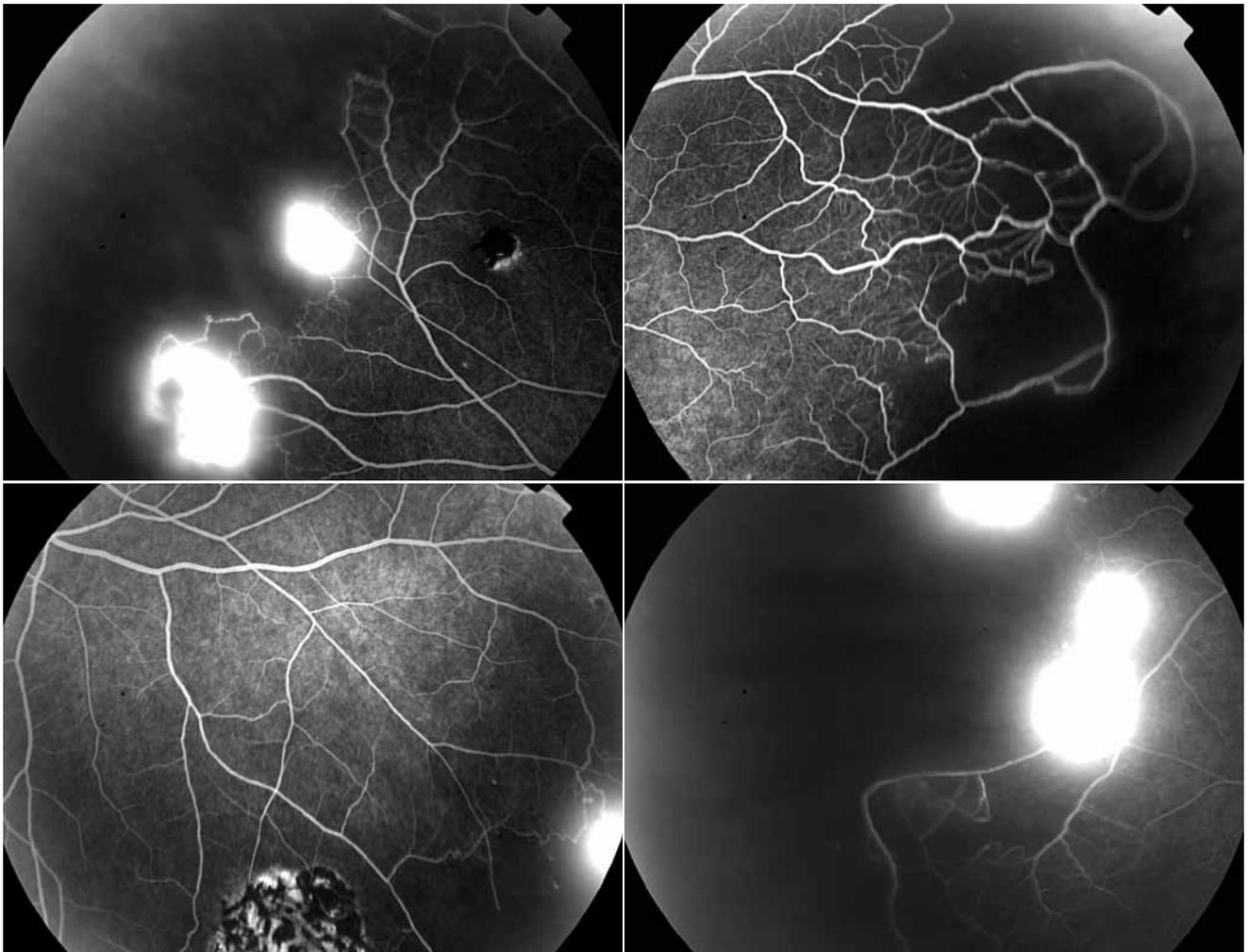


Fig. 8 | Doente 4. Angiografia fluoresceínica. Periferias OE. Lesões hiperfluorescentes com difusão de corante compatíveis com *sea-fans*, área de exclusão capilar periférica e imagem compatível com *sunburst* (imagem de baixo à esquerda).

Uma vez que a retinopatia proliferativa falciforme é um determinante *major* para a perda de acuidade visual, quer transitória por hemovítreo quer permanente por descolamento de retina, a questão acerca do benefício do tratamento profilático é pertinente. A perda de acuidade visual associada à drepanocitose (homozigotia SS, heterozigotia SC e S-Talassémia) foi descrita em 10-12%¹². Porém, os resultados não são homogêneos. Downes *et al*, seguiram 307 crianças com HbSS e 166 com HbSC e encontraram perda prolongada de acuidade visual em apenas dois doentes e uma incidência reduzida de hemorragia vítrea. Outros autores são igualmente unânimes em afirmar que o risco de perda visual é reduzido^{10,13}, mas mais uma vez, diferenças na idade da população incluída no estudo podem ser responsáveis nalguns casos pela subavaliação dos riscos.

Alguns dos tratamentos implementados no passado (diatermia, crioterapia, fotocoagulação dos vasos nutrientes das formações neovasculares) trouxeram outras complicações, nomeadamente, hemorragia vítrea, rasgadura e descolamento de retina, neovascularização coroideia e coriorretiniana e isquémia coroideia por atingimento de vasos coroideus^{2,9,14,15}, pelo que estão actualmente ultrapassados. A fotocoagulação periférica nos 360° é o tratamento preferido actualmente com resultados descritos de regressão parcial ou completa na ordem dos 78-83% e estabilização do crescimento em 17%^{2,12}, resultados superiores aos da regressão espontânea das lesões neovasculares¹².

Sayag *et al*, realizaram um estudo prospectivo com doentes SS e SC para avaliar a indicação de tratamento com fotocoagulação da retina periférica com LASER. Verificaram regressão espontânea em 32% dos doentes não

submetidos a tratamento, resultado comparável com o referido por outros autores^{9,10}. Segundo este estudo, o risco de complicações depende da morfologia dos *sea fans*, sendo maior para lesões elevadas com hemorragia e ainda para estádios de fibrose completa dos *sea fans* com vasos bem demarcados. Defendem que se deve optar por vigilância nos restantes grupos em vez de instituir terapêutica. Fox *et al*, baseando-se na história natural da doença, por seu lado, consideram que é desnecessário tratar doentes com HbSS e mais de 40 anos de idade, principalmente se o número de lesões e a área de envolvimento circunferencial forem reduzidos, dada a elevada frequência de regressão espontânea.

No doente incluído no presente estudo, que foi submetido a fotocoagulação, ocorreu regressão das lesões com o tratamento.

Por outro lado, novas informações têm surgido acerca da fisiopatologia da neovascularização retiniana nestes doentes, parecendo existir um papel de factores de crescimento como PEDF (*Pigment Epithelium-Derived Factor*) e VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), pelo que a utilização de medicamentos anti-VEGF poderá ser promissora².

Os autores consideram que, à luz dos conhecimentos actuais, o rastreio de retinopatia da drepanocitose tem interesse científico e clínico. Com a definição das alterações mais associadas a risco de perda de acuidade visual (morfologia da vascularização da retina periférica, morfologia dos *sea fans* e envolvimento circunferencial), o tratamento pode ser oferecido com poucos riscos aos doentes que mais beneficiarão, nomeadamente doentes com genótipo SC e aqueles com idades compreendidas entre 20-30 anos^{9,10}, em que o risco de agravamento de retinopatia proliferativa é maior e é menor a probabilidade de regressão espontânea. É necessário, no entanto, um estudo que permita criar uma classificação universal que inclua as principais alterações apontadas como factores de risco e que defina *guidelines* unificadoras de rastreio e de tratamento. Por outro lado, se o tratamento com LASER é eficaz para prevenir complicações, só o diagnóstico precoce permite oferecer esta oportunidade aos doentes e este depende fundamentalmente da referenciação e motivação dos mesmos pelos profissionais de outras especialidades médicas que os seguem por complicações sistémicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kasper DL *et al*. Harrison's Principles of Internal Medicine 16 th Edition. McGraw-Hill Companies Inc. 2005; 593-599.
2. Reynolds SA *et al*. Retinopathy in patients with sickle cell trait. *Optometry* 2007; 78: 582-587.
3. Mehta JS *et al*. Latent proliferative sickle cell retinopathy in sickle cell trait. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79: 81-82.
4. Fine LC *et al*. Spontaneous Central Retinal Artery Occlusion in Hemoglobin SC Disease. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:680-681.
5. Fine LC *et al*. Spontaneous Central Retinal Artery Occlusion in Hemoglobin Sickle Cell Disease. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 680-681.
6. Mantovani A *et al*. Sickle cell-hemoglobin C retinopathy: transient obstruction of retinal and choroidal circulations and transient drying out of retinal neovessels. *Int Ophthalmol* 2008; 28: 135-137.
7. Witkin AJ *et al*. Optical Coherence Tomography Demonstration of Macular Infarction in Sickle Cell retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2006; 124 (5): 746-747.
8. Fanny A *et al*. Les bêthalthalasso-drépanocytoses pourvoyeuses de rétinoopathies ischémiques graves: À propôs de 18 patients étudiés à Abidjan. *J Fr Ophtalmol* 2005; 28; 4: 391-395.
9. Downes SM *et al*. Incidence and Natural History of Proliferative Sickle Cell Retinopathy: Observations from a Cohort Study. *Ophthalmology* 2005; 112: 1869-1875.
10. Fox PD *et al*. Influence of genotype on the natural history of untreated proliferative sickle retinopathy – an angiographic study. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 229-231.
11. Taher A *et al*. Ocular findings among Thalassemia patients. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 704-705.
12. Sayag D *et al*. Retinal photocoagulation for proliferative sickle cell retinopathy: a prospective clinical trial with new sea fan classification. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18: 248-254.
13. Gill HS *et al*. A screening strategy for the detection of sickle cell retinopathy in pediatric patients. *Can J Ophthalmol* 2008; 43: 188-191.
14. Goldbaum MH *et al*. Acute Choroidal Ischemia as a Complication of Photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1976; 94: 1025-1035.
15. Condon PI *et al*. Photocoagulation in proliferative sickle retinopathy: results of a five year study. *Br J Ophthalmol* 1980; 64: 832-840.
16. Penman AD *et al*. New classification of peripheral retinal vascular changes in sickle cell disease. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 681-689.
17. Roy MS *et al*. Color Vision Defects in Sickle Cell Anemia. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 1676-1678.