

Neovascularização coroideia de causa inflamatória: Opções terapêuticas

Bárbara Borges¹, Ana Cabugueira¹, Isabel Domingues², Miguel Marques³,
Pinto Ferreira³, João Lisboa³, Rita Flores³

Serviço de oftalmologia - Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

¹Médico Interno de oftalmologia - Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

²Assistente Hospitalar de Oftalmologia - Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

³Assistente Hospitalar Graduado de oftalmologia - Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

RESUMO

Introdução: Uma complicação das doenças oculares inflamatórias é a neovascularização coroideia (NVC). Apesar de ser rara, é uma causa importante de perda de visão nestes doentes. As opções terapêuticas incluem, além do tratamento dirigido à doença inflamatória, a fotocoagulação a LASER, terapia fotodinâmica com verteporfina (TFD) e, mais recentemente, agentes farmacológicos anti-VEGF.

Objectivo: Analisar uma série de 10 casos de NVC de etiologia inflamatória.

Métodos: Os autores descrevem uma série de 10 casos (10 olhos) de NVC de causa inflamatória. Os parâmetros analisados incluem: etiologia da uveíte, localização da NVC, evolução das acuidades visuais e da espessura macular central (EMC) após TFD ou injeção intravítrea (IV) de fármacos anti-VEGF (bevacizumab ou ranibizumab).

Resultados: Na série apresentada, a coroidite multifocal surge como a etiologia mais frequente. Apenas um doente apresentava NVC extrafoveal (justapapilar), sendo que 5 apresentavam NVC justafoveal e 4 NVC subfoveal. Seis doentes foram tratados com IV anti-VEGF, com uma média de 3 IV e quatro doentes foram submetidos a TFD, com uma média de 2 sessões. No grupo tratado com IV, assistiu-se a melhoria das acuidades visuais em 5 casos. No grupo tratado com TFD verificou-se melhoria da AV em 2 doentes e a manutenção da mesma acuidade visual em 2 doentes. Observou-se uma diminuição da EMC em todos os doentes, sendo esta mais marcada no grupo tratado com IV anti-VEGF.

Discussão / Conclusão: A NVC é uma complicação grave das doenças inflamatórias, para a qual não existem *guidelines* de tratamento. Apesar de a nossa amostra ser pequena, os resultados parecem mostrar um bom *outcome* nos doentes tratados com IV anti-VEGF, sugerindo assim que esta é uma opção terapêutica importante para estes doentes. Enfatizamos a importância da realização de estudos multicêntricos, randomizados e controlados para validar esta opção terapêutica.

Palavras chave

Neovascularização inflamatória, terapia fotodinâmica, injeção intravítrea de agente anti-VEGF.

ABSTRACT

Introduction: Choroidal neovascularization (CNV) is a documented complication of uveitis. Despite being rare, it is an important cause of loss of vision in these patients. Therapeutic options include, in addition to treatment directed to inflammatory disease, LASER photocoagulation, photodynamic therapy with verteporfin (PDT) and, more recently, antivascular endothelial growth factor (VEGF) drugs.

Purpose: To evaluate a series of 10 cases of inflammatory CNV.

Methods: The authors describe a series of 10 cases (10 eyes) of inflammatory CNV. The following parameters were evaluated: uveitis etiology, CNV location, visual acuity changes and central macular thickness (CMT) after PDT with verteporfin or intravitreal injection (IV) of anti-VEGF drugs (bevacizumab or ranibizumab).

Results: In our series, multifocal choroiditis emerges as the most frequent etiology. Only 1 patient presented with extrafoveal CNV (justapapilar), 5 presented with juxtafoveal CNV and 4 with subfoveal CNV. Six patients were treated with anti-VEGF IV, with an average of 3 IV, and four patients underwent PDT, with an average of 2 sessions. In the group treated with anti-VEGF IV, visual acuity improved in 5 cases. In the group treated with PDT, visual acuity improved in 2 patients and remained the same in 2 patients. There was a decrease of CMT in all patients, which was more evident in the group treated with anti-VEGF IV.

Discussion / Conclusion: CNV is a serious complication of inflammatory diseases, for which there are no treatment guidelines. Although our sample is small, the results seem to show a good outcome in patients treated with anti-VEGF IV, suggesting that this is an important therapeutic option for these patients. We emphasize the importance of multicenter, randomized and controlled studies to validate this therapeutic option.

Key-words

Inflammatory choroidal neovascularization, photodynamic therapy, anti-VEGF intravitreal injection.

INTRODUÇÃO

A neovascularização coroideia (NVC) é uma complicação reconhecida da doença inflamatória ocular. Apesar de ser rara, é uma das causas mais importantes de diminuição grave da acuidade visual nestes doentes¹.

Tanto as uveítes infecciosas como as não infecciosas podem complicar-se de NVC. Apesar de os mecanismos de formação de neovasos nestes doentes não serem ainda completamente compreendidos, acredita-se que nas uveítes infecciosas o mecanismo resulte de uma acção directa dos microorganismos no espaço sub-retiniano, enquanto nas uveítes não-infecciosas a NVC se deva a um processo auto-inflamatório².

A NVC inflamatória é tipicamente uma NVC tipo 2, isto é, os neovasos atingem o espaço sub-retiniano, atravessando o epitélio pigmentar da retina (EPR). Ocorre a deposição de antigénios na membrana de Bruch, que desencadeiam uma resposta inflamatória local, levando à formação de rupturas na membrana de Bruch; ocorre então uma proliferação de tecido de granulação para o espaço sub-retiniano. Observou-se também uma expressão aumentada de factor de crescimento endotelial vascular nos doentes com NVC^{2, 3, 4}.

O curso natural na NVC inflamatória extrafoveal e juxtafoveal é variado. Alguns autores descrevem casos seleccionados que apresentaram bom prognóstico sem

tratamento ou quando tratados com fotocoagulação a LASER^{5, 6}. Durante alguns anos, as opções terapêuticas nestes casos incluíam a fotocoagulação a LASER, a administração de corticoides locais e sistémicos ou a excisão cirúrgica. No entanto, grande parte destes procedimentos apresentavam limitações e uma taxa muito alta de recorrências⁵. Até recentemente, a TFD com verteporfina era a única opção que permitia o tratamento de lesões subfoveais com algum sucesso⁷. Actualmente, com o aparecimento de agentes inibidores do factor de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF) surge uma nova alternativa terapêutica para estes doentes¹.

OBJECTIVO

Analisar uma série de 10 casos de NVC de etiologia inflamatória e seu *outcome* após terapêutica.

MATERIAL E MÉTODOS

Os autores descrevem uma série de 10 casos (10 olhos) de NVC de causa inflamatória.

Nesta revisão, foram incluídos doentes com diagnóstico de doença inflamatória ocular não-activa, com NVC, que foram submetidos a TFD com verteporfina ou IV anti-VEGF.

O tratamento foi realizado na evidência de NVC activa. O diagnóstico de NVC activa foi baseado nos resultados da observação do fundo ocular por biomicroscopia (presença de descolamento seroso com ou sem hemorragias retinianas), angiografia fluoresceínica (presença de uma fase precoce de hiperfluorescência com difusão numa fase tardia), e tomografia de coerência óptica (OCT; presença de fluido intra-retiniano ou subretiniano).

Foi analisada a etiologia da doença inflamatória e a localização da NVC.

As acuidades visuais foram avaliadas pela escala ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) em logMAR à data do diagnóstico de NVC, um mês após terapêutica e no momento actual. Nas mesmas datas foi também avaliada a espessura macular central (EMC) por OCT.

Os doentes submetidos a TFD foram tratados de acordo com o protocolo *standart* (injecção de verteporfina na dose de 6 mg/m² de superfície corporal e irradiação com laser de diodo de 689 nm na dose de 50 J/cm², com irradiância de 600 mW/cm², 15 minutos após o início da injecção). Os doentes tratados com IV foram injectados com bevacizumab ou ranibizumab.

RESULTADOS

A coroidite multifocal surge como a etiologia mais frequente nos 10 casos apresentados (n = 5), seguida de corioidopatia ponteada interna (n = 2), toxoplasmose (n=2) e síndrome Vogt-Koyanagi-Harada (n = 1). (Tabela 1)

Apenas um doente apresentava NVC de localização extrafoveal (justapapilar-Coroidite Multifocal), sendo que 5 apresentavam NVC justafoveal e 4 NVC subfoveal. (Tabela 2)

Em relação à terapêutica instituída, 6 doentes foram tratados com IV anti-VEGF e 4 doentes foram submetidos a TFD com verteporfina.

No grupo tratado com IV, os doentes foram submetidos em média a 3 IV. Três doentes foram tratados com ranibizumab e 3 doentes foram tratados com bevacizumab.

Tabela 1 | Etiologia da doença inflamatória.

Etiologia da doença inflamatória	
Coroidite Multifocal	5
Corioidopatia Ponteada Interna	2
Toxoplasmose	2
Síndrome VKH	1

Tabela 2 | Localização da NVC.

Localização da NVC	
Extrafoveal	1
Subfoveal	4
Justafoveal	5

Tabela 3 | Evolução da AV (logMAR) no grupo tratado com IV anti-VEGF.

Evolução da AV (logMAR) IV anti-VEGF				
	AV Baseline	AV 1 mês após IV	AV final	Ganho linhas AV
1	0,30	0,15	0,00	4
2	0,30	0,10	0,00	4
3	0,70	0,70	0,70	0
4	1,30	1,00	0,52	11
5	0,20	0,17	0,10	2
6	1,30	0,89	0,80	7

Assistiu-se a melhoria das acuidades visuais em 5 casos e a manutenção da acuidade visual num dos casos; em todos os casos observou-se uma redução da ECM. (Tabelas 3 e 4)

No grupo tratado com TFD, os doentes foram submetidos a uma média de 2 sessões. Verificou-se melhoria da AV em 2 doentes e a manutenção da mesma acuidade visual em

Tabela 4 | Evolução da EMC (µm) no grupo tratado com IV anti-VEGF.

Evolução EMC (µm) IV anti-VEGF				
	EMC Baseline	EMC 1 mês após IV	EMC final	Δ EMC
1	414	366	298	-116
2	628	476	266	-362
3	499	412	363	-136
4	451	395	312	-139
5	457	400	302	-155
6	518	432	338	-180

Tabela 5 | Evolução da AV (logMAR) no grupo tratado com TFD.

Evolução da AV (logMAR) TFD				
	AV Baseline	AV 1 mês após TFD	AV final	Ganho linhas AV
1	0,40	0,40	0,40	0
2	0,15	0,10	0,00	1
3	0,40	0,40	0,40	0
4	0,30	0,18	0,00	4

Tabela 6 | Evolução da EMC (µm) no grupo tratado com TFD.

Evolução EMC (µm) PDT				
	EMC Baseline	EMC 1 mês após TFD	EMC final	Δ EMC
1	430	410	404	-26
2	484	421	306	-178
3	470	399	352	-118
4	482	358	291	-191

2 doentes; observou-se também uma diminuição da EMC em todos os doentes. (Tabelas 5 e 6)

Quando comparados os grupos em relação a melhoria da AV, verifica-se um maior ganho de linhas de acuidade visual no grupo tratado com IV anti-VEGF. (Tabelas 3 e 5)

Observa-se também uma redução da EMC maior no grupo tratado com IV anti-VEGF quando comparada com a redução da EMC no grupo submetido a TFD com verteporfina. (Tabelas 4 e 6)

Não foram registadas complicações da TFD ou da IV anti-VEGF.

DISCUSSÃO

Não existem actualmente *guidelines* específicas para o tratamento de NVC resultante de doenças inflamatórias.

Até recentemente, as opções terapêuticas para a CNV inflamatória limitavam-se à observação, fotocoagulação a LASER, corticoterapia e TFD⁸⁻⁴⁴.

A fotocoagulação a LASER é utilizada em casos de CNV extrafoveais; no entanto está associada a uma taxa

de recidiva considerável e não está indicada para lesões justafoveais ou subfoveais devido ao risco de expansão da cicatriz coriorretiniana e consequência diminuição da AV⁴⁵.

A administração de corticoides por via sistémica ou sub-tenoniana visa controlar a inflamação e reduzir os estímulos pró-angiogénicos; ainda assim, em muitos assiste-se a uma progressão da NVC mesmo com controlo adequado da inflamação³³.

A TFD com verteporfina surgiu como uma opção terapêutica para os doentes com lesões subfoveais e justafoveais. O valor desta terapêutica é ainda incerto, sendo que a sua maior limitação diz respeito ao desenvolvimento de atrofia subfoveal significativa. Apesar de na maior parte das séries descritas verificar-se uma estabilização da lesão, a melhoria da acuidade visual não é tão consistente. Sapersstein et al reportou uma série de 26 doentes em que 14 apresentaram melhoria da AV, 7 mantiveram a mesma AV e 4 apresentaram deterioração da AV ao fim de 12 meses.⁴³ Já na série descrita por Leslie e seus associados, é relatada uma melhoria da AV em todos os doentes após TFD com verteporfina. Estes autores defendem que em alguns doentes a redução da resposta inflamatória, responsável pela neoangiogénese, pode não ser suficiente para induzir a regressão da NVC após a sua formação; assim a TFD tem um papel importante nestes casos uma vez que actua através de um mecanismo distinto. Segundo Leslie *et al* lesões iniciais poderão regredir quando tratadas com agentes immunossuppressores em altas doses mas o tratamento de NVC instalada requer TFD⁴⁶.

A identificação de factores estimulantes envolvidos no mecanismo de formação dos neovasos permite-nos desenvolver e utilizar fármacos que inibam o processo, com efeitos adversos mínimos. Na NVC inflamatória, em particular, o VEGF parece desempenhar um papel crucial na angiogénese. Os leucócitos e os macrófagos são capazes de produzir VEGF e este, por sua vez, é capaz de estimular a sua produção por parte das células inflamatórias. Assim, é criado um circuito fechado que leva a uma formação contínua de neovasos e manutenção da neovascularização⁴⁷. Tendo por base esta premissa, parece-nos que a utilização de agentes anti-VEGF, que interfiram e inibam o processo seja uma opção terapêutica importante nestes doentes. Mansour e os seus associados descreveram os resultados de uma série em que 81 olhos com diagnóstico de NVC inflamatória foram tratados com IV de bevacizumab; os resultados foram positivos, verificando-se não só uma melhoria da AV na maior parte dos doentes como uma redução da EMC significativa¹. Também Rouvas *et al* descreve resultados semelhantes quando os doentes são submetidos a IV de ranibizumab⁴⁸.

Na série apresentada neste trabalho, os resultados

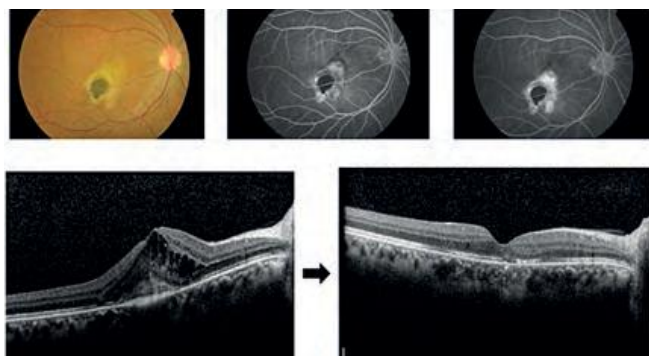


Fig. 1 | Doente do sexo feminino, 42 anos, com diagnóstico de toxoplasmose. As imagens superiores mostram a angiografia fluoresceínica à data de diagnóstico de NVC. As imagens inferiores mostram a EMC antes e depois de terapêutica com anti-VEGF. As acuidades visuais evoluíram de 0.30 para 0.00 (logMAR).

são coincidentes com os resultados de outros trabalhos publicados.

Trata-se de um estudo retrospectivo com um recuo de 10 anos; assim, 4 doentes foram tratados com TFD na era pré-anti-VEGF.

Nos doentes tratados com TFD, observou-se redução da EMC em todos os doentes, melhoria da AV em 2 doentes e manutenção da AV em 2 doentes. Os dois doentes em que não se verificou melhoria da AV apresentavam doença subfoveal e uma AV na altura do diagnóstico pior que os doentes que melhoraram.

Os resultados obtidos nos doentes tratados com IV anti-VEGF são globalmente melhores. (Fig. 1)

Em todos estes doentes observou-se uma redução da EMC significativa. (Fig. 2 e Fig. 3)

Apenas um doente não apresentou melhoria da AV;

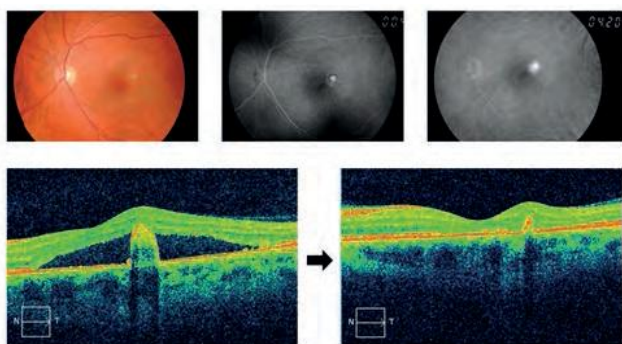


Fig. 2 | Doente do sexo feminino, 45 anos, com diagnóstico de coroidite multifocal. As imagens superiores mostram a angiografia fluoresceínica à data de diagnóstico de NVC. As imagens inferiores mostram a EMC antes e depois de terapêutica com anti-VEGF.

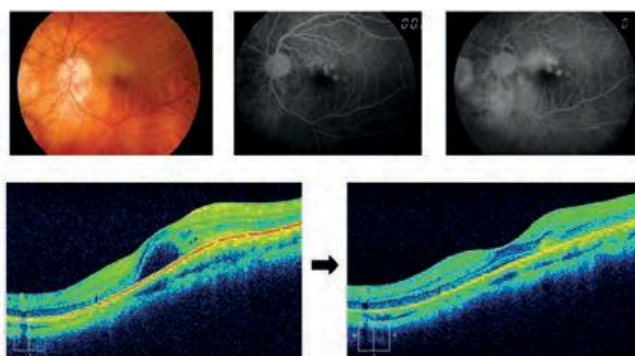


Fig. 3 | Doente do sexo feminino, 50 anos, com diagnóstico de coroidopatia pontuada interna. As imagens superiores mostram a angiografia fluoresceínica à data de diagnóstico de NVC. As imagens inferiores mostram a EMC antes e depois de terapêutica com anti-VEGF.

trata-se de um doente com uma lesão extensa de localização subfoveal, com diagnóstico de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; a NVC como complicação desta doença é um factor de pior prognóstico²³. (Fig.4)

O *outcome* visual final relacionou-se de uma forma mais significativa com a localização da lesão do que com a sua etiologia, apresentando as lesões justafoveais e a lesão justapapilar melhores resultados do que as lesões subfoveais. Os resultados obtidos com as IV de bevacizumab foram similares aos resultados obtidos com as IV de ranibizumab.

Poder-se-á discutir que os doentes com doenças inflamatórias podem manter inflamação crónica, indolente, mesmo após o tratamento da uveíte, o que poderá predispor ao desenvolvimento de NVC, sendo por isso aconselhável a terapia imunomoduladora sistémica. No entanto, Arevalo e seus colaboradores defendem que a IV anti-VEGF é menos prejudicial em termos de efeitos adversos

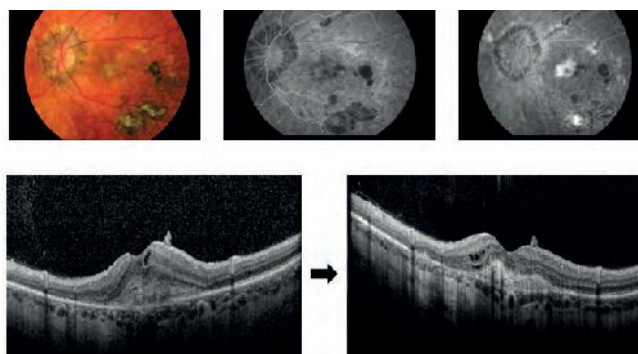


Fig. 4 | Doente do sexo feminino, 32 anos, com diagnóstico de síndrome Vogt-Koyanagi-Harada. As imagens superiores mostram a angiografia fluoresceínica à data de diagnóstico de NVC. As imagens inferiores mostram a EMC antes e depois de terapêutica com anti-VEGF.

sistémicos e que permite a obtenção de níveis terapêuticos na coróide de forma rápida e eficaz³.

CONCLUSÃO

A NVC é uma complicação grave das doenças inflamatórias, para a qual não existem guidelines de tratamento. Apesar do pequeno número de doentes da nossa série e da inexistência de controlos, a terapêutica com IV anti-VEGF mostra resultados promissores na melhoria da AV e redução da EMC que sugerem assim que esta é uma opção importante no tratamento destes doentes. Enfatizamos a importância da realização de estudos multicêntricos, randomizados e controlados para validar esta opção terapêutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Mansour AM, Arevalo JF, Fardeau C, Hrisomalos EN, Chan WM, Lai TY, Ziemssen F, Ness T, Sibai AM, Mackensen F, Wolf A, Hrisomalos N, Heiligenhaus A, Spital G, Jo Y, Gomi F, Ikuno Y, Akesbi J, LeHoang P, Adan A, Mahendradas P, Khairallah M, Guthoff R, Ghandour B, Küçükerdönmez C, Kurup SK. Three-year visual and anatomic results of administering intravitreal bevacizumab in inflammatory ocular neovascularization. *Can J Ophthalmol*. 2012 Jun;47(3):269-74.
2. Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2004 Mar;137(3):496-503.
3. Arevalo JF, Adan A, Berrocal MH, Espinoza JV, Maia M, Wu L, Roca JA, Quiroz-Mercado H, Ruiz-Moreno JM, Serrano MA; Pan-American Collaborative Retina Study Group. Intravitreal bevacizumab for inflammatory choroidal neovascularization: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Retina*. 2011 Feb;31(2):353-63.
4. B Lafaut, S Aisenbrey, B Vanden, R Krott, C Jonescu-Cuyper, S Reynders, and K Bartz-Schmidt. Clinicopathological correlation of retinal pigment epithelial tears in exudative age related macular degeneration: pretear, tear, and scarred tear. *Br J Ophthalmol*. Apr 2001; 85(4): 454-460.
5. Adán A, Mateo C, Navarro R, Bitrian E, Casaroli-Marano RP. Intravitreal bevacizumab (avastin) injection as primary treatment of inflammatory choroidal neovascularization. *Retina*. 2007 Nov-Dec;27(9):1180-6.
6. Watzke RC, Packer AJ, Folk JC, Benson WE, Burgess D, Ober RR. Punctate inner choroidopathy. *Am J Ophthalmol*. 1984 Nov;98(5):572-84.
7. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2003 Aug;110(8):1517-25.
8. Watzke RC, Packer AJ, Folk JC, et al. Punctate inner choroidopathy. *Am J Ophthalmol* 1984;98:572-84.
9. Krause AC, Hopkins WG. Ocular manifestation of histoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1951;34:564-6.
10. Brown J Jr, Folk JC, Reddy CV, et al. Visual prognosis of multifocal choroiditis, punctate inner choroidopathy and the diffuse retinal fibrosis syndrome. *Ophthalmology* 1996;103:1100-5.
11. Kleiner RC, Ratner CM, Enger MS, et al. Subfoveal neovascularization in the ocular histoplasmosis syndrome: a natural history study. *Retina* 1988;8:225-9.
12. Olk JR, Burgess DB, McCormick PA. Subfoveal and Juxtafoveal Subretinal Neovascularisation in the Presumed Ocular Histoplasmosis syndrome: visual prognosis. *Ophthalmology* 1984;91:1592-602.
13. Flaxel CJ, Owens SL, Mulholland B, et al. The use of corticosteroids for choroidal neovascularisation in young patients. *Eye* 1998;12:266-72.
14. Fine SL, Wood WJ, Isernhagen RD, et al. Laser treatment for subfoveal neovascular membranes in ocular histoplasmosis syndrome: results of a pilot randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1993;111:19-20.
15. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. One year results of two randomized clinical trials—TAP report 1. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-45.
16. Motero JA, Ruiz-Moreno JM. Verteporfin photodynamic therapy in highly myopic subfoveal choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2003;87:173-6.
17. Spaide RF, Martin ML, Slakter J, et al. Treatment of idiopathic subfoveal choroidal neovascular lesions using photodynamic therapy with verteporfin. *Am J Ophthalmol* 2002;134:62-8.
18. Karacorlu M, Karacorlu S, Ozdemir H, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization in patients with angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 2002;134:360.
19. Shaikh S, Ruby AJ, Williams GA. Photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 2003;135:1-6.
20. Wang LK, Kansal S, Pulido JS. Photodynamic therapy for the treatment of choroidal neovascularization secondary to rubella retinopathy. *Am J Ophthalmol*

- 2002;134:790–2.
21. Spaide RF, Freund KB, Slakter J, et al. Treatment of subfoveal choroidal neovascularization associated with multifocal choroiditis and panuveitis with photodynamic therapy. *Retina* 2002;22:545–9.
 22. Coquelet P, Postelmans L, Snyers B, et al. Successful photodynamic therapy combined with laser photocoagulation in three eyes with classic subfoveal choroidal neovascularisation affecting two patients with multifocal choroiditis: case reports. *Bulletin de la Societe Belge d Ophthalmologie* 2002;283:69–73.
 23. Farah ME, Costa RA, Muccioli C, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 2002;134:137–9.
 24. Dantas MA, Slakter JS, Negrao S, et al. Photodynamic therapy with verteporfin in mallatia leventinese. *Ophthalmology* 2002;109:296–301.
 25. Valmaggia C, Niederberger H, Helbig H. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization in fundus flavimaculatus. *Retina* 2002;22:111–13.
 26. Battaglia Parodi M, Da Pozzo S, Toto L, et al. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization associated with choroidal osteoma. *Retina* 2001;21:660–1.
 27. Battaglia Parodi M, Da Pozzo S, Ravalico G. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization associated with pattern dystrophy. *Retina* 2003;23:171–6.
 28. Potter MJ, Szabo SM, Chan EY, et al. Photodynamic therapy of a subretinal neovascular membrane in type 2A idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis. *Am J Ophthalmol* 2002;133:144–51.
 29. Rogers AH, Greenberg PB, Martidis A, et al. Photodynamic therapy of polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003;34:60–3.
 30. Battaglia Parodi M, Da Pozzo S, Ravalico G. Photodynamic therapy in chronic serous chorioretinopathy. *Retina* 2003;23:235–7.
 31. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1109–14.
 32. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five year results from randomized trials. *Arch Ophthalmol* 1994;112:500–9.
 33. Martidis A, Miller DG, Ciulla TA, et al. Corticosteroids as an antiangiogenic agent for histoplasmosis-related subfoveal choroidal neovascularization. *J Ocul Pharmacol Ther* 1999;15:425–8.
 34. Dees C, Arnold JJ, Forrester JV, et al. Immunosuppressive treatment of choroidal neovascularization associated with endogenous posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1456–61.
 35. Olsen TW, Capone A Jr, Sternberg P Jr, et al. Subfoveal choroidal neovascularization in punctate inner choroidopathy. Surgical management and pathologic findings. *Ophthalmology* 1996;103:2061–9.
 36. Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS, et al. Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology* 1994;101:1384–96.
 37. Berger AS, Conway M, Del Priore LV, et al. Submacular surgery for subfoveal choroidal neovascular membranes in patients with presumed ocular histoplasmosis. *Arch Ophthalmol* 1997;115:991–6.
 38. Holecamp NM, Thomas MA, Dickinson JD, et al. Surgical removal of subfoveal choroidal neovascularization in presumed ocular histoplasmosis: stability of early visual results. *Ophthalmology* 1997;104:22–6.
 39. Stone TW, Sternberg P Jr. Submacular surgery trials update. *Ophthalmol Clin North Am* 2002;15:479–88.
 40. Chatterjee S, Gibson JM. Photodynamic therapy: a treatment option in choroidal neovascularisation secondary to punctate inner choroidopathy. *Br J Ophthalmol* 2003;87:925–7.
 41. Rogers AH, Duker JS, Nichols N, et al. Photodynamic therapy of idiopathic and inflammatory choroidal neovascularization in young adults. *Ophthalmology* 2003;110:1315–20.
 42. Sickenberg M, Schmidt-Erfurth U, Miller JW, et al. A preliminary study of photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in pathologic myopia, ocular histoplasmosis syndrome, angioid streaks and idiopathic causes. *Arch Ophthalmol* 2000;118:327–36.
 43. Saperstein DA, Rosenfeld PJ, Bressler NM, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin in the ocular histoplasmosis syndrome: one-year results of an uncontrolled, prospective case series. *Ophthalmology* 2002;109:1499–505.
 44. Busquets MA, Shah GK, Wickens J, et al. Ocular photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization secondary to ocular histoplasmosis syndrome. *Retina* 2003;23:299–306.
 45. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol*. 1991 Aug;109(8):1109-14.
 46. Leslie T, Lois N, Christopoulou D, Olson JA, Forrester JV. Photodynamic therapy for inflammatory choroidal

- neovascularisation unresponsive to immunosuppression. *Br J Ophthalmol.* 2005 Feb;89(2):147-50.
47. Tatar O, Yoeuek E, Szurman P, Bartz-Schmidt KU; Tübingen Bevacizumab Study Group, Adam A, Shinoda K, Eckardt C, Boeyden V, Claes C, Pertile G, Scharioth GB, Grisanti S. Effect of bevacizumab on inflammation and proliferation in human choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol.* 2008 Jun;126(6):782-90.
48. Rouvas A1, Petrou P, Douvali M, Ntouraki A, Vergados I, Georgalas I, Markomichelakis N. Intravitreal ranibizumab for the treatment of inflammatory choroidal neovascularization. *Retina.* 2011 May;31(5):871-9.