

Proliferação Epirretiniana Associada a Buracos Lamelares: Implicações Clínicas e Cirúrgicas

Marco Marques^{1,2}, Sónia Rodrigues³, Miguel Raimundo¹, João Pedro Marques^{1,2,4}, Mário Alfaiate¹, João Figueira^{1,2,3,4,5}

¹Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)

²Associação para Investigação Biomédica em Luz e Imagem (AIBILI)

³Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC)

⁴Unidade de Oftalmologia de Coimbra (UOC)

⁵Espaço Médico de Coimbra

RESUMO

Objetivos: Descrever a prevalência de proliferação epirretiniana (PER) nos buracos maculares lamelares (BML), e correlacionar esta alteração com a morfologia e prognóstico anatómico e funcional do BML após abordagem cirúrgica ou conservadora.

Métodos: Série de casos retrospectiva, multicêntrica, incluindo doentes consecutivos diagnosticados com BML e seguidos por ≥ 6 meses. Observaram-se todas as tomografias de coerência ótica (SD-OCT), onde se avaliaram: presença de membrana epirretiniana (MER) e PER, espessura do leito do BML, maior diâmetro da base e abertura do BML. Nos doentes operados efetuou-se vitrectomia *via pars plana* com pelagem de MER e membrana limitante interna e tamponamento interno com SF6 a 20%. Definiu-se encerramento do BML como restituição do perfil interno foveal, com ausência de soluções de continuidade entre cavidade vítrea e espaço intrarretiniano, no SD-OCT.

Resultados: Incluíram-se 62 olhos (57 doentes), seguidos durante $27,1 \pm 19,8$ meses, sendo objetivada PER em 33 (53,2%). Comparativamente aos BML sem PER, naqueles com PER objetivou-se uma base significativamente maior ($p=0,001$) e uma menor espessura do leito ($p=0,018$). Vinte e sete (81,8%) BML com PER apresentaram conformação em tenda, comparativamente a 23,3% dos BML sem PER. No subgrupo de 13 doentes operados, não se notaram diferenças na performance visual ($p=0,687$) ou taxa de encerramento ($p=0,569$) do BML.

Conclusões: As PER são entidades descritas recentemente que alteram a fisionomia do BML, apresentando maior diâmetro da base e menor espessura do leito. Tanto a performance visual como a taxa de encerramento do BML foram semelhantes independentemente da presença de PER, nos olhos operados ou seguidos conservadoramente.

Palavras-Chave: Buraco macular lamelar, proliferação epirretiniana, proliferação epirretiniana associada a buraco lamelar, tomografia de coerência ótica, membrana epirretiniana

ABSTRACT

Objectives: To describe the prevalence of epiretinal proliferations (PER) in lamellar macular holes (BML), and to correlate PER with BML morphology and prognosis after surgical or conservative approach.

Methods: Retrospective, multicentre case series including consecutive patients diagnosed with BML and followed for ≥ 6 months. Optical coherence tomography (OCT) was assessed for the presence of epiretinal membrane (MER) and PER, BML bed thickness, diameter of the base and diameter of the aperture. Surgery involved 3-port via pars plana vitrectomy with MER and internal limiting membrane peeling followed by SF6 internal tamponade.

Results: Sixty-two eyes from 57 patients were included, with a mean follow-up of $27,1 \pm 19,8$ months. Thirty-three presented PER, which conferred a greater BML diameter ($p=0,001$), thinner bed thickness ($p=0,018$), and smaller internal diameter / greatest diameter ratio ($p=0,002$). Twenty-seven (81,8%) BML with PER presented a tent-like configuration with elevation of its margins, comparing to 23,3% of those without PER. No differences were noted in visual outcomes ($p=0,687$) or BML closure rate ($p=0,569$) between both groups after surgery.

Conclusions: PER are recently described entities, which predict different BML configuration, with higher greatest diameters and thinner bed thickness. We did not find any difference on visual performance or closure rate in eyes with PER either submitted to surgery or conservatively approached.

Keywords: Lamellar macular hole, epiretinal proliferation, lamellar hole-associated epiretinal proliferation, optical coherence tomography, epiretinal membrane

INTRODUÇÃO

Inicialmente descrito em 1975 por Gass⁵, o termo “buraco macular lamelar” (BML) refere-se a uma patologia da interface vitreoretiniana (VR) com rotura das camadas internas da retina na região centromacular e preservação da integridade das camadas externas, incluindo a camada de fotorreceptores. Esta lesão pode não ser facilmente detetada na fundoscopia em fases precoces, mas quando progride surge sob a forma de uma lesão foveal arredondada, avermelhada, relativamente irregular.^{8, 10} Atualmente, o BML é definido qualitativamente por achados na tomografia de coerência ótica (OCT), entre os quais: 1. Irregularidade da anatomia foveal; 2. quebra na fóvea interna; 3. deiscência da fóvea interna a partir da retina externa; 4. ausência de um defeito foveal de espessura

completa havendo preservação da camada de fotorreceptores.^{3, 13}

Em doentes com BML assintomáticos, a vigilância em consulta (complementada por OCT), é a abordagem habitualmente preferida. Contudo, em doentes sintomáticos com diminuição da acuidade visual ou metamorfópsias incapacitantes, a abordagem cirúrgica poderá ser uma opção válida na tentativa de melhorar a anatomia foveal, bem como a *performance* visual.^{9, 11}

Apesar da indefinição em redor da sua origem fisiopatológica, uma das hipóteses mais consensuais é que o BML deriva da contração de uma membrana epiretiniana (MER) perifoveal que tracciona as camadas mais internas da retina.^{5, 11} Ultimamente tem sido destacada a importância de uma alteração subtil no bordo dos BML com um hipotético valor prognóstico: as proliferações epiretinianas (PER).⁹⁻¹¹ Trata-se de uma entidade clínica

recentemente descrita, com prevalência entre os 30-44%,^{2, 8-10} cujo diagnóstico se tornou possível graças à evolução da técnica *spectral-domain* (SD) dos aparelhos de OCT mais recentes. A PER surge como um material espesso, homogêneo, de refletividade média, na superfície epirretiniana e bordos de defeitos lamelares,¹⁰ ou seja, quando existe uma rotura na superfície interna da fóvea, quer em BML ou buracos maculares de espessura total. Intraoperatoriamente, este material é descrito como um tecido elástico, amarelado, que se associa a uma pelagem de MER/Membrana limitante interna (MLI) tecnicamente mais complexa. A sua coloração amarelada justifica-se provavelmente pela presença de um pigmento xantofílico observado em cortes histológicos deste material.⁸

Ao longo dos últimos anos, o interesse crescente nesta lesão motivou a formulação de teorias quanto à sua origem e função. Inicialmente, através da observação do fundo ocular e com a ajuda de exames complementares como a angiografia fluoresceínica (AF), pensou-se que esta lesão estaria relacionada com a presença prévia de edema macular cistoide (EMC).⁵ Mais tarde, foi designada de membrana epirretiniana (MER) “densa” sem sinais de tração, por oposição à MER convencional constituída por tecido epirretiniano fibroso típico que exerce tração tangencial na retina.¹¹

Hoje em dia, apesar de ainda não se saber ao certo a origem do tecido que constitui a PER, a hipótese mais consensual assenta na derivação de células de Müller a partir das camadas intermédias da retina para a retina interna¹⁰ onde possivelmente se posicionaram para facilitar uma “cicatrização fisiológica” do BML. Concluiu-se então que a PER é uma entidade distinta da MER clássica, sendo esta última constituída por colagénio, células da glia, hialócitos e filamentos de actina, que se apresenta no OCT como uma membrana fina e hiperrefletiva.¹¹

Existem dados que associam a PER a pior acuidade visual (AV), maior diâmetro do BL, menor espessura retiniana e maior incidência de disrupção da linha elipsóide.^{8, 12} A terapêutica cirúrgica em doentes com BML ainda é controversa, havendo dados que referem melhoria funcional, com ganhos na acuidade visual e restauração da anatomia foveal^{4, 6}. Em doentes com BML e PER, existem dados que sugerem a inexistência de benefício no tratamento cirúrgico,⁷ bem como outros que referem resultados semelhantes independentemente da presença de PER.⁸

A nossa série de casos tem como objetivos: 1) avaliar o efeito da PER na história natural de BML seguidos conservadoramente; 2) observar o papel da PER na taxa de encerramento e *performance* visual após cirurgia; 3) comparar a melhor acuidade visual corrigida (MAVC) e evolução das dimensões dos BML com e sem PER, após intervenção ou seguimento conservador.

MÉTODOS

Série de casos multicêntrica e retrospectiva. Foram incluídos doentes consecutivos de quatro centros: Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, Associação para Investigação Biomédica em Luz e Imagem, Unidade de Oftalmologia de Coimbra da IDEALMED e Espaço Médico de Coimbra, diagnosticados com BML, e com pelo menos 6 meses de seguimento. O diagnóstico de BML assentou nos critérios propostos pelo grupo International Vitreomacular Traction Study (IVTS),³ previamente descritos. Foram excluídos indivíduos diagnosticados com buraco macular de espessura completa, pseudoburaco, esquisis retiniana isolada e retinopatia diabética proliferativa ou outras patologias de atingimento centromacular.

Todos os doentes incluídos no estudo foram observados e seguidos por um período mínimo de 6 meses. Em todas as visitas foi realizado um exame oftalmológico completo, incluindo a medição da MAVC (escala de Snellen), com conversão dos valores para escala decimal para fins estatísticos. O exame clínico foi complementado com SD-OCT em um de dois aparelhos: CirrusTM HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc., EUA) ou Spectralis SD-OCT (Heidelberg Engineering GmbH, Alemanha). Todas as imagens de SD-OCT foram revistas por dois *graders* (MM e SR), que avaliaram a presença de BML, MER e PER, verificaram a existência de encerramento do BML após cirurgia, e mediram manualmente os seguintes parâmetros do BML: 1) diâmetro da base; 2) diâmetro da abertura; 3) espessura do pavimento do BML, em todos os SD-OCT disponíveis. Os valores obtidos correspondem à média de 3 medições de cada *grader*. A presença de PER foi determinada pela observação de material homogêneo de média refletividade na superfície epirretiniana, de acordo com Pang *et al.*¹⁰

Nos casos operados, as cirurgias foram realizadas por cirurgiões seniores de vítreo-retina (MA e JF). Efetuou-se

uma vitrectomia via pars plana (VPP) com sistema 23-gauge, e procedeu-se ao descolamento mecânico da hialóide posterior assistido por triamcinolona. O *peeling* da MER e MLI foi precedido da coloração com azul tripano e azul brilhante, respetivamente. A cavidade vítrea foi tamponada no final da cirurgia com mistura de ar filtrado e gás SF6 a 20%. Foi dada indicação aos doentes para posicionamento em decúbito ventral na primeira semana após a cirurgia.

Foi feita análise comparativa entre grupos de doentes com e sem PER, e dentro destes, entre os doentes operados ou conservadoramente seguidos em consulta. Definiram-se como *endpoint* primário a performance visual no final do seguimento, e como *endpoint* secundário o encerramento do BML, definido pela restituição do perfil interno da região foveal, com ausência de soluções de continuidade entre cavidade vítrea e espaço intrarretiniano, nos cortes axiais obtidos com SD-OCT. Recorreu-se ao programa STATA, versão 12.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA), para a análise estatística. Valores de $p \leq 0.05$ foram considerados estatisticamente significativos. Variáveis categóricas foram apresentadas em frequência e percentagem, e variáveis numéricas em média \pm desvio padrão. Em variáveis contínuas usou-se o teste de Wilk-Shapiro para avaliar a distribuição normal dos dados. Os testes de Qui-Quadrado e teste exato de Fisher foram usados para relacionar variáveis categóricas, e o teste t de Student para associações entre amostras independentes e emparelhadas. Os testes de Mann-Whitney, Wilcoxon, ANOVA e Kruskal-Wallis foram executados para associações entre variáveis contínuas.

O estudo decorreu conforme os pressupostos da Declaração de Helsínquia. Foi obtido o consentimento informado a todos os doentes submetidos a cirurgia, após esclarecimento da técnica cirúrgica e possíveis complicações associadas.

RESULTADOS

1) Demografia

Incluíram-se 62 olhos de 57 doentes, dos quais 34 (59,6%) pertenciam ao sexo feminino. A idade média ao diagnóstico era de $72,7 \pm 11,4$ anos (intervalo 30-90 anos), e todos os doentes eram de raça caucasiana. A população foi seguida durante $27,1 \pm 19,8$ meses (intervalo 6-84) em média. Foi encontrado material de refletividade intermédia

na margem do BML, compatível com PER, em 33 dos olhos estudados (53,2%).

2) Morfologia do BML

Os BML com PER apresentaram significativamente maior diâmetro da base (medição “b”, imagem 1) ($p=0,001$) e menor espessura do leito (medição “c”, imagem 1) ($p=0,018$). A maior dimensão ao nível das camadas internas (medição “a”, imagem 1) não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos ($p=0,456$). As dimensões do BML encontram-se pormenorizadas na tabela 1. Foi verificada uma configuração em “tenda” em 27 (81,8%) BML com PER. Esta conformação foi observada em apenas 7 (23,3%) casos de BML sem evidência de PER (imagem 2). Foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre os dois grupos no que respeita ao rácio do diâmetro máximo das camadas internas pelo maior diâmetro das camadas intermédias (a/b , imagem 1) ($p=0,002$), ou seja, os BML nos quais foi detetada uma PER apresentaram um diâmetro da porção mais interna reduzido comparativamente ao diâmetro ao nível das camadas intermédias. Observou-se uma disrupção da linha elipsóide em 48,4% ($n=16$) dos BML com PER, comparativamente a 13,8% ($n=4$, $p=0,001$) nos BML não associados a PER.

Tabela 1

	PER	Não-PER	p
Diâmetro porção mais interna (μm)	442 \pm 141	475 \pm 200	0,456
Maior diâmetro (μm)	1263 \pm 788	653 \pm 323	0,001*
Espessura do leito (μm)	108 \pm 33	131 \pm 39	0,018*
Rácio diâmetro camadas internas / camadas intermédias	0,438	0,985	0,002*

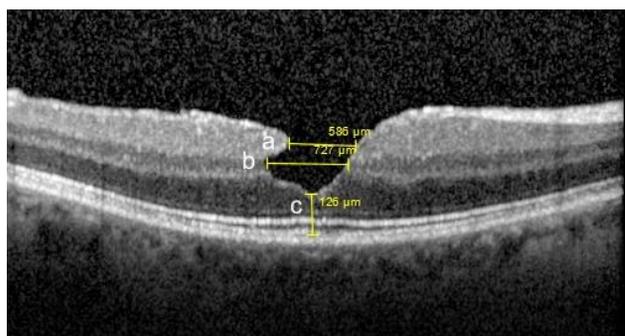


Imagem 1: exemplo de BML em OCT com medições ao nível: a) das camadas internas, b) camadas intermédias, e c) espessura do pavimento. O rácio do maior diâmetro das camadas internas pelo maior diâmetro das camadas intermédias corresponde à fração a/b .

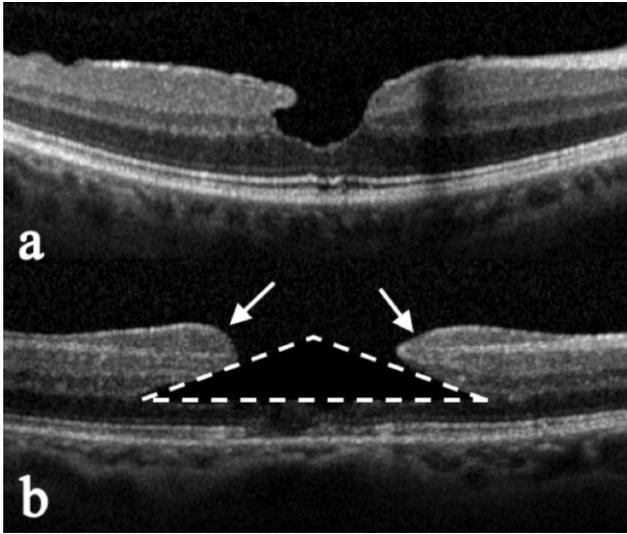


Imagem 2: a) BML sem PER, com diâmetro reduzido ao nível das camadas médias da retina e pavimento espesso, e B) BML com PER objetivada em ambas as margens (setas), com aproximação dos bordos (configuração em “tenda” representada pelo triângulo a tracejado) e na qual se observa um maior diâmetro ao nível das camadas médias da retina

3) Cirurgia

Treze olhos (21,0%) foram submetidos a cirurgia, enquanto 49 (79,0%) foram abordados conservadoramente. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos de doentes operados e os doentes seguidos conservadoramente no que respeita a idade ($p=0,976$) ou sexo ($p=0,437$). O seguimento médio após cirurgia foi de $7,3\pm 2,9$ meses (intervalo 6-15). Dos 13 olhos submetidos a cirurgia, 5 apresentavam PER. A variação da MAVC nos olhos submetidos a cirurgia com PER (escala decimal) foi de $0,19\pm 0,06$, e dos BML sem PER foi de $0,22\pm 0,06$. Não se verificaram diferenças na melhoria da performance visual entre os dois grupos ($p=0,687$), ou na percentagem de encerramento cirúrgico do BML ($p=0,569$).

4) Evolução do BML

Os 49 olhos abordados conservadoramente foram seguidos, em média, durante $32,2\pm 19,2$ meses. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre a evolução das dimensões dos BML com e sem PER, nomeadamente na maior dimensão da porção mais interna ($p=0,135$), maior dimensão do buraco ($p=0,151$) ou espessura do leito ($p=0,676$). A variação da MAVC nos BML associados a PER ($-0,08\pm 0,18$) não diferiu da dos restantes ($-0,05\pm 0,19$, $p=0,637$). Dois BML nos quais não foi observada PER encerraram espontaneamente.

DISCUSSÃO

Apresentamos a série de casos de PER em BML com o maior período médio de seguimento ($27,1\pm 19,9$ meses) descrito na literatura. Inicialmente, as PER eram classificadas como MER de maior espessura.^{1, 11} No entanto, foram descritas alterações específicas deste material no SD-OCT, que as distinguem claramente das MER convencionais.¹⁰ Desde a primeira descrição das PER, em 2011,¹¹ que se têm investigado as suas implicações clínicas. O nosso estudo pretendeu avaliar a prevalência deste material em BML, conhecer a história natural desta alteração e os seus efeitos em termos funcionais e anatómicos. Na nossa população, esta alteração foi encontrada em 53,2% dos olhos com BML, correspondendo à maior prevalência de PER em BML até agora reportada, acima dos 30-44% anteriormente descritos.^{2, 8-10}

Quanto ao aspeto morfológico dos BML com esta matéria, o nosso estudo demonstrou pela primeira vez que o maior diâmetro do BML ao nível das camadas intermédias é significativamente maior nos casos que se apresentam com PER, ao passo que o rácio do maior diâmetro das camadas internas pelo maior diâmetro das camadas intermédias é significativamente menor nestes olhos, bem como a espessura do pavimento. O maior diâmetro na abertura do BML não atingiu significância estatística entre os dois grupos. Outro estudo recente⁸ comparou também os perfis anatómicos dos BML com e sem PER, tendo reportado uma menor espessura do pavimento (em concordância com a nossa avaliação) e aberturas maiores nos buracos associados a PER. A menor espessura do pavimento do BML foi também observada noutro estudo.¹ A teoria vigente quanto às PER é que serão tecido recrutado das camadas intermédias da retina para tentar um encerramento do BML. A obtenção de maiores diâmetros em profundidade nestes BML, assim como um pavimento menos espesso estará, assim, possivelmente relacionada não só com a perda de substância nas camadas intermédias e externas da retina, como também pela possível tração exercida por este material na superfície da retina, que alargará os limites do BML externamente, à periferia. Isto poderá justificar também a conformação em “tenda” que verificámos muitas vezes neste tipo de BML, descrita aqui pela primeira vez, com evaginação dos bordos do mesmo em aproximação à margem oposta. Também a verificação da ocorrência significativa de ruptura IS-OS nos BML

com PER pode significar que o recrutamento de tecido cicatrizante pode induzir alterações importantes em camadas mais externas da retina, que no nosso estudo não tiveram implicações estatisticamente significativas na MAVC dos olhos operados ou seguidos conservadoramente, ao contrário do observado por Pang *et al.*⁹ É assim possível que o processo de cicatrização do BML ocorra às custas de alterações importantes na estrutura dos fotorreceptores, embora na nossa análise não tenhamos observado diferenças significativas associadas à presença das PER nos BML.

Não encontramos diferenças estatisticamente significativas nos resultados cirúrgicos dos dois grupos, quer a nível de MAVC final ou percentagem de encerramento do BML. Estes resultados cirúrgicos são semelhantes aos observados por Lai *et al.*⁸ Neste estudo, relatam a presença de um pigmento xantofílico observável na retinografia dos BML associados a PER, de consistência mole, e cuja remoção é difícil quando se faz o peeling da MER/MLI. Uma vez que este tecido é extraído no ato cirúrgico, não seria expectável que os resultados após a cirurgia de BML diferissem entre os grupos.

Também a evolução das dimensões dos BML com e sem PER abordados conservadoramente não diferiu significativamente, tal como a MAVC, o que vai de encontro ao que se encontra publicado por Pang *et al.*⁹ apesar de neste estudo ter sido objetivada uma MAVC inicial significativamente mais baixa no grupo dos BML com PER. No entanto, o seguimento médio dos nossos doentes abordados conservadoramente foi de 32,2±19,2 meses, e do deste outro estudo situou-se nos 26,7±23,0 meses. Considerando a hipótese de as PER corresponderem a tecido cicatrizante, é possível que ambos os seguimentos sejam demasiado curtos para que a cicatrização fisiológica dos BML ocorra, bem como modificações na MAVC.

Sendo uma das limitações do nosso estudo o seu desenho retrospectivo, é possível que as dúvidas em relação à verdadeira proveniência das PER, bem como a sua função ou evolução dos BML a ela associados só sejam completamente esclarecidas com estudos prospetivos, randomizados e com períodos de seguimento mais alargados. Por outro lado, não nos foi possível aceder em retrospectiva aos vídeos cirúrgicos de todos os doentes, pelo que não foi possível observar a remoção do material amarelado na cirurgia descrito noutra estudo, nem perceber outros pormenores intraoperatórios de relevo.¹¹

Em conclusão, este estudo, que corresponde ao maior período de seguimento de BML com PER publicado, permitiu demonstrar que as PER condicionam a configuração do BML, com a presença de maiores diâmetros do BML, bem como leitões menos espessos, o que se poderá atribuir ao recrutamento de células de Muller. Os BML com PER possuem uma razão do diâmetro das camadas internas pelo maior diâmetro significativamente baixa, associada muitas vezes a uma configuração em tenda, em que as margens parecem aproximar-se do limite oposto, o que poderá estar relacionado com as suas funções de cicatrização. No nosso estudo, as PER não interferiram com a história natural dos BML ou com a progressão natural da MAVC, nem com as performances visuais ou taxa de encerramento dos BML nos doentes submetidos a cirurgia.

Os autores declaram não existir qualquer conflito de interesse na elaboração deste estudo.

BIBLIOGRAFIA

1. Bottoni F, Deiro AP, Giani A, Orini C, Cigada M, Staurengi G. The natural history of lamellar macular holes: a spectral domain optical coherence tomography study. *Graefes' archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie.* 2013;251(2):467-75.
2. Compera D, Entchev E, Haritoglou C, Scheler R, Mayer WJ, Wolf A, et al. Lamellar Hole-Associated Epiretinal Proliferation in Comparison to Epiretinal Membranes of Macular Pseudoholes. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(2):373-84 e1.
3. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, de Smet MD, Gaudric A, Reichel E, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology.* 2013;120(12):2611-9.
4. Engler C, Schaal KB, Hoh AE, Dithmar S. [Surgical treatment of lamellar macular hole]. *Ophthalmologie.* 2008;105(9):836-9.
5. Gass JD. Lamellar macular hole: a complication of cystoid macular edema after cataract extraction. *Arch Ophthalmol.* 1976;94(5):793-800.
6. Holland L, Chen JC, Lee LR. Anatomical and Functional Outcomes of Pars Plana Vitrectomy for

Lamellar Macular Defects. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2015;4(3):134-9.

7. Ko J, Kim GA, Lee SC, Lee J, Koh HJ, Kim SS, et al. Surgical outcomes of lamellar macular holes with and without lamellar hole-associated epiretinal proliferation. *Acta Ophthalmol*. 2016.
8. Lai TT, Chen SN, Yang CM. Epiretinal proliferation in lamellar macular holes and full-thickness macular holes: clinical and surgical findings. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2016;254(4):629-38.
9. Pang CE, Spaide RF, Freund KB. Comparing functional and morphologic characteristics of lamellar macular holes with and without lamellar hole-associated epiretinal proliferation. *Retina*. 2015;35(4):720-6.
10. Pang CE, Spaide RF, Freund KB. Epiretinal proliferation seen in association with lamellar macular holes: a distinct clinical entity. *Retina*. 2014;34(8):1513-23.
11. Parolini B, Schumann RG, Cereda MG, Haritoglou C, Pertile G. Lamellar macular hole: a clinicopathologic correlation of surgically excised epiretinal membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(12):9074-83.
12. Schumann RG, Compera D, Schaumberger MM, Wolf A, Fazekas C, Mayer WJ, et al. Epiretinal membrane characteristics correlate with photoreceptor layer defects in lamellar macular holes and macular pseudoholes. *Retina*. 2015;35(4):727-35.
13. Witkin AJ, Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS, Bauman CR, Rogers AH, et al. Redefining lamellar holes and the vitreomacular interface: an ultrahigh-resolution optical coherence tomography study. *Ophthalmology*. 2006;113(3):388-97.

CONTACTO

Marco Marques
mfolivmarques@gmail.com

