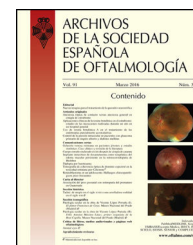


ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍAwww.elsevier.es/oftalmologia

Artículo original

Evaluación de signos tomográficos no exudativos en casos de degeneración macular asociada a la edad de tipo exudativoL. Monje Fernández^{a,*}, R. Gallego Pinazo^b, M. Cordero Coma^c,
J. Donate López^d, R.M. Coco Martín^e y R. Dolz Marco^b^a Complejo Asistencial Universitario de León, León, España^b Unidad de Mácula, Clínica Oftalvist, Valencia, España^c Área de Oftalmología, HM Hospitales, Málaga, España^d Clínica La Luz, Madrid, España^e Instituto de OftalmoBiología Aplicada (IOBA), Valladolid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de diciembre de 2022

Aceptado el 9 de marzo de 2023

On-line el xxx

Palabras clave:

Degeneración macular asociada a la edad

Neovascularización

Seudoquistes

Tubulación de la retina externa

Tomografía de coherencia óptica

Seudoedema

Subretinal cleft

Signo de cebolla

Atrofia macular

RESUMEN

Objetivo: Analizar la prevalencia de signos tomográficos no exudativos (signo de cebolla, seudoedema, tubulación de la retina externa, seudoquistes, hendiduras subretinianas y atrofia macular) en pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular.

Material y métodos: Un total de 174 ojos de pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular que no habían recibido tratamiento previo fueron incluidos en el estudio. Se valoró la agudeza visual, la actividad de la neovascularización y la aparición o no de los distintos signos objeto de estudio en los tiempos 0 (visita inicial), 4 meses, un año, año y medio y a los 2 y 3 años de seguimiento. Se evaluaron también: la edad, el sexo, el ojo afecto y el tipo de neovascularización (1, 2, 3, polipoidea o mixta). Los análisis se han realizado mediante el software estadístico R (versión 3.3.2) y el paquete glmmADMB (versión 0.8.3.3). **Resultados:** La presencia de seudoquistes y tubulación de la retina externa va en aumento a lo largo del seguimiento. El signo de cebolla comienza con una frecuencia ascendente hasta los 12 meses, posteriormente desciende a los 18 meses y vuelve a incrementarse a los 24 meses. En cuanto al seudoedema, mantiene un incremento hasta los 18 meses para finalmente descender. Las hendiduras subretinianas son el signo más raro, presentándose en el 1,1% en la primera visita. Finalmente, la atrofia macular, presente en el 12,6% de los ojos inicialmente, se encuentra en el 25% a los 2 años.

Conclusión: Los seudoquistes, la tubulación de la retina externa y la atrofia macular fueron los signos más prevalentes, mientras que las hendiduras subretinianas fueron los más infrecuentes.

© 2023 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Lauriya58@hotmail.com (L. Monje Fernández).

<https://doi.org/10.1016/j.oftal.2023.03.002>

0365-6691/© 2023 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Evaluation of non-exudative tomographic signs in cases of exudative age-related macular degeneration

A B S T R A C T

Keywords:

Age macular degeneration
Neovascularization
Pseudocyst
Outer retinal tubulation
Optical coherence tomography
Pseudowelling
Subretinal cleft
Onion sign
Macular atrophy

Objective: To analyze the prevalence of non-exudative tomographic signs (onion sign, pseudowelling, external retinal tubulation, pseudocysts, subretinal clefts and macular atrophy) in patients with neovascular age-related macular degeneration.

Material and methods: A total of 174 eyes of patients with neovascular age-related macular degeneration who had not received previous treatment were included in the study. Visual acuity, neovascularization activity, and the appearance or not of the different signs under study were assessed at times 0 (initial visit), 4 months, one year, year and a half, and at 2 and 3 years of follow-up. The following were also evaluated: age, sex, affected eye and type of neovascularization (1, 2, 3, polypoid or mixed). The analysis were performed using the statistical software R (version 3.3.2) and the glmmADMB package (version 0.8.3.3).

Results: The presence of pseudocysts and external retinal tubulation increases throughout the follow-up. The onion sign begins with an ascending frequency up to 12 months, then decreases at 18 months and increases again at 24 months. Regarding pseudowelling, it maintains an increase until 18 months to finally decrease. Subretinal clefts is the rarest sign, presenting in 1.1% on the first visit. Finally, macular atrophy, present in 12.6% of the eyes initially, is found in 25% after 2 years.

Conclusion: Pseudocysts, external retinal tubulation and macular atrophy were the most prevalent signs, while subretinal clefts were the most infrequent.

© 2023 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es un trastorno neurodegenerativo que acontece en individuos mayores de 50 años, siendo la principal causa de ceguera a partir de dicha edad en países desarrollados¹⁻⁹.

La tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) se ha convertido en una prueba de imagen básica que permite un mejor diagnóstico, entendimiento, tratamiento y seguimiento de numerosas afecciones retinianas, entre ellas la DMAE³. La mejora constante de la calidad de la imagen ha llevado a la descripción de nuevos signos tomográficos, como son: la tubulación de la retina externa (ORT, del inglés outer retinal tubulation)^{8,10-12}, los pseudoquistes¹³, el seudoe-dema (estructura hiporreflectiva con forma de cuña cuya base se encuentra en la membrana de Bruch y su vértice hacia la capa plexiforme externa)¹⁴, el hendiduras subretinianas (espacio hiporreflectivo que se localiza entre el EPR y la retina neurosensorial)^{15,16}, o el signo de cebolla (superposición de capas hiperreflectivas por debajo del EPR)¹⁷⁻¹⁹.

Los objetivos de este trabajo son: analizar la prevalencia de la ORT, los pseudoquistes, el seudoe-dema, las hendiduras subretinianas, el signo de cebolla y la atrofia macular (valorada mediante SD-OCT –intermedia o avanzada? e infrarrojo –tamaño?) en una serie de pacientes con DMAE, su relación con los distintos tipos de neovascularización (NV) en función de la clasificación propuesta por Freund et al.²⁰, y establecer una relación con el pronóstico visual en estos pacientes.

Material y métodos

Este estudio recibió la aprobación del Comité Ético del Instituto de Investigaciones Sanitarias del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, y se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y longitudinal, en el que fueron incluidos todos los pacientes diagnosticados de DMAE en su forma neovascular que no habían recibido tratamiento de forma previa, visitados por el mismo retinólogo (RGP), desde el mes de diciembre de 2012 hasta julio del 2015, de los que existiera un registro de seguimiento de al menos 4 meses desde el momento del diagnóstico. Por otra parte, fueron excluidos aquellos pacientes en que coexistiera cualquier enfermedad ocular que pudiera interferir en el análisis funcional o anatómico. Todos los pacientes fueron tratados con inyecciones intravítreas de ranibizumab (Lucentis[®], Novartis, Basilea, Suiza) con un protocolo *pro re nata* desde la primera inyección, sin administrar sistemáticamente la clásica dosis de carga inicial con 3 inyecciones (se inició con posterioridad al tratamiento de los primeros pacientes incluidos). Las lesiones tipo 3 y las vasculopatías polipoideas igualmente solo recibieron este tratamiento intravítreo, sin asociar terapia fotodinámica.

Los datos referentes a los aspectos epidemiológicos, el número e intervalo de las inyecciones intravítreas administradas y la medición de la agudeza visual (AV) en forma decimal empleando optotipos de Snellen fueron recogidos de

Tabla 1 – Relación entre la agudeza visual y las distintas variables

Variable	Error estándar	Efecto estimado	< 95%	> 95%	p
Media general	0,739	0,074	0,017	0,314	
Signo de cebolla	0,227	0,774	0,495	1,210	0,26
ORT	0,140	2,396	1,821	3,153	<0,001
Seudoquistes	0,127	1,043	0,812	1,339	0,74
Seudoedema	0,192	1,017	0,698	1,482	0,93
Subretinal cleft	0,233	0,659	0,417	1,041	0,07
Atrofia	0,167	0,688	0,496	0,956	0,02
NV-2	0,224	1,891	1,218	2,936	0,004
NV-3	0,170	2,108	1,510	2,944	<0,001
Polipoidea	0,528	1,529	0,543	4,307	0,42
NV mixta	0,182	2,762	1,933	3,947	<0,001
Actividad NV	0,097	1,369	1,131	1,656	0,001
Edad	0,009	1,010	0,991	1,028	0,28
Mujer	0,147	0,894	0,670	1,193	0,45
Tiempo	0,011	1,052	1,030	1,074	<0,001
Seudoquistes: seudoedema	0,271	2,179	1,280	3,708	0,004

Resultado de la regresión lineal beta, en la cual se compara cada uno de los niveles de la variable con un nivel base, cuya medida resulta en la fila denominada media general; dentro de esta medida, se tomó la NV tipo 1 ya que este tipo de NV tenía el logMAR más bajo (mayor agudeza visual), así que cada valor de p de los otros tipos están diciéndonos si ese tipo de NV es distinto de la tipo 1.

la historia clínica informatizada del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia. Estos datos fueron analizados en la visita basal y en la correspondiente a los meses 4, 12, 18 y 24 de seguimiento. Las imágenes de SD-OCT analizadas a fin de evaluar el tipo de lesión neovascular presente en cada caso fueron capturadas con el sistema Spectralis® HRA-OCT (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Alemania), y analizadas por 2 oftalmólogos de forma separada (LMF, RDM), analizando las discrepancias de un tercer supervisor (RGP).

Se realizó un descriptivo numérico de las variables que conforman la base de datos mediante la media, la desviación estándar, la mediana y el primer y tercer cuartil en el caso de las variables cuantitativas, y mediante las frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables categóricas. Con el objetivo de estudiar la asociación entre la AV y las variables predictoras se ha escalado la variable de 0 a 1 y se ha llevado a cabo un modelo de regresión beta mixto. Los análisis se han realizado mediante el software estadístico R (versión 3.3.2) y el paquete glmADMB (versión 0.8.3.3).

Se ha considerado un valor de p estadísticamente significativo cuando era inferior al nivel de significación 0,05.

Resultados

Fueron incluidos en el estudio 174 ojos de 156 pacientes, de los que 74 eran varones (47,44%). La edad media fue de 79,9 años (desviación estándar 6,33). El ojo de estudio fue el derecho en 79 pacientes (45,4%).

El tamaño muestral siguió una evolución decreciente con el aumento del período de seguimiento, pasando a 122 ojos a los 12 meses; 78 a los 18 meses, y 44 a los 24 meses.

La prevalencia de seudoquistes y ORT va en aumento a lo largo del seguimiento. El signo de cebolla comienza con una frecuencia ascendente hasta los 12 meses. Posteriormente desciende a los 18 meses y vuelve a incrementarse a los 24 meses. En cuanto al seudoedema, mantiene un incremento

hasta los 18 meses y, finalmente, desciende en la última visita. Las hendiduras subretinianas son el signo más raro, presentándose en un 1,1% en la primera visita, con aumento relativo y progresivo de su frecuencia. Finalmente, la atrofia macular, presente en el 12,6% de los ojos inicialmente, dobla su porcentaje (24,1%) a los 4 meses. Ascende al 31,8% al año y al 35,9% a los 18 meses. Al concluir, se encuentra en el 25% a los 2 años. En 10 de los 22 casos que presentaban atrofia macular, esta era avanzada, lo que supone un 13,51% sobre el total de ojos del estudio y un 45,45% de los casos con atrofia macular.

Como se puede apreciar en la [tabla 1](#), no se observó una relación estadísticamente significativa entre la AV y el signo de cebolla, la edad, el sexo, las hendiduras subretinianas, los seudoquistes, el seudoedema y la NV polipoidea. Por otro lado, se establece una relación estadística entre la AV y la ORT, la atrofia macular, el tiempo de evolución y la NV tipo 1, 2, 3 y mixto. Observamos también como el tiempo de evolución empeora significativamente la AV.

Se observó una interacción significativa entre los seudoquistes y el seudoedema, de tal forma que el efecto del seudoedema sobre la AV es dependiente de los seudoquistes, de modo que si no están presentes estos últimos, la AV es mayor, independientemente de la presencia de seudoedema. En cambio, ante la presencia de seudoquistes, si se añade seudoedema, la AV empeora. No se encontraron relaciones entre el resto de los signos.

En cuanto a cómo es la evolución de los signos a lo largo del tiempo y la relación que presentan con otras variables ([tabla 2](#)), comprobamos que los seudoquistes y las hendiduras subretinianas tienden a aumentar con el tiempo de evolución. La ORT, además de incrementarse con el seguimiento, es más frecuente en las NV tipo 3 y mixto. El signo de cebolla sigue una ligera tendencia positiva con la edad. La probabilidad de seudoedema aumenta tanto con la edad como con el tiempo de evolución de la enfermedad. Por último, la atrofia macular, además de aumentar con la edad y el seguimiento, está más presente en los tipos 2 y 3 de NV.

Tabla 2 – Asociación entre las covariables (filas) y los signos (columnas)

Variable	Pseudoquiste	ORT	Signo de cebolla	Seudoedema	Subretinal cleft	Atrofia macular
Edad	-0,03, 0,03	-0,01, 0,06	0,04, 0,14	0,01, 0,08	-0,01, 0,11	0,04, 0,10
Mujer	-0,27, 0,58	-1,21, -0,25	0,51, 2,01	0,43, 1,44	-0,99, 0,81	-0,01, 0,83
NV-2	-0,27, 1,06	1,94, 3,31	-2,99, 0,39	1,33, 2,81	-2,82, 0,50	0,79, 2,06
NV-3	-0,51, 0,55	0,65, 1,90	-0,04, 1,45	0,47, 1,76	-3,02, -0,39	0,52, 1,55
Polipoidea	-4,36, 0,76	-22,53, 0,24	-22,57, -0,03	-22,48, -0,35	-2,96, 2,48	-22,32, -0,93
NV mixta	0,30, 1,48	0,89, 2,25	-1,02, 1,00	-0,58, 1,10	-1,83, 0,62	-1,12, 0,34
T4	0,77, 2,24	0,22, 1,59	-0,26, 1,47	0,15, 1,63	-0,85, 2,72	0,33, 1,48
T12	1,54, 3,01	0,93, 2,29	0,00, 1,86	0,77, 2,24	0,54, 3,80	0,77, 2,02
T18	1,77, 3,33	1,26, 2,77	-0,70, 1,58	0,94, 2,59	-0,04, 3,66	0,98, 2,35
T24	1,72, 3,45	1,56, 3,27	-0,79, 1,84	0,12, 2,20	0,97, 4,56	0,26, 1,96

Los pseudoquistes y las hendiduras subretinianas van aumentando. La ORT se incrementa con el seguimiento y es más frecuente en las NV tipo 3 y mixto. El signo de cebolla aumenta con la edad. La probabilidad de pseudoedema aumenta tanto con la edad como con el tiempo de evolución. La atrofia macular aumenta con la edad y el seguimiento y está más presente en los tipos 2 y 3 de NV (resultados respecto a la NV-1).

Discusión

La introducción y perfeccionamiento de la OCT ha marcado una trayectoria muy positiva en el porvenir de esta dolencia, al permitir un diagnóstico más exacto y precoz, así como un seguimiento más preciso.

Observamos que en cuanto a los tipos de NV mediante SD-OCT, hemos obtenido un porcentaje similar al grupo de Jung et al.²¹, donde la NV tipo 1 presenta una incidencia del 39,9%, la 2 del 9%, la 3 del 34,2% y un 16,9% presentan NV mixta. Recordamos que en el presente estudio los porcentajes eran del 41% para la NV tipo 1, del 12% para la NV tipo 2, del 31% para la NV tipo 3 y del 14% para las NV mixtas; siguiendo, por tanto, el mismo orden de frecuencia. Este grupo no hace referencia en este artículo al porcentaje de la NV polipoidea de forma específica.

Por otro lado, la SD-OCT también ha contribuido a la descripción de los distintos signos que han sido objeto de este trabajo, que aunque pueden estar presentes en DMAE exudativa, no son motivo de tratamiento. Hay poco descrito sobre la mayoría de ellos, a excepción de la atrofia macular y de la ORT. A pesar de la revisión bibliográfica, no se encontró la descripción de hendiduras subretinianas asociados a casos de DMAE.

En el artículo en el que se describen los pseudoquistes¹³, se encontró una prevalencia de estos del 27,2% durante 3 meses de seguimiento. Estos porcentajes en nuestro estudio se encuentran entre los 4 y los 12 meses de seguimiento. La diferencia podría encontrarse en que en el artículo descrito los refieren en casos de DMAE atrófica, donde podrían ser más frecuentes.

La frecuencia de la ORT deja estos resultados en una posición media, pues un estudio estima un 24,2% durante un seguimiento de 3 meses¹¹, mientras que en nuestro caso se hallaron en el 17,2% a los 4 meses. En cambio, en otra bibliografía¹² se estima un 20,5% a los 16 meses de seguimiento; sin embargo, obtenemos un 34,6% al año y medio. Por otra parte, en casos de NV, Giachetti Filho et al.²² durante 2 años de seguimiento evidenciaron ORT en el 27,7% y nosotros en el 40,9%.

En lo relativo al signo de cebolla, el estudio de Pang et al.¹⁹ le atribuye entre el 5 y el 7%, mientras que Mukkamala et al.¹⁷

lo describen en 22 ojos de 20 pacientes consecutivos. Nuestro caso parte de un 5,7% en la primera visita, con un aumento ligero en otras etapas.

El pseudoedema en nuestra muestra es muy inferior al de Monés et al.¹⁴ (24,4 vs. 72,9%), aunque en su caso se trataba de una muestra de pacientes con atrofia geográfica.

En cuanto a la atrofia macular, hay varios estudios y los porcentajes varían de unos a otros, también en función de si es primaria o secundaria. En el estudio CATT²³ la incidencia descrita es de un 18,3%. Se llega a encontrar un 61% a los 2 años de seguimiento²⁴. En nuestro caso, al inicio un 12,6% de los pacientes examinados con DMAE la presentaban, incrementándose hasta valores alrededor del 30%. No hemos valorado la dirección de la progresión ni el tipo de atrofia macular en función del patrón de AF, aunque sí el área en los distintos tiempos de seguimiento, pero los resultados podrían estar influidos por los pacientes con tiempos de seguimiento cortos, ya que no sigue un aumento progresivo, resultado que cabría esperar.

En relación con la AV, se observó que la presencia de ORT la empeoraba, resultados coincidentes con estudios previos^{23,25}. Ello parece estar relacionado con la patogénesis de la formación de las ORT asociada a la presencia de una neurodegeneración avanzada.

Lo mismo ocurre con los tipos de NV 2, 3 y mixto, en comparación con la NV tipo 1, que es la que con una mejor AV se relaciona. Ello se debe al daño que el fluido ocasiona sobre los fotorreceptores, existiendo más obstáculos en la neovascularización sub-EPR⁵. La actividad de la NV también contribuye al empeoramiento visual (fluido, hemorragias), así como el tiempo de evolución, que va provocando daños irreparables sobre las células retinianas.

No se observa un empeoramiento visual en presencia de signo de cebolla, pseudoquistes ni pseudoedema, aunque no existen datos comparativos al respecto.

Llama la atención la relación encontrada entre los pseudoquistes y el pseudoedema. Probablemente sea debida a que ambos son signos de daño neuroretiniano, acentuándose notablemente la repercusión cuando los 2 están presentes.

La presencia de las hendiduras subretinianas se asoció con un mejor pronóstico funcional, aunque tampoco existen más datos que los aquí encontrados. No está claro de qué forma podrían asociarse a esa mejora visual. Tal vez por un daño focal de receptores y no por uno generalizado.

Los pacientes con atrofia macular, en comparación con aquellos que presentaban una NV tipo 1, tenían mejores AV, lo que podría deberse a un daño estructural más lento, que pudiera preservar algún islote residual hasta etapas más avanzadas.

Hemos visto también como la mayoría de los signos, a excepción de las hendiduras subretinianas, tienden a aumentar con la edad y el tiempo de evolución, lo cual se encuentra acorde a su patogenia. No hay suficientes casos en la muestra de hendiduras subretinianas para obtener datos significativos.

Vemos que los tipos de NV 2, 3 y mixto son los más implicados en relación con la aparición de nuestros signos estudiados, lo cual se debería al mayor daño inducido por estos subtipos a nivel retiniano, dando un contacto más directo del fluido.

Este estudio presenta limitaciones, puesto que el tiempo de seguimiento es de máximo 2 años. Además, la muestra no es representativa para las hendiduras subretinianas ni la vasculopatía polipoidea. Son necesarios más estudios para completar la información.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Parier V, Soubrane G. [Age-related macular degeneration] French. *Rev Med Interne*. 2008;29:215–23.
- Cahill MT, Banks AD, Stinnett SS, Toth CA. Vision-related quality of life in patients with bilateral severe age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2005;112:152–8.
- Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992;99:933–43.
- Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1995;102:1450–60.
- Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1995;102:205–10.
- Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001;108:697–704.
- Spanish Eyes Epidemiological (SEE) Study Group. Prevalence of age-related macular degeneration in Spain. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:931–6.
- Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al., Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:564–72.
- Damián J, Pastor R, Armada F, Arias L. Epidemiology of age-related macular degeneration. Situation in Spain. *Aten Primaria*. 2006;38:51–7.
- Litts KM, Messinger JD, Dellatorre K, Yannuzzi LA, Freund KB, Curcio CA. Clinicopathological correlation of outer retinal tubulation in age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:609–12.
- Zweifel SA, Engelbert M, Laud K, Margolis R, Spaide RF, Freund KB. Outer retinal tubulation: A novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:1596–602.
- Iaculli C, Barone A, Scudieri M, Giovanna Palumbo M, Delle Noci N. Outer retinal tubulation: Characteristics in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2015;35:1979–84.
- Cohen SY, Dubois L, Nghiem-Buffet S, Ayrault S, Fajnkuchen F, Guiberteau B, et al. Retinal pseudocysts in age-related geographic atrophy. *Am J Ophthalmol*. 2010;150:211–7.
- Monés J, Biarnés M, Trindade F. Hyporeflexive wedge-shaped band in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: An underreported finding. *Ophthalmology*. 2012;119:1412–9.
- Fung AT, Pellegrini M, Shields CL. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium: Enhanced-depth imaging optical coherence tomography in 18 cases. *Ophthalmology*. 2014;121:251–6.
- Shields CL, Pellegrini M, Ferenczy SR, Shields JA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of intraocular tumors: From placid to seasick to rock and rolling topography—The 2013 Francesco Orzalesi Lecture. *Retina*. 2014;34:1495–512.
- Mukkamala SK, Costa RA, Fung A, Sarraf D, Gallego-Pinazo R, Freund KB. Optical coherence tomographic imaging of sub-retinal pigment epithelium lipid. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:1547–53.
- Querques G, Georges A, Ben Moussa N, Sterkers M, Souied EH. Appearance of regressing drusen on optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121:173–9.
- Pang CE, Messinger JD, Zanzottera EC, Freund KB, Curcio CA. The signo de cebolla in neovascular age-related macular degeneration represents cholesterol crystals. *Ophthalmology*. 2015;122:2316–26.
- Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina*. 2010;30:1333–49.
- Jung JJ, Chen CY, Mrejen S, Gallego-Pinazo R, Xu L, Marsiglia M, et al. The incidence of neovascular subtypes in newly diagnosed neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2014;158:769–79.e2.
- Giachetti Filho RG, Zacharias LC, Monteiro TV, Preti RC, Pimentel SG. Prevalence of outer retinal tubulation in eyes with choroidal neovascularization. *Int J Retina Vitreous*. 2016;2:6.
- Lee JY, Folgar FA, Maguire MG, Ying GS, Toth CA, Martin DF, et al., CATT Research Group. Outer retinal tubulation in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *Ophthalmology*. 2014;121:2423–31.
- Schütze C, Wedl M, Baumann B, Pircher M, Hitzzenberger CK, Schmidt-Erfurth U. Progression of retinal pigment epithelial atrophy in antiangiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2015;159:1100–14.e1.
- Faria-Correia F, Barros-Pereira R, Queirós-Mendanha L, Fonseca S, Mendonça L, Falcão MS, et al. Characterization of neovascular age-related macular degeneration patients with outer retinal tubulations. *Ophthalmologica*. 2013;229:147–51.