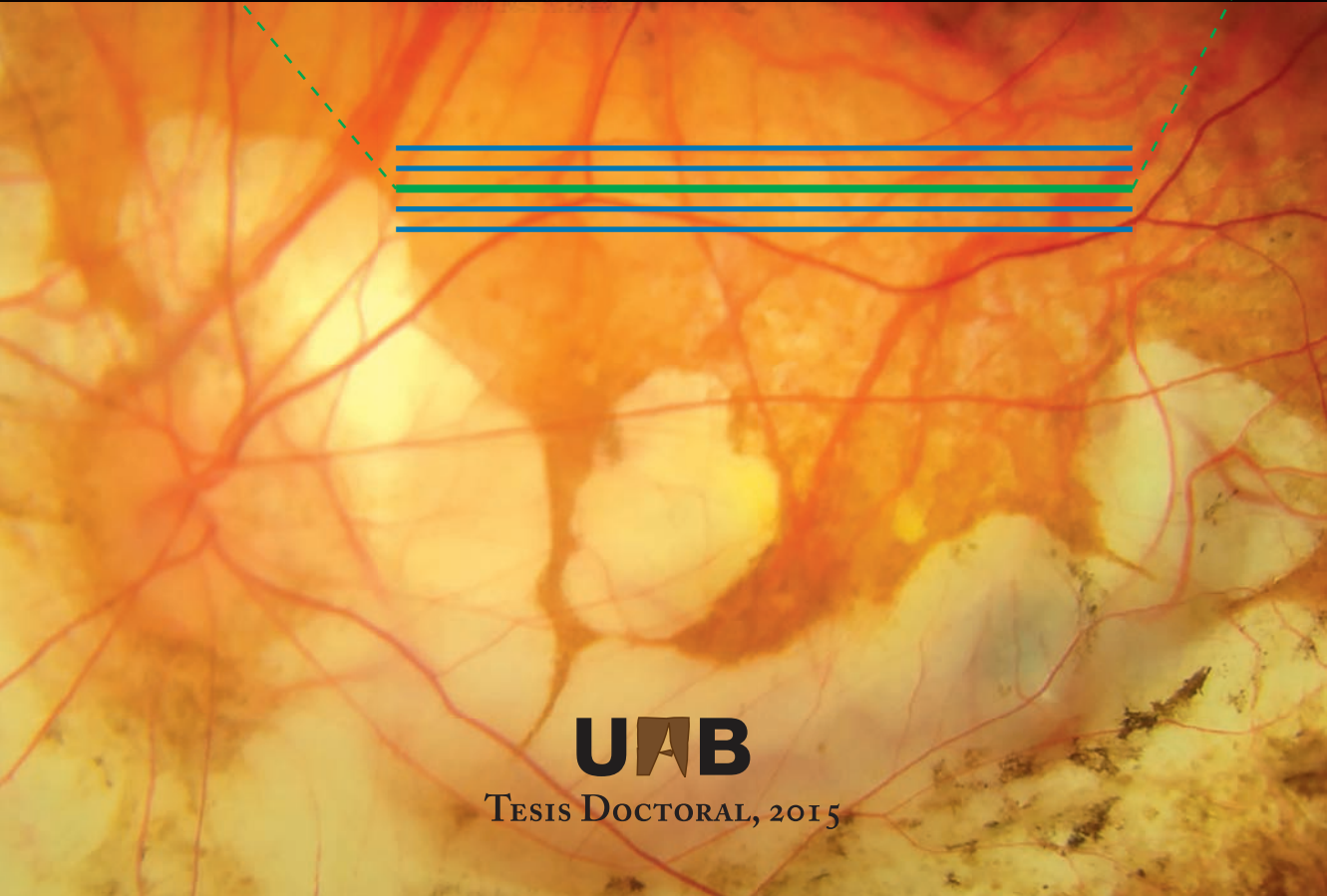
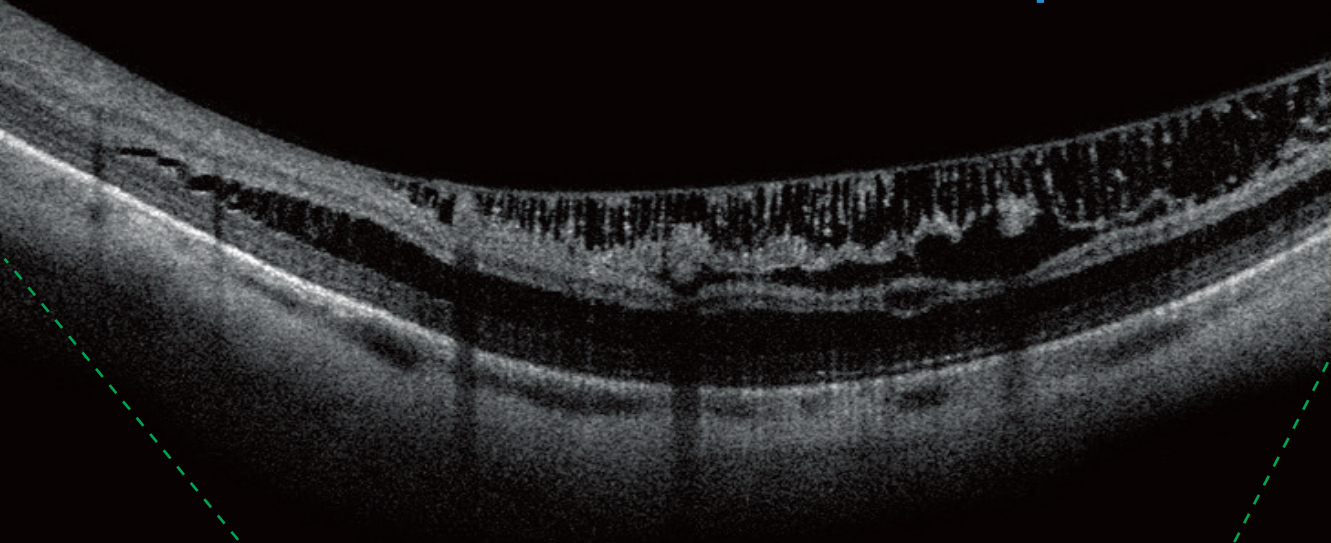


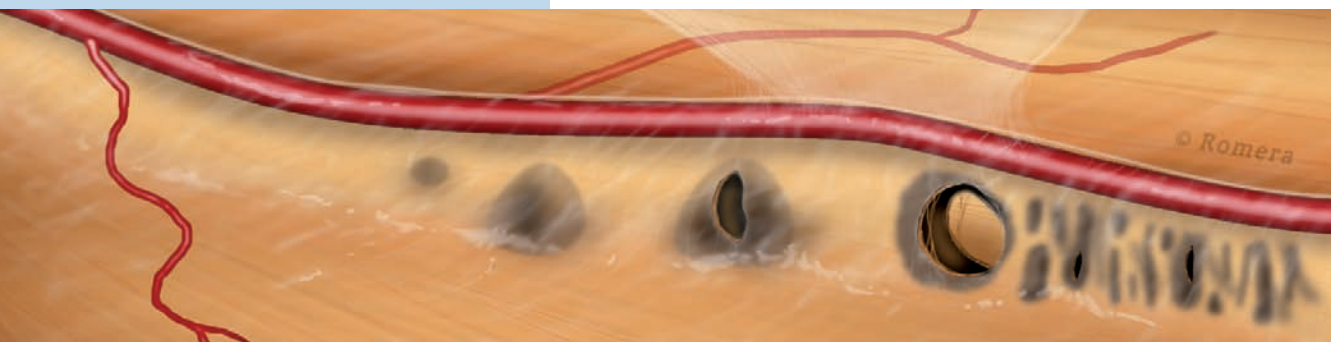
J. Ignacio Vela

Estudio de las lesiones paravasculares en el paciente alto miope mediante OCT de dominio espectral



UAB

TESIS DOCTORAL, 2015



Discusión

5

- 5.1** Discusión del material y método empleados en el estudio
- 5.2** Discusión de los datos demográficos y las características oculares
- 5.3** Discusión de las lesiones paravasculares aisladas
- 5.4** Discusión de la relación entre las lesiones paravasculares
- 5.5** Discusión de las lesiones con afectación macular y su relación con las lesiones paravasculares

5.1

Discusión

De los materiales y métodos empleados

En el presente estudio se han recogido 306 ojos con alta miopía correspondientes a 178 pacientes consecutivos. Para llevarlo a cabo, se ha diseñado un estudio transversal, observacional y bicéntrico con un período de reclutamiento de un año.

La evolución de las anomalías que afectan a la interfase vitreoretiniana de los ojos con alta miopía es variable según la patología que se estudia.²²⁸ La más estudiada ha sido la retinosquiasis macular. Los estudios longitudinales concluyen que suele ser una patología estable pero puede ser progresiva en presencia de tracciones en la interfase.^{206,209,223}

Las lesiones retinianas que se encuentran cerca de las arcadas vasculares de estos ojos han sido poco estudiadas. Ello se debe a que no se les atribuye influencia en las patologías que pueden favorecer una pérdida de visión y a que el desarrollo de la tecnología OCT es relativamente reciente en el tiempo. Además, la progresión esperada para este tipo de lesiones paravasculares (quistes, defectos de capas internas retinianas o retinosquiasis) es lenta. Debido a ello, se ha optado por realizar un estudio transversal. Este diseño nos ha permitido obtener la información de los pacientes de una manera relativamente sencilla y en un corto período de tiempo. Al ser la MM una alteración frecuente en nuestro medio, este tipo de estudios son útiles no sólo para describir lesiones, sino también para estudiarlas.

En el diseño se ha incluido un estudio de casos y controles para conocer mejor la prevalencia y poder analizar las lesiones paravasculares en los ojos miopes. En este estudio se han reclutado 51 ojos para el grupo control. Aunque el número ideal de controles es igualar

al menos al número de casos, los resultados obtenidos durante el estudio resultaron determinantes para finalizar el reclutamiento de controles, siendo el número de éstos suficiente para la significación estadística.

Para facilitar la selección de los pacientes, se reclutaron los casos y los controles de dos centros oftalmológicos de Barcelona. La proximidad geográfica de los mismos, el mismo personal investigador involucrado y el mismo material de exploración, incluido el dispositivo OCT, facilitaron que la muestra poblacional fuera homogénea y representativa de la población a la que se quiere extrapolar los datos. Además, la obtención de pacientes del ambulatorio del cual el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau es referencia, ha evitado la posible aparición de un sesgo hospitalario.

En cuanto a la inclusión de los pacientes en este estudio, el criterio para que un ojo con MM formara parte de los casos era presentar una LA igual o mayor de 26,5 mm y/o un equivalente esférico igual o mayor de -8 D. Hay que destacar que la mayoría de ojos han presentado las dos condiciones simultáneamente; tan sólo 5 ojos presentaron una de las dos. El límite de 26,5 mm está universalmente aceptado en la literatura científica, existiendo algún artículo que lo baja a 26 mm.²²⁹⁻²³¹

El límite del equivalente esférico es más variable. La mayoría de estudios publicados definen el equivalente esférico mínimo para considerar la MM en dos valores: -6 D^{209,230,232-236} o -8 D.^{124,129,203-206,223,229,237-241} Esto es debido a las diferentes clasificaciones que existen y a que no hay un consenso claro en dicho límite. Nosotros hemos adoptado el último valor por diferentes motivos: los pocos estudios publicados que hacen referencia a las lesiones paravasculares, excepto uno,²³¹ toman este valor como límite. Existe una tendencia en los estudios hechos en Japón a definir la MM como aquel equivalente esférico mayor de -8 D, seguramente porque la prevalencia de MM es más alta que en otros países. Como se ha comentado en la introducción, la prevalencia de MM en España es equiparable a la del país oriental,²³ por lo que parece lógico tomar este valor como referencia. Además, incluyendo los ojos menos miopes y teniendo en cuenta los resultados que se comentarán a continuación, se produciría una dilución de los datos, que podría falsear el resultado final. Por lo anteriormente expuesto y a sabiendas de que la elección de -6 D hubiera acortado el tiempo en la recolección de datos, creemos que la elección de -8 D representa mejor la población de estudio.

La OCT ha significado la prueba prínceps en este estudio. Es importante destacar que el paso de la tomografía de dominio tiempo a dominio espectral ha supuesto una mayor resolución de las imágenes. Ello es clave para la detección de las lesiones paravasculares, ya

que éstas presentan un tamaño de pocas micras y, consecuentemente, la utilización de dispositivos basados en el dominio tiempo infraestimaría la detección de las lesiones. Así como la tomografía de dominio espectral es muy superior a la de dominio tiempo en la detección de las alteraciones que aparecen alrededor de los vasos, no está tan clara la superioridad de la tomografía *swept-source* en el análisis de este tipo de lesiones. Ello se debe a que sí que existe un aumento en la velocidad de captación de imágenes y una mayor penetración de la luz en los tejidos retinianos pero no parece existir un salto de calidad equiparable en la resolución de la imagen. La visualización de las lesiones que se encuentran a nivel coroideo como las cavitaciones peripapilares sí que puede verse incrementada utilizando la tomografía *swept-source* y, por lo tanto, estar infradiagnosticada esta patología en nuestro estudio con respecto a un hipotético estudio con una tecnología de mayor poder de penetración.

Una de las ventajas del protocolo de adquisición de imagen del dispositivo utilizado en el estudio ha sido el uso del *HD 5-line raster* a través de las arcadas vasculares. Los 5 cortes tomográficos adyacentes en una misma zona facilitan la búsqueda de las lesiones, ya que en muchas ocasiones se han detectado lesiones en uno de los cortes laterales y no en el central. Esta ha sido una ventaja frente al protocolo *HD line raster*, que también se ha realizado para obtener imágenes de mayor calidad, pero no para su localización.

Se han realizado al menos 30 cortes tomográficos a nivel de las arcadas vasculares. Nuestro protocolo de actuación coincide con el realizado en otros estudios.²³⁸ La detección de las lesiones ha dependido de una manera directa de la exploración realizada por el optometrista. Se le ha enmascarado a los datos del paciente y del ojo en estudio para evitar errores sistemáticos en este proceso. Aún así, los resultados finales podrían estar infradiagnosticados al depender del factor humano.

Una variable básica para entender los resultados de este estudio ha sido la presencia o no del estafiloma. No se ha realizado ecografía en modo B para valorar el grado de EP. Sin embargo, sí que se han clasificado las ectasias según el tipo de EP. Creemos que para valorar la presencia o no de esta alteración no es necesario valorar el grado, ya que éste solamente mide la profundidad de la ectasia. El tipo de EP permite su localización en el fondo de ojo y, por lo tanto, determinar si las arcadas vasculares están involucradas o no en la ectasia.

Las publicaciones que se centran en el estudio del EP sí que realizan ecografía modo B.^{129,242} Es discutible su utilidad para valorar la relación del EP con la aparición de las lesiones paravasculares habiendo realizado una clasificación según el tipo de EP, aunque es algo que todavía no se ha estudiado.

Recientemente se ha descrito la aparición de agujeros en relación con las placas de atrofia coriorretiniana del polo posterior de los ojos muy miopes.^{243,244} Aunque la localización de los agujeros en relación a las placas de atrofia coriorretiniana no era motivo de estudio, hemos encontrado un solo caso de agujero retiniano asociado a una placa, lo que indica que es un evento relativamente poco frecuente. Por otro lado y, sin ánimo de relacionar las placas con los agujeros, sino como un indicador más de severidad de la miopía, hemos intentado relacionar el porcentaje de atrofia con la frecuencia de las diferentes lesiones. Hemos medido las placas parcheadas de atrofia coriorretinianas de los 50° centrales, dejando de lado las atrofas de tipo difuso debido a la dificultad en la medición de las mismas. Por lo tanto, los resultados referentes a la atrofia debemos relacionarlos con el tipo parcheado únicamente. La medición de las placas se ha hecho de manera manual, por lo que no es una medición exacta. Además, pequeños descentramientos de la retinografía también podrían influir en la exactitud de las mediciones.

Se han creado 4 grupos que se han denominado *de progresión*. Este término puede ser engañoso ya que implica una evolución en el tiempo. Al tratarse de un estudio transversal, no se ha estudiado el seguimiento de las lesiones en el eje temporal. Simplemente hemos separado los ojos siguiendo el criterio de acúmulo de lesiones en el área paravascular, basándonos en la hipótesis que explicaremos posteriormente.

5.2

Discusión

Datos demográficos y características oculares

Más del 60% de los pacientes incluidos en este estudio eran mujeres. Es de sobra conocida la menor prevalencia que tiene la miopía en los hombres.⁴¹ Además, se piensa que las mujeres tienen índices mayores de miopía y, por lo tanto, un riesgo incrementado de padecer complicaciones maculares derivadas de los cambios degenerativos que produce la expansión posterior del globo ocular.

Por cada dos hombres encontramos algo más de tres mujeres con MM. Esta proporción se mantiene constante en todos los estudios recientes de alta miopía que involucran un gran número de pacientes.^{124,233,234,238,231}

El grupo control ha presentado una proporción equiparable. Lo mismo ha ocurrido en relación a la lateralidad de los ojos de estudio entre los dos grupos, con un leve incremento de ojos izquierdos en el grupo control.

No ha sucedido lo mismo cuando hemos comparado las edades entre el grupo de estudio y el grupo control. La media de edad es equiparable a la de otros estudios,^{124,129,203,233} pero es necesario destacar que los pacientes del grupo control eran más jóvenes y con una mayor proporción de ojos fágicos. Es lógico pensar que los pacientes más mayores hayan sido intervenidos de catarata en una mayor proporción. Aún así, es destacable que en ambos grupos lo más frecuente fue el estado fágico del cristalino. No se ha podido evaluar la influencia que tiene el estado del cristalino en la aparición de lesiones paravasculares debido al elevado número

Por cada dos hombres encontramos tres mujeres con miopía magna.

de ojos que se necesitarían para alcanzar una potencia de estudio suficiente.

Si partimos de la base de que las lesiones en el FO del alto miope van apareciendo o agravándose con el paso del tiempo, la mayor juventud del grupo control podría inducir a pensar que la menor presencia de dichas lesiones es debida a la edad. Por otro lado, los ojos pseudofáquicos, al dejar un mayor espacio en la cavidad vítrea, podrían favorecer las tracciones sobre la superficie de la retina y, por ende, el desarrollo de estas alteraciones. Este podría ser otro condicionante que influyera en la menor prevalencia de lesiones en el grupo control, aunque sin duda, el principal factor es la menor LA y poder dióptrico que presentan estos ojos con miopía leve.

El EP es una alteración muy característica del ojo alto miope. Existe un incremento en la elasticidad de la pared escleral posterior y una tendencia al adelgazamiento y expansión gradual. Conocemos que esta protrusión aumenta la probabilidad de aparición de alteraciones a nivel macular.²⁴⁵ Es lógico pensar que se producen también a nivel de las arcadas vasculares. Nuestros resultados muestran que alrededor del 60% de los ojos de más de -8 D presentan un estafiloma. En los ojos con menos dioptrías la aparición de EP es rara. Esto está en consonancia con estudios previos^{203,238} aunque los hay que muestran prevalencias de hasta el 90% con idénticos criterios de inclusión.¹²⁹ En ocasiones la comparación de los datos de prevalencia de EP entre estudios es difícil ya que la definición de MM es diferente. Esto ocurre cuando comparamos nuestra prevalencia de EP con la de Stiedl y Pruett, que publican un 75,9% de EP en ojos con -14 D de media pero con un límite inferior de -3 D.¹³²

El tipo de EP que más frecuentemente hemos encontrado ha sido el tipo I, seguido del tipo II. Estos tipos son los más frecuentemente publicados por Curtin en su artículo, en el que describe la clasificación de los EP.¹³¹ Sin embargo, existen dos artículos que presentan el tipo II como el más frecuente en sus series. El primero examina los tipos de EP en ojos con y sin AM en 75 ojos con alta miopía.²⁴⁶ El segundo analiza los EP en 209 ojos con MM.¹²⁹ Es destacable que ambos estudios están realizados en pacientes japoneses, a diferencia del estudio inicial de Curtin y el nuestro. En consecuencia, podríamos pensar que en pacientes orientales es más frecuente el EP tipo II, mientras que en pacientes de raza blanca es más frecuente el tipo I.

Alrededor del 60% de los ojos con miopía magna presenta estafiloma. El tipo I parece ser el más frecuente en la raza blanca mientras que el tipo II lo sería en la raza oriental.

De los cinco tipos de EP que hemos encontrado, sólo uno se considera compuesto: el tipo IX. Ha representado el tercero más frecuente tras los tipos I y II, con casi el 10% de los EP. Recientemente se ha

sugerido que existe una progresión de los EP de tipo II a este tipo de estafiloma compuesto. El mecanismo sería la aparición de una cresta vertical temporal al nervio óptico que dividiría el estafiloma tipo II en dos áreas bien definidas de ectasia.

La edad de los pacientes incluidos, comparable a otros artículos con medias de edad ligeramente elevadas, y la menor frecuencia de EP tipo II, explicarían la elevada frecuencia de EP tipo IX en nuestro estudio.

Como es sabido, el estafiloma no aparece siempre en los ojos con MM. En este estudio casi el 40% de los ojos no lo presentaban.

En relación al poder dióptrico, la LA y las áreas de atrofia, las diferencias entre el grupo de estudio y el control han sido muy significativas. Además, las medias de dioptrías y LA son comparables a otros estudios.^{124,203,234} La medida de la atrofia a nivel posterior no ha sido medida en ningún estudio por lo que no tenemos datos comparativos. El porcentaje medio de atrofia coriorretiniana en los 50° centrales del alto miope representa cerca del 10%. El paciente con mayor porcentaje de atrofia ha llegado al 70%, lo que traduce la gran afectación que padecen algunos miopes en el polo posterior.

5.3

Discusión De las lesiones paravasculares aisladas

El examen con múltiples escaneos mediante OCT de las arcadas vasculares han demostrado que la presencia de anomalías paravasculares son relativamente frecuentes en la MM y, en cambio, muy escasas en los ojos con una miopía leve o moderada.

Se sabe que los micropliegues vasculares son una lesión frecuentemente encontrada en los ojos con MM. Aunque no representa una lesión paravascular propiamente dicha, su estudio es básico para entender la aparición de las lesiones que se describen a su alrededor.

En su primera descripción con OCT,²³⁷ la prevalencia inicial fue del 2,9% y se postuló que su existencia se debía al incremento de LA que padecen los ojos con MM debido a la fuerte tracción de los vasos retinianos hacia el interior del espacio vítreo. Dicha descripción se presentó en pocos casos, describiéndose en el área macular y relacionándose con el EP y la excesiva elongación axial del globo ocular.

En otro estudio, realizado en pacientes vitrectomizados, se pensaba que, al eliminar la MLI, quedaba una cierta redundancia de la retina, y que ésta podría ser la causa de los micropliegues vasculares.²¹⁵ Además, las adherencias vitreoretinianas adyacentes a los vasos retinianos podrían estar también relacionados en la formación de estos micropliegues.²³⁷

Lo cierto es que la prevalencia descrita de esta deformidad que producen los vasos ha ido aumentando con los avances en la OCT: dos estudios del 2008 publican unos valores del 20% y del 44,6%.^{233,238} En nuestro estudio hemos encontrado una prevalencia del 79,1% de los casos, lo que demuestra que es una alteración extremadamente

frecuente en los ojos con alta miopía. Recientemente, en un estudio similar al nuestro se ha publicado una prevalencia del 68%, algo inferior a la mencionada.²³¹

Seguramente el paso de la tecnología OCT basada en el dominio tiempo al dominio espectral, conjuntamente con el análisis exhaustivo mediante múltiples escaneos sobre las arcadas vasculares realizado en el presente estudio han influido en la mayor detección de estas lesiones.

Curiosamente no sólo son frecuentes en los ojos con más de -8 D, también aparecen en alrededor de uno de cada cuatro ojos con una miopía más moderada, como lo demuestran nuestros datos del grupo control.

Su detección podría ser importante ya que se ha sugerido como un factor crítico en el levantamiento neurosensorial recurrente en ojos con AM debido a la alta miopía.²⁴⁷

Hemos encontrado quistes intrarretinianos alrededor de los micropliegues vasculares en casi la mitad de nuestros ojos de estudio (48,7%) y en uno de cada diez ojos del grupo control. Por lo tanto, es la lesión paravascular que más frecuentemente encontramos en la MM. Originalmente eran lesiones descritas histopatológicamente como rarefacciones alrededor de los vasos retinianos en ojos de autopsia.²⁴⁸

En un estudio realizado en miopes de más de -6 D encontraron una prevalencia del 1,5%.²³³ Para la localización de este tipo de lesiones se ha visto que la OCT es una herramienta indispensable. En un estudio reciente, se detectaron quistes en las capas retinianas en un 49,5% cuando se utilizaba la OCT, mientras que se detectaban sólo en un 24,4% de los casos oftalmoscópicamente.²³⁸ En otro estudio reportan un 48,4%,²³¹ resultados ambos calcados al nuestro. Los quistes observados mediante OCT son mayores que bajo la exploración oftalmoscópica. Esto indica la importancia de la exploración tomográfica.

Se han observado micropliegues en un 79.1% de los casos, mientras que la presencia de quistes adyacentes ha sido del 48.7%.

Los pacientes con quistes eran más miopes, con una mayor LA, más atrofia coriorretiniana y una incidencia mayor de EP que aquellos sin quistes paravasculares. Estos datos confirman los resultados de estudios recientes,²³⁸ con la diferencia de que en nuestro estudio no hemos sido capaces de detectar diferencias en cuanto a la edad. Es importante destacar que la presencia de EP aumenta del 60 a casi el 80% cuando analizamos los ojos con quistes. Esto muestra la relación tan fuerte con la presencia de ectasias posteriores.

La relación de los tipos de EP y el estado del cristalino con los quistes no es valorable ya que el tamaño de muestra para analizar no ha

sido suficiente. Solamente destacar que todos los tipos de EP fueron más frecuentes en los ojos con quistes excepto en lo referente a los EP peripapilares. El reducido número de casos podría explicar esta observación.

Algo sorprendente del presente estudio ha sido el encontrar defectos lamelares en capas internas alrededor de los vasos. La patogénesis de estas lesiones no está clara hoy en día. Se piensa que el desprendimiento de la HP o la ruptura de la pared interna de los quistes paravasculares son los responsables de la aparición de los agujeros lamelares. Se ha sugerido que los quistes intrarretinianos serían los precursores de estos defectos.

Normalmente son defectos que no llegan a contactar con el nervio óptico y suelen ocupar áreas extensas. Curiosamente, se han descrito alteraciones campimétricas atribuidas a estas lesiones en un 85% de los casos. El defecto campimétrico más frecuente ha sido el escotoma de Bjerrum, seguido del escalón nasal.²⁴¹

En nuestro estudio hemos encontrado una prevalencia del 31,4%, ligeramente superior a otras publicaciones.^{238,231} Lo que hemos observado aunque no cuantificado es la aparición de defectos similares a fisuras alrededor de los vasos, cuyo mecanismo sería diferente de lo anteriormente expuesto, ya que son defectos parciales que alcanzan capas retinianas más profundas y presentan una morfología diferente. Posiblemente su aparición se debe más a fuerzas de estiramiento de retina, de manera centrífuga, consecuencia de la progresiva extensión posterior del globo. Estas fuerzas facilitarían pequeñas separaciones a modo de estría de las capas de la retina sin llegar a producir un agujero retiniano extenso. Llama la atención los pocos casos de agujero de espesor completo que se encuentran en los estudios; en nuestro trabajo sólo encontramos un ojo con este defecto.

Resultados muy similares a los agujeros paravasculares encontramos cuando observamos la presencia de retinosquiasis externa a nivel de los vasos. El 31% de los ojos presentaron una retinosquiasis en las capas externas. De manera muy similar a los quistes, ha aparecido más frecuentemente en ojos más miopes, con una LA elevada y una mayor atrofia coriorretiniana. Además, la incidencia de EP también se ha relacionado de una manera más estrecha con la presencia de retinosquiasis paravascular. Esta alteración no ha sido prácticamente objeto de estudio de una manera aislada, seguramente por la dificultad para cuantificarla. Además, la mayor parte de estudios están focalizados en el estudio de la retinosquiasis con afectación macular, por la implicación visual que presenta. En muchos casos, ésta se extiende hasta las arcadas vasculares, formando parte del mismo proceso patológico. Por otro lado, podemos encontrarla de manera

Los quistes parecen ser las lesiones precursoras de los agujeros lamelares paravasculares.

aislada afectando a una zona vascular localizada pero sin alterar el área macular.

La mayor parte de las áreas de retinosquiasis paravascular en nuestros casos ha afectado al borde del cono miópico (alrededor del 90% de los casos). La razón por la que el cono protruye posteriormente es desconocida; sin embargo, es una zona estructuralmente débil comparada con otras áreas posteriores. Posiblemente el cono peripapilar es una de las estructuras que más precozmente responde al alargamiento del globo en los altos miopes. Cuando aumenta la excavación de la zona de alrededor del nervio óptico, los tejidos se estiran mecánicamente, facilitando no sólo la separación de las capas de la retina, sino también el desarrollo de otras alteraciones asociadas a la MM como pueden ser las cavitaciones a nivel coroideo.¹²⁴

La prevalencia del otro tipo de retinosquiasis que encontramos en el alto miope, el desprendimiento de la MLI, fue del 20,6%. En otros estudios la prevalencia ha sido menor, publicando valores del 2,4% y el 6%.^{233,249}

Es importante diferenciar este tipo de retinosquiasis de las membranas epirretinianas ya que, sino, aquéllas pueden infraestimarse. La clave es la visualización de estructuras columnares entre la MLI y la superficie de la retina en el caso de los retinosquiasis interna. Para ello es muy importante la calidad de la imagen tomográfica, ya que imágenes excesivamente oscuras o “quemadas” pueden dificultar la visualización de estos puentes de unión celular.

Se ha sugerido que la *maculopatía traccional miópica* descrita por Panozzo²⁰³ en 2004 podría ser una variante del desprendimiento traccional de la MLI con pérdida de estos puentes columnares por la excesiva tracción y la atrofia retiniana subyacente. La naturaleza de estos componentes traccionales se desconoce aunque podrían deberse a un DVP incompleto y a un córtex vítreo posterior con varias capas anormalmente adherido a la superficie interna de la retina.

La visualización de estructuras columnares entre la MLI y la superficie de la retina es clave para detectar la retinosquiasis interna.

Aunque la distinción entre los desprendimientos de MLI y un DVP incompleto puede resultar difícil, en el estudio incluimos el análisis del estado de la HP, describiendo si había tracción sobre la superficie de la retina o no. Hemos visto que existe un mayor componente traccional en ojos con quistes (40,9%), con agujeros lamelares (49%) y en ojos con retinosquiasis paravascular (61,1%); en cambio, en los ojos sin estas lesiones la tracción de la HP ronda el 12% de los casos. Estos datos ponen de manifiesto la importancia de las tracciones vitreoretinianas en la fisiopatología de las lesiones paravasculares.

Al analizar las diferentes características clínicas de los ojos y las lesiones retinianas dependiendo de los rangos de equivalente esférico y de LA, vemos como se produce un incremento directamente proporcional de EP, atrofia coriorretiniana y presencia de micropliegues en relación al incremento de dioptrías y de LA. Lo mismo sucede si analizamos los resultados de los quistes, los agujeros, la retinosquisis paravascular, los desprendimientos de MLI, la tracción de la HP y la presencia de retinosquisis macular, exceptuando un detalle: ese incremento de lesiones se mantiene hasta las 20 dioptrías o hasta los 32,5 mm. A partir de estos valores, encontramos una leve disminución de los porcentajes de estas lesiones.

Posiblemente esto es debido a que la elongación del globo ocular afecta más a los factores externos oculares, como son el EP y la atrofia coriorretiniana y que, en cambio, pasado un cierto nivel, no afecta tanto a los factores internos como son las tracciones vítreas o la MLI.

5.4

Discusión

Relación entre las lesiones paravasculares

Como se acaba de comentar, la patogénesis de las diferentes lesiones paravasculares no está del todo clara. En este estudio no sólo nos hemos limitado a describir las diferentes lesiones que aparecen junto a los vasos sino que hemos pretendido analizar las relaciones entre las lesiones para investigar el mecanismo por el que se producen.

Las adherencias vitreoretinianas ancladas a nivel de los vasos se han postulado como causa del desarrollo tanto de los micropliegues como de los quistes;^{237,250} por lo tanto, ambas lesiones pugnan por ser la primera en aparecer a partir de la cual se desarrollarían el resto de lesiones.

Aunque no se sabe con certeza cual es la primera alteración en aparecer en las áreas vasculares del ojo alto miope, se ha sugerido que los quistes intrarretinianos son el primer signo que aparece como consecuencia del estrés mecánico que sufre la retina.²³⁸ En nuestro estudio los resultados muestran claramente que los micropliegues vasculares, aunque no son lesiones paravasculares propiamente dichas, serían la primera alteración que se desarrolla en la región de las arcadas vasculares. Este es uno de los resultados más interesantes que se han observado en el presente estudio.

Esta conclusión se obtiene al analizar las relaciones entre los micropliegues, los quistes y los agujeros paravasculares. A diferencia del artículo de Shimada y colaboradores,²³⁸ los quistes intrarretinianos y los agujeros lamelares prácticamente siempre aparecen en ojos con micropliegues (en el 97,9% para ambas lesiones). En cambio, el 60,3% de los ojos con micropliegues presen-

Los micropliegues retinianos son las primeras lesiones en aparecer en las áreas vasculares de los ojos con alta miopía.

tó quistes paravasculares. Esto datos sugieren que tanto los quistes como los agujeros lamelares se desarrollan a partir de la elevación de los vasos retinianos hacia el espacio vítreo con la típica forma en tienda de campaña. El hecho que la presencia de estafiloma sea más frecuente en los ojos con micropliegues y quistes (72,7%) que en los ojos con micropliegues aislados (56%) apoya esta teoría.

Los resultados de un estudio publicado recientemente apuntan en la misma dirección, al detectar que todos los ojos con quistes presentaban micropliegues.²³¹

En cuanto a la relación entre dos de las lesiones que conviven alrededor de los vasos, quistes y defectos lamelares, el 88,5% de los ojos con agujeros presentaban quistes; en cambio, algo más de la mitad de los ojos con quistes presentaban agujeros. Esto reafirma la hipótesis de que los quistes paravasculares deben ser las lesiones precursoras de los agujeros lamelares.

El mecanismo de aparición de los agujeros paravasculares a partir de quistes preexistentes debe ser similar a la formación del agujero lamelar en la mácula.

En los cortes tomográficos obtenidos del estado de la HP en relación a estas lesiones, hemos observado que la hialoides suele estar adherida en la zona de los quistes pero desprendida en la zona de los agujeros lamelares (aunque se observaba una adherencia de la HP en otras áreas en un 49% de los casos). Esto confirmaría los observaciones

histopatológicas de Spencer y Foos,²⁴⁸ que describían dos tipos de lesiones: una rarefacciones retinianas (que corresponderían a los quistes en la OCT) y unos defectos retinianos múltiples alrededor de las venas y arterias (que corresponderían a los agujeros lamelares). Como curiosidad, encontraban la HP adherida en los ojos con la rarefacción retiniana paravascular, mientras en los defectos siempre estaba desprendida.

Por lo anteriormente descrito, la evolución de los quistes en las capas intermedias de la retina a defectos internos de espesor parcial debe ser muy similar a la formación de un AM lamelar.²⁵¹

Se sabe que la aparición de un AM lamelar puede corresponder a una forma frustrada de formación de un agujero en la mácula. Sería un estadio intermedio del proceso. Se ha demostrado que la tracción vítreo puede avulsionar la pared interna, el techo, de un quiste neurosensorial a nivel macular y producir un AM lamelar en ojos sin miopía.²⁵²

Además, sabemos que el vítreo está más fuertemente adherido a diferentes estructuras del polo posterior del ojo, como en la fovea o las arcadas vasculares.²⁵³ Por lo tanto, parece sensato pensar que el mecanismo de producción de un agujero lamelar paravascular sea similar al de un AM lamelar.

En un estudio reciente se han encontrado tracciones vítreas sobre estos defectos en algunos ojos, discutiendo la teoría presentada por Shimada y colaboradores. Además, se propone el término *defecto paravascular retiniano interno*, término más preciso que la utilización del vocablo *agujero*. Además de en los ojos con MM, también encuentran estas lesiones en ojos con MER en un 51% de los casos.²⁴¹

Además de visualizar el estado de la HP para estudiar las tracciones internas como mecanismos fisiopatológico de las lesiones paravasculares, también analizamos los dos tipos de retinosquiasis alrededor de los vasos como consecuencia directa de estas fuerzas sobre la superficie de la retina. Tanto la retinosquiasis interna como la externa están muy relacionadas con las lesiones paravasculares. Más de la mitad de los ojos con quistes y los ojos con agujeros lamelares presentaron una retinosquiasis paravascular; en cuanto a la presencia del desprendimiento de MLI, la proporción fue del 36,2% y del 45,8% respectivamente. Hay que señalar que hemos encontrado más retinosquiasis, tanto del tipo externo como del interno, en los ojos con agujeros paravasculares que en los ojos con quistes.

Todo ello indica que las tracciones vítreas sobre la superficie de la retina en estos ojos con MM juegan un papel clave en la formación y desarrollo de anomalías paravasculares. Pero, ¿cuál es el papel que juega la MLI? Las características de la MLI son diferentes en el paciente con alta miopía comparadas con otras patologías. El estudio de la estructura de la MLI tras su extracción en vitrectomías por retinosquiasis macular ha demostrado la presencia de fibras de colágeno y *debris* celulares en su superficie hasta en un 70% de los casos de retinosquiasis macular. En cambio no se describieron en MLI provenientes de cirugías por AM.²¹⁰

Se describieron células gliales de características fibrosas y abundantes fibrillas de colágeno en los procesos citoplasmáticos de las células, pero su origen no fue identificado. Como se sabe que algunos tipos de células gliales corresponden a astrocitos y éstos son abundantes alrededor de los vasos sanguíneos, se piensa que los agujeros lamelares paravasculares facilitan la migración de dichas células a través de los defectos hacia la superficie de la retina. Estas células producirían fibras de colágeno que aportarían las características contráctiles a la MLI y, por lo tanto, su tracción sobre la retina. Esta facilitaría la separación de las diferentes capas de la retina. De hecho, en nuestro estudio, el 57,9% de las retinosquiasis paravasculares presentaban algún grado de desprendimiento de MLI. Por otro lado, sólo el 3,8% de ojos sin retinosquiasis externa presentaba desprendimiento de la MLI.

La MLI de los ojos con alta miopía presenta características contráctiles

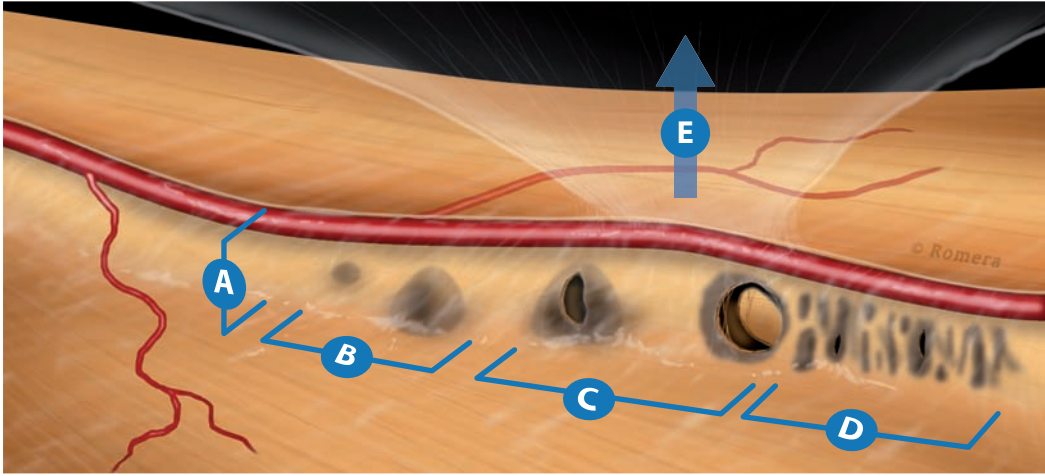


Figura 57. Probable evolución de las lesiones paravasculares de la miopía magna. A: micropliegue vascular. B: quistes subvasculares. C: agujeros lamelares. D: retinosquisis paravascular. E: tracción hialoidea.

Los ojos que acumulaban más lesiones paravasculares presentaban mayores índices de desprendimiento de MLI (1,3% en el grupo de micropliegues aislados, 9,1% en el grupo de micropliegues y quistes, 11,4% en el grupo de micropliegues, quistes y agujeros lamelares). Esto es indicativo de la importancia de la MLI en el desarrollo de las alteraciones a nivel de los vasos.

De todas formas, no está claro si la MLI facilita la formación de defectos lamelares o son éstos los que confieren las características traccionales a la MLI. Es razonable pensar que ambos mecanismos actúan de una manera simultánea y sinérgica, sin que uno sea más causa que el otro ni prevalezca una hipótesis sobre la otra.

A pesar de ser un estudio de corte y con los resultados obtenidos, hemos creado una hipótesis sobre la evolución de las lesiones paravasculares (fig. 57).

La alteración que aparecería en primer lugar serían los micropliegues vasculares por la elongación posterior del globo ocular y la relativa inelasticidad de los vasos, tanto arterias como venas. A medida que aumenta el estrés sobre la retina adyacente, se desarrollarían los quistes paravasculares, que podrían aumentar de tamaño, incluso alcanzando el espacio que se encuentra debajo de los vasos.

Las tracciones vítreas y de la MLI sobre la superficie de la retina y los vasos facilitarían la progresiva protrusión de los vasos hacia el espacio vítreo y, en áreas con quistes, permitir la ruptura de la pared interna de los mismos dando lugar a defectos lamelares.

En determinadas zonas donde la tracción interna y la elongación posterior fueran más fuertes, se desarrollarían áreas de retinosquisis paravascular.

Al analizar los grupos de progresión que hemos diseñado en este estudio, hemos comprobado que el poder dióptrico, la LA y las áreas de atrofia coriorretiniana van aumentando a medida que aparecen lesiones paravasculares. Especialmente significativo ha sido la progresión del equivalente esférico y la presencia de EP, que ha pasado del 56% de ojos con micropliegues aislados al 84% en el grupo de retinosquias paravascular. Esto último indica que la elongación posterior del globo ocular y, por lo tanto el aumento de la tensión anteroposterior del ojo, es un factor muy influyente en el desarrollo de las lesiones y en la progresión de las mismas.

Un factor que debería acompañar a estos resultados es la edad, pero en nuestro estudio los grupos con más lesiones o lesiones más avanzadas no han sido los grupos con pacientes más mayores. Posiblemente esto sea debido a que el diseño del estudio no sea longitudinal y a que, el momento donde se producen más cambios en el polo posterior del MM sea la adolescencia, pudiendo existir después una progresión más lenta de las lesiones. La descripción de más ojos fáquicos en los grupos con más lesiones puede ser debida a la edad más joven de estos grupos.

5.4

Discusión

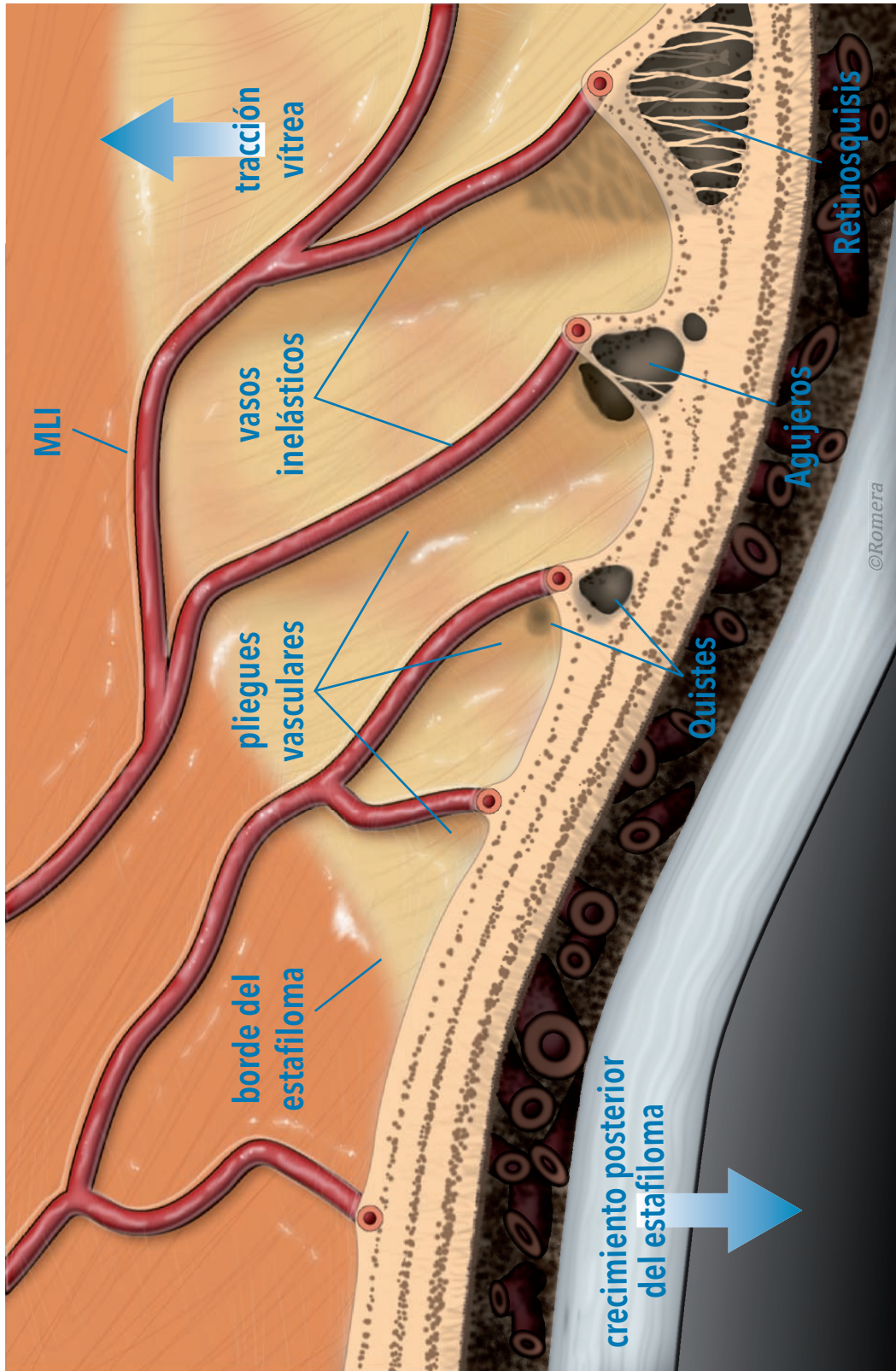
Afectación macular y su relación con las lesiones paravasculares

En este estudio, además de mostrar las prevalencias de las lesiones paravasculares, hemos analizado las prevalencias de algunas de las lesiones que aparecen en la mácula del alto miope y que pueden afectar a su visión. No ha sido un objetivo del estudio y no se han buscado todas las patologías que pueden afectar al centro de la visión. Así, sólo hemos estudiado la presencia de AM de espesor total, la NVC en el momento del estudio o previa y la retinosquiasis macular o foveosquiasis. Al realizar cortes tomográficos en el área peripapilar, se describen también las cavitaciones coroideas en dicha zona.

Es importante destacar que no se han buscado otras patologías que también afectan a la MM, tales como la membrana epirretiniana, la tracción vitreomacular o el AM lamelar.

La prevalencia encontrada de AM de espesor total ha sido del 2,9%. Este dato es inferior al 6,2% reportado por otros estudios realizados en pacientes miopes asintomáticos,²²⁰ aunque es ligeramente superior al de otros estudios,^{233,254} posiblemente porque el diseño de los estudios no es comparable; un ejemplo de ello es el estudio realizado por Meuer y colaboradores, que eligen únicamente pacientes de más de 63 años.²⁵⁴

La prevalencia de NVC miópica ha sido del 2,2%. Realizar una comparación con otros estudios debe hacerse con cautela ya que las definiciones de miopía, miopía degenerativa y neovascularización son diferentes. Aun así, sabemos que la aparición de NVC es variable, describiéndose entre un 5 y un 11% de los casos.^{255,256}



©Romera

Hemos encontrado un 6,2% de cavitaciones intracoroideas peripapilares, valor que se encuentra en el rango de prevalencias descritas en la literatura (4,9% al 9,4%).^{123,124,233}

La patología con afectación macular que hemos considerado más importante por su posible relación con las lesiones paravasculares ha sido la retinosquiasis macular. Es la única patología en la que hemos estudiado más profundamente su relación con las lesiones que se observan en las arcadas vasculares.

Hemos hallado 16 ojos con retinosquiasis macular, lo que representa un 5,2% de los 306 ojos con MM. Esta prevalencia es ligeramente menor que las series publicadas, que está entre el 9 y el 34%.^{204,205,233} Posiblemente sea porque en el resto de estudios seleccionan sólo los ojos con EP. En tal caso, el porcentaje de retinosquiasis macular aumenta. En todos nuestros ojos con retinosquiasis macular se apreció la presencia de EP.

En el presente estudio las lesiones paravasculares están íntimamente relacionadas con la presencia de la retinosquiasis a nivel macular, por lo que podrían ayudar explicar la patogénesis de esta complicación.

Estudios previos han sugerido que los micropliegues vasculares se desarrollan en primera instancia a nivel del cono miópico y posteriormente se extenderían a las arcadas vasculares y hacia el área macular, creando una fuerza hacia el espacio vítreo y, consecuentemente, facilitando la aparición de la foveosquiasis.¹²⁴ Hemos observado un 30% de casos con retinosquiasis externa alrededor de los vasos y ésta afecta al cono miópico en casi el 90% de los ojos. Además, en el 14,7% de los ojos con retinosquiasis paravascular, la separación de las capas de la retina se extendió hacia la mácula, afectando a la AV del paciente. Sin embargo, cuando no existe retinosquiasis paravascular, es rarísimo que se desarrolle la foveosquiasis (0,009%).

Por otro lado, el 87,5% de los ojos con retinosquiasis macular presentaron retinosquiasis a nivel vascular. Esto, y el hecho de que sea mucho más frecuente asociada a la retinosquiasis paravascular en los grupos de progresión, indica que la poca elasticidad vascular en zonas con retinosquiasis paravascular está implicada en la génesis de la foveosquiasis.

Como se comenta en la discusión del artículo, los agujeros lamelares paravasculares se han postulado como uno de los factores críticos en

La prevalencia de retinosquiasis macular en ojos con EP ha sido del 5,2%

◀ **Figura 58.**

Esquema que muestra cómo influyen diferentes factores morfológicos en el desarrollo de las lesiones paravasculares y la retinosquiasis macular.

el desarrollo de la foveosquiasis. Esto se confirma en nuestro estudio, ya que encontramos que tres de cada cuatro foveosquiasis presentan agujeros lamelares. Esto está en consonancia con los hallazgos de otros estudios, donde encuentran que es un 83%.

Como se ha comentado anteriormente, la presencia de retinosquiasis paravascular y de desprendimientos de MLI ha sido mayor en ojos con agujeros lamelares paravasculares, algo superior a otras lesiones paravasculares. Es destacable que el 12,5% de los pacientes con agujeros lamelares tuvieron una foveosquiasis. Estos datos indican que estas lesiones junto con los desprendimientos de MLI juegan también un papel en la tracción vitreoretiniana que facilita la formación de la foveosquiasis.

Por los datos obtenidos en este estudio, la tracción interna de los vasos (representada por los micropliegues, quistes y agujeros lamelares), la tracción vitreoretiniana (retinosquiasis paravascular y desprendimientos de MLI) y el EP son factores importantes en la patogenia de la retinosquiasis macular.

Table 1 The relationship between distribution of PLH and types of posterior staphyloma

	No PLH (%)	ST (%)	IT (%)	SN	IN	Comb (%)
No staph (118 eyes)	84 (71.2)	4 (3.4)	1 (.8)	0	0	27 (22.9)
Type I (70 eyes)	19 (27.1)	4 (5.7)	6 (8.6)	0	2 (1.7 %)	41 (58.6)
Type II (35 eyes)	9 (25.7)	5 (14.3)	4 (11.4)	0	0	16 (45.7)
Type III (24 eyes)	14 (58.3)	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	7 (29.2)
Type V (25 eyes)	4 (16)	2 (8)	5 (20)	1 (4 %)	0	7 (28 %)
Type IX (30 eyes)	13 (43.3)	2 (6.7)	1 (3.3)	0	0	16 (53.3)

Publicación

6

"Incidence and distribution of paravascular lamellar holes and their relationship with macular retinoschisis in highly myopic eyes using Spectral-Domain OCT"

Publicado en *International Ophthalmology* (*The International Journal of Clinical Ophthalmology and Visual Sciences*). En imprenta.



Incidence and distribution of paravascular lamellar holes and their relationship with macular retinoschisis in highly myopic eyes using spectral-domain oct

José I. Vela · Fernando Sánchez · Jesús Díaz-Cascajosa · Ester Mingorance · David Andreu · José A. Buil

Received: 23 June 2014 / Accepted: 4 August 2015
© Springer Science+Business Media Dordrecht 2015

Abstract The purpose of the study is to determine the incidence and distribution of paravascular lamellar holes (PLH) around retinal vessels in highly myopic eyes and their relationship with macular retinoschisis (MR). We examined 306 eyes of 178 patients with high myopia, performing multiple scans of the posterior pole within the retinal vascular arcades using spectral-domain OCT. Type of staphyloma was determined. PLH were divided into three groups: holes only (group 1), holes extending below vessels (group 2), and holes in an area of paravascular retinoschisis (group 3). OCT showed that 96/306 eyes (31.4 %) had PLH mainly along the infero-temporal arcade (39.9 %). Type V and IX staphylomas had a higher proportion of PLH in the infero-temporal arcade than other staphylomas. Group 3 eyes presented higher rates of myopia and staphyloma. MR was detected in 10/27 eyes (37 %) in Group 3, but only

in 2/33 eyes (6.1 %) in Group 1. No MR was found in Group 2. PLH are relatively common in highly myopic eyes and mainly distributed in the inferior temporal arcade. Findings from this descriptive study suggest that distribution of PLH might be related to the type of staphyloma. Further studies are needed to evaluate the relevance of PLH in the pathogenesis of MR.

Keywords Highly myopic eyes · Macular retinoschisis · Paravascular lamellar holes · Spectral-domain OCT

Introduction

The combination of staphyloma, progressive scleral stretching, and vitreoretinal traction can lead to peculiar disorders specific to high myopia, such as paravascular lamellar holes (PLH). Paravascular retinal rarefaction has been described as a precursor of retinal holes along vessels in autopsy eyes [1] and optical coherence tomography (OCT) studies [2]. These generally small lesions have been described at the edge of peripapillary staphyloma in the posterior pole [3–6]. It has been hypothesized that microhole formation is related to a strong inward traction because of axial length elongation in highly myopic eyes [7, 8]. For this reason, these lesions are occasionally found adjacent to retinal blood vessels. Paravascular linear retinal breaks over areas of chorioretinal atrophy have

J. I. Vela (✉) · J. Díaz-Cascajosa · E. Mingorance · J. A. Buil

Department of Ophthalmology, Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), C/ Aragó 469 4° 5° 08013, Barcelona, Spain
e-mail: 34128jvs@gmail.com

J. I. Vela · D. Andreu
Department of Ophthalmology, Institut Condal d'Oftalmologia, Barcelona, Spain

F. Sánchez
Department of Optometry, Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau, Barcelona, Spain

been reported to cause rhegmatogenous retinal detachment in patients with pathologic myopia [9].

OCT is considered the most effective technique to detect these paravascular retinal defects [10]. Performing multiple OCT scans across the posterior vessels in highly myopic eyes, Shimada et al. found that these lesions were only partial-thickness retinal holes, and they proposed the name *paravascular lamellar hole* [11]. The presence of these partial-thickness defects at or around the retinal vessels has been related to the development of macular retinoschisis (also called foveoschisis), a well-known complication in high myopia [11] but little is known about the incidence and distribution of PLH.

The aim of this study was to investigate the incidence and distribution of these lesions and their relationship with macular retinoschisis (MR) using spectral-domain OCT.

Design

This is a consecutive observational case series study.

Patients and methods

Three hundred and six eyes of 178 consecutive patients with high myopia were prospectively recruited from two centers (Santa Creu i Sant Pau Hospital and Institut Condal d'Oftalmologia) from September 2010 to October 2011. We excluded patients who had a history of vitreoretinal surgery or previous retinal photocoagulation, and those who had difficulties in performing the OCT examination.

Patients presenting a refractive error ≥ -8.00 diopters (D) or an axial length ≥ 26.5 mm were included in this research study and informed consent was obtained in all cases. All participants underwent a complete ocular examination that included best-corrected visual acuity, slit-lamp examination of the anterior segment and ophthalmoscopy of the posterior fundus, measurement of the refractive error (spherical equivalent), axial length, color fundus photography, and OCT examination. The type of staphyloma was determined by binocular funduscopy and was classified according to Curtin [12].

Axial length was measured by partial coherence interferometry using the IOL Master (Carl Zeiss, Jena,

Germany). All fundus photographs (color 50°) were taken with a TRC Topcon fundus camera.

After pupil dilation, we performed multiple OCT scans across the temporal and nasal vascular arcades (veins and arteries) using commercially available Cirrus OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) in all patients. Retinal architecture was examined using the default setting of the 5-line raster exam of 6-mm in length (at least 20 OCT scans) and the 512×128 -volume mode vertically and horizontally along the vessels, to prevent loss of paravascular lesions. Spectral-domain OCT allows in vivo exam of the posterior retina. OCT was also performed in the foveal area in each patient to detect MR. The OCT images were carefully evaluated by one of the authors (JIV), who was blinded to the clinical data.

PLH were divided into three groups according to their form. Group 1 defects were seen as simple holes or fissures of partial-thickness in the inner retina. On OCT they were seen as hyporeflective spaces adjacent to a retinal vessel and open to the vitreous space, resulting in a lamellar hole. This type of hole was usually small, with a depth of about half the thickness of the retina. Group 2 defects were seen to extend below the blood vessel in the OCT images, adopting the shape of a burrow. We referred these holes as PLH with subvessel extension. Theoretically, they involved a greater inward traction of the retinal vessel. Differentiating these hyporeflective spaces deep in the vessels from the shadow of the vessel itself was taken into account. In some OCT cross-sections, the entire vessel floated in the vitreous cavity, separated from the inner retinal layers. Group 3 defects were the same as Group 1 defects, but they were simultaneously associated with areas of paravascular retinoschisis (see Fig. 1).

Statistical analysis

We used the commercially available application Sigma Stat (SPSS, Chicago, Illinois, USA) to detect statistically significant differences. $P < .05$ was considered significant.

Results

A total of 306 highly myopic eyes of 178 patients met the inclusion criteria for this study. Clinical characteristics were evaluated in all patients. There were 63

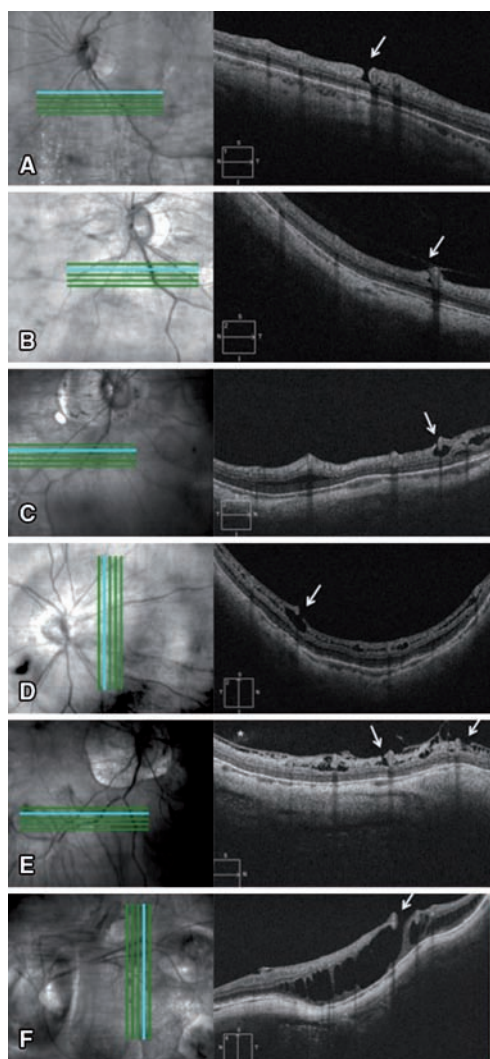


Fig. 1 Infrared-red images and five-line raster OCT scans of the 3 groups with paravascular lamellar holes (PLH) (arrows). **a** Isolated PLH located in the infero-temporal arcade. **b** PLH looking like a fissure or crack of the *inner layers* of the retina. Note that the posterior hyaloid is still attached to the retinal vein. **a** and **b** figures are examples of eyes assigned to Group 1. **c** PLH that extended below the blood vessel adopting the shape of a burrow. **d** Large PLH with subvessel extension in the peripapillary area. A schisis of the inner layers of the retina surrounding the hole is observed. **c** and **d** figures are examples of eyes assigned to Group 2. **e** PLH in an area of retinoschisis. ILM detachment and vitreoretinal traction is also shown in the same OCT scan. **f** Large PLH in an area of macular retinoschisis. **e** and **f** figures are examples of eyes assigned to Group 3

men and 115 women with a mean age of 56.6 ± 15.9 years and a range of 15–96 years. The mean refractive error was -14.1 ± 5.5 d, with a range of -6 to -30 d. The mean axial length was 29.6 ± 2.4 , with a range of 25.7–37.4 mm.

A total of 194 eyes were phakic (63.4 %), 105 were pseudophakic (34.3 %), and 7 were aphakic (2.3 %). Posterior staphyloma was detected in 183 highly myopic eyes (60.6 %), type I staphyloma in 70 eyes (23.2 %), type II in 35 eyes (11.6 %), type IX in 30 eyes (9.9 %), type V in 25 eyes (8.3 %), and type III in 24 eyes (7.9 %).

OCT examinations of the posterior fundus showed that 96 (31.4 %) of the 306 highly myopic eyes had retinal holes. These lesions appeared as defects in the inner retina adjacent to blood vessels. No lesions had been previously detected ophthalmoscopically. A full-thickness paravascular retinal hole was detected in only one eye, adjacent to the upper nasal retinal arcade.

We evaluated PLH in the 306 eyes according to their location in the vascular arcades. Holes were located along the supero-temporal arcade in 107 eyes (35 %), along the infero-temporal arcade in 122 eyes (39.9 %), along the supero-nasal arcade in 65 eyes (21.2 %), and along the infero-nasal arcade in 90 eyes (29.4 %).

Analyzing the temporal arcades, we identified PLH in the superior arcade between the optic nerve and the fovea in 93 eyes (86.9 %), and beyond the fovea in 14 eyes (13.1 %). We identified PLH in the infero-temporal arcade between the optic nerve and the fovea in 100 eyes (81.9 %) and beyond the fovea in 22 eyes (18.1 %).

Studying the relationship between distribution of PLH and types of staphyloma, we found that 34 (28.8 %) of the 118 eyes without staphyloma presented PLH. OCT did not detect any PLH in 58.3 % of eyes presenting type III staphyloma. PLH were detected in the infero-temporal arcade in 20 % of eyes presenting type V staphyloma and in 16.7 % of eyes presenting type IX staphyloma arcade (Table 1). No statistical analysis was performed due to the low number of PLH presenting in each vascular arcade.

We divided the 96 eyes with PLH into 3 groups according to the morphological characteristics of the PLH. When we compared these groups with the 211 eyes without PLH, we found that PLH eyes had a longer axial length, were more myopic, and presented a greater frequency of staphyloma than non-PLH eyes.

Table 1 The relationship between distribution of PLH and types of posterior staphyloma

	No PLH (%)	ST (%)	IT (%)	SN	IN	Comb (%)
No staph (118 eyes)	84 (71.2)	4 (3.4)	1 (.8)	0	2 (1.7 %)	27 (22.9)
Type I (70 eyes)	19 (27.1)	4 (5.7)	6 (8.6)	0	0	41 (58.6)
Type II (35 eyes)	9 (25.7)	5 (14.3)	4 (11.4)	0	1 (2.9 %)	16 (45.7)
Type III (24 eyes)	14 (58.3)	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	7 (29.2)
Type V (25 eyes)	4 (16)	2 (8)	5 (20)	1 (4 %)	0	13 (60)
Type IX (30 eyes)	13 (43.3)	1 (3.3)	5 (16.7)	1 (3.3 %)	0	10 (33.4)

ST supero-temporal vascular arcade; IT infero-temporal vascular arcade; SN supero-nasal vascular arcade; IN infero-nasal vascular arcade; COMB combination (IT + SN + IN, ST + SN + IN, ST + IT + IN, ST + IT + SN, ST + IT + SN + IN, ST + IT, SN + IN, ST + SN, IT + IN)

Table 2 Characteristics of the three groups with PLH and eyes without holes

	Without holes (211 eyes)	Holes only (33 eyes)	Holes with subvessel extension (36 eyes)	Holes in an area of retinoschisis (27 eyes)	P value
Age (yrs) (Mean \pm SD)	55.9 \pm 16.48	59.94 \pm 13.43	58.67 \pm 15.14	55.04 \pm 15.6	.44* NS
Refractive error (D) (Mean \pm SD)	12.99 \pm 5.1	15.77 \pm 5.9	16.27 \pm 5.2	17.41 \pm 5.2	<.001* S
Axial length (mm) (Mean \pm SD)	29.14 \pm 2.34	30.05 \pm 2.84	30.72 \pm 2.56	30.8 \pm 1.75	<.001* S
Posterior staphyloma (%)	106 eyes (50.5 %)	24 eyes (72.7 %)	30 eyes (83.3 %)	23 eyes (85.2 %)	<.001 ⁺ S

Holes paravascular lamellar holes; SD standard deviation; NS not significant; D diopters; mm millimeters; S significant

* ANOVA test

⁺ χ^2 test

When we analyzed axial length, degree of myopia and frequency of staphyloma among the 3 groups with PLH, we observed that Group 3 presented higher rates of myopia and staphyloma. Patients in this group were younger than those in other groups (Table 2).

We also analyzed the relationship between the 3 groups concerning MR, vitreoretinal traction, ILM detachment, and paravascular retinoschisis (Table 3). ILM detachment was observed by OCT in 9 eyes (27.3 %) in Group 1, in 11 eyes (30.6 %) in Group 2 and in 24 eyes (88.9 %) in Group 3. These differences between groups were statistically significant.

OCT detected MR in 2 (6.1 %) of the 33 eyes in Group 1, in no eyes in Group 2, and in 10 (37 %) of the 27 eyes in Group 3.

Discussion

Our results indicate that paravascular lamellar holes (PLH) are relatively common abnormalities in highly myopic eyes. OCT detected a high incidence of PLH,

31.4 %, at or around the retinal vessels, supporting the 26.8 % in Shimada et al.'s study [11]. The distribution of PLH in the posterior fundus of highly myopic eyes remains unknown. We found that PLH were more frequent along the temporal vascular arcades than the nasal arcades. We also observed that they were more often detected along the inferior vascular arcades than the superior arcades. The most common location was thus the infero-temporal vascular arcade. This location coincides with the paravascular linear breaks detected over areas of patchy chorioretinal atrophy that have recently been described as a cause of retinal detachment in eyes with high myopia [9]. Location of PLH and other myopic lesions, such as chorioretinal atrophy or MR, is considered related to the mechanical forces produced by the posterior staphyloma in these patients. According to Curtin [12], most staphylomas involve the posterior pole, and include the vascular arcades, especially the infero-temporal vascular arcade. Likewise, in our study, we found PLH predominantly in the posterior pole, with few PLH identified between the central fovea and the temporal

Table 3 Incidence of paravascular retinoschisis, ILM detachment, vitreoretinal traction, and macular retinoschisis in eyes without holes and in the three groups with PLH

	Without holes (211 eyes) (%)	Holes only (33 eyes) (%)	Holes with subvessel extension (36 eyes) (%)	Holes in an area of retinoschisis (27 eyes) (%)	P value
Paravascular retinoschisis	40 eyes (19)	13 eyes (39.4)	15 eyes (41.7)	27 eyes (100)	<.001* S
ILM detachment	19 eyes (9)	9 eyes (27.3)	11 eyes (30.6)	24 eyes (88.9)	<.001* S
Vitreoretinal traction	33 eyes (15.7)	11 eyes (33.3)	17 eyes (47.2)	19 eyes (70.4)	<.001* S
Macular retinoschisis	4 eyes (1.9)	2 eyes (6.1)	0 eyes (0)	10 eyes (37)	<.001* S

Holes paravascular lamellar holes; S significant

* χ^2 test

border of the vascular arcades. When eyes with PLH located beyond the fovea were analyzed, we also found a higher incidence in the inferior vascular arcades. This had not been previously described [11].

The relationship between distribution of PLH and the type of staphyloma has not been studied to date. Type I staphylomas were the most prominent type in the present study. This finding coincides with results by Curtin [12], but in recent studies in Japan, type II was more prevalent [13, 14]. Our results showed that PLH were also detected in eyes without staphyloma. This can be explained by the fact that stretching of the posterior fundus is not the only force that acts on the paravascular area. Tangential tension from adjacent vessels, vitreoretinal traction, and rigidity of ILM can explain per se the formation of PLH in the absence of staphyloma. Absence of PLH was most marked in type III staphyloma, probably because the vascular arcades remain largely outside the peripapillary area in this type of staphyloma.

Our results also showed that eyes with types V and IX staphylomas had a slightly higher proportion of PLH in the infero-temporal vascular arcade than the other types of staphylomas. Type V staphylomas affect the inferior quadrants of the fundus, forcing retinal vessels to exit the optic nerve in the inferior direction. This morphology explains the greater proportion of PLH in this lower area. Type IX staphylomas typically present a ridge-like protrusion temporal to the optic nerve, resulting in a vertical septum with two borders of staphyloma. We suggest that the mechanical tension on the vascular arcades that cross the borders of the septum in type IX staphyloma increases. Besides, the propensity of retinal breaks to develop at the margins of staphyloma is well known [9, 15].

We divided eyes presenting PLH into three groups to evaluate their relationship with MR. Eyes containing PLH with subvessel extension and those with PLH in areas of retinoschisis had a higher incidence of staphyloma and higher levels of myopia than eyes with PLH alone (Table 2). Regarding age, it is curious that eyes with holes in areas of retinoschisis belonged to the youngest patients, who were similar in age to patients with eyes without holes.

We did not find any MR in eyes containing PLH with subvessel extension (Table 3), possibly because this type of defect is caused by focal traction. It is well known that a strong inward traction of the vessel may exist in highly myopic eyes, as reinforced by the observation of floating vessels in the vitreous cavity in some OCT scans. We thus conclude that PLH with subvessel extension are not related to MR.

There appears to be a strong relationship between MR and the presence of PLH in large areas of paravascular retinoschisis. Of the 16 eyes with MR, 75 % had PLH and 87.5 % had paravascular retinoschisis, while of the 96 eyes with PLH, 12.5 % had MR. This 12.5 % is lower than the 20 % reported in previous studies [11]. However, when we evaluated the frequency of MR in eyes presenting PLH in areas of paravascular retinoschisis, the incidence rose to 37 %. This was statistically significant when compared with the group with PLH alone (6.1 %) and the group with PLH with subvessel extension (0 %) (Table 3). These results suggest that PLH are mostly related to MR when they are located in an area of paravascular retinoschisis, an area that represents greater traction to the retinal layers.

The main limitation of this study is its cross-sectional design, which does not allow long-term follow-up of PLH. Furthermore, we did not evaluate

whether PLH appeared in areas of patchy chorioretinal atrophy or examine the relationship between the distribution of PLH and the grade of staphyloma. It is important to note that the results of this study may depend on the type of OCT device. Lastly, a greater number of eyes would be needed to statistically relate distribution of PLH and the type of staphyloma.

In summary, OCT examination of the vascular retinal arcades showed a high incidence of PLH in highly myopic eyes. These PLH were most frequently detected along the infero-temporal vascular arcade. Distribution of PLH in the posterior fundus in highly myopic eyes might be related to the type of staphyloma. PLH with subvessel extension could be caused by a focal traction with no relationship to MR. Finally, PLH in areas of paravascular retinoschisis might be the result of greater retinal traction related to MR in highly myopic eyes. Further studies are warranted to determine the relevance of PLH and their role in the development of MR.

Acknowledgments The authors thank Carolyn Newer for improving the English language. The content of this report forms part of a doctoral thesis.

References

1. Spencer LM, Foos RY (1970) Paravascular vitreoretinal attachments. *Arch Ophthalmol* 84:557–564
2. Ohno-Matsui K, Hayashi K, Tokoro T, Mochizuki M (2006) Detection of paravascular retinal cysts before using OCT in highly myopic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244:642–644
3. Adams ST (1961) Retinal detachment due to macular and small posterior holes. *Arch Ophthalmol* 66:528–533
4. Malbran E, Dodds R (1967) Different types of holes and their significance. *Bibl Ophthalmol* 72:170–186
5. Regenbogen L, Stein R (1968) Retinal detachments due to juxtapapillary microholes. *Arch Ophthalmol* 80:155–160
6. Schepens CL (1983) Retinal detachment and allied diseases. Saunders, Philadelphia, pp 497–556
7. Sayanagi K, Ikuno Y, Gomi F, Tano Y (2005) Retinal vascular microfolds in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 139:658–663
8. Ikuno Y, Gomi F, Tano Y (2005) Potent retinal arteriolar traction as a possible cause of myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol* 139:462–467
9. Chen L, Wang K, Esmaili DD, Xu G (2010) Rhegmatogenous retinal detachment due to paravascular linear retinal breaks over patchy chorioretinal atrophy in pathologic myopia. *Arch Ophthalmol* 128(12):1551–1554
10. Faghihi H, Hajizadeh F, Riazi-Esfahani M (2010) Optical coherence tomographic findings in highly myopic eyes. *J Ophthalmic Vis Res* 5(2):110–121
11. Shimada N, Ohno-Matsui K, Nishimura A et al (2008) Detection of paravascular lamellar holes and other paravascular abnormalities by optical coherence tomography in eyes with high myopia. *Ophthalmology* 115(4):708–717
12. Curtin BJ (1977) The posterior staphyloma of pathologic myopia. *Trans Am Ophthalm Soc* 75:67–86
13. Hsiang HW, Ohno-Matsui K, Shimada N et al (2008) Clinical characteristics of posterior staphyloma in eyes with pathologic myopia. *Am J Ophthalmol* 146:102–110
14. Oie Y, Ikuno Y, Fujikado T, Tano Y (2005) Relation of posterior staphyloma in highly myopic eyes with macular hole and retinal detachment. *Jpn J Ophthalmol* 49:530–532
15. Pruett RC (1998) Complications associated with posterior staphyloma. *Curr Opin Ophthalmol* 9(3):16–22



Consideraciones finales

7

- 7.1 Limitaciones del estudio
- 7.2 Conclusiones
- 7.3 Bibliografía
- 7.4 Anexos

7.1

Limitaciones del estudio

La principal debilidad de este estudio es su diseño transversal o de corte, ya que es un diseño poco apropiado para establecer asociaciones causales debido a que los datos del evento y la exposición son medidas en el mismo momento. Esto limita la capacidad de describir las relaciones temporales entre las diferentes variables del estudio, aunque basándose en las observaciones realizadas, permita especular sobre la evolución de las mismas.

El estudio ha presentado una baja potencia para detectar asociaciones en determinadas condiciones, como la influencia del estado del cristalino, la distribución de los agujeros lamelares paravasculares o el tipo de estafiloma.

Por otro lado y, como se ha comentado anteriormente, la no realización de una ecografía en modo B para determinar la profundidad del EP puede haber influido en el estudio de esta variable.

En lo referente a la evaluación de la atrofia coriorretiniana, el estudio con retinografía de 50° ha limitado su medición al polo posterior. La utilización de imágenes de campo amplio podría subsanar dicha deficiencia. Por último, en este estudio no hemos analizado la relación entre los agujeros lamelares y su localización con respecto a las áreas de atrofia coriorretiniana. Teniendo en cuenta que se han descrito desprendimientos de retina con origen en este tipo de lesiones, podría ser interesante evaluarlo en futuros estudios.

Conclusiones

1. La presencia de anomalías paravasculares son frecuentes en los ojos con alta miopía y, en cambio, muy escasas en los ojos con una miopía leve o moderada.
2. A medida que aumenta la longitud axial del ojo, se incrementa el porcentaje de estafiloma posterior, atrofia coriorretiniana y anomalías paravasculares, aunque se observa una ligera disminución de estas últimas en ojos de más de 32,5 mm o más de 20 dioptrías.
3. Los micropliegues son las lesiones más frecuentes en las arcadas vasculares, observándose en más del 75% de los ojos con alta miopía. Los quistes intrarretinianos paravasculares se encuentran en la mitad de los casos. Los agujeros lamelares y la retinosquisis alrededor de los vasos se visualizan en un tercio de los ojos.
4. Existe un estafiloma posterior en más del 60% de los ojos con alta miopía, siendo el tipo I el más frecuentemente encontrado.
5. La progresión de las alteraciones que aparecen en el área vascular del ojo con miopía magna parece seguir la siguiente evolución: los micropliegues producidos por la inextensibilidad de los vasos serían las primeras lesiones en aparecer. Posteriormente se desarrollarían los quistes intrarretinianos, que pueden extenderse al espacio subvascular y que serían los precursores de los agujeros lamelares paravasculares. Al aumentar la elongación anteroposterior aparecerían la retinosquisis paravascular y los desprendimientos de MLI.

6. Los agujeros lamelares paravasculares se localizan predominantemente en la arcada temporal inferior y se distribuyen en función del tipo de estafiloma posterior. Estos defectos en áreas de retinosquiasis paravascular pueden ser el resultado de una mayor tracción retiniana relacionada con el desarrollo de la retinosquiasis macular.
7. La tracción interna de los vasos (representada por los micropliegues, quistes y agujeros lamelares), la tracción vitreoretiniana (representada por la retinosquiasis paravascular y los desprendimientos de MLI) y el estafiloma posterior son factores que parecen estar directamente implicados en la patogenia de la retinosquiasis macular.

7.3

Bibliografía

1. Riise R Myopia as a cause of blindness. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1988;Supp185:109-10.
2. Informe sobre la ceguera en España. Fundación Retinaplus, Ernst & Young 2012.
3. Registro de Afiliados a la ONCE (2014).
4. Ogawa A, Tanaka M: The relationship between refractive errors and retinal detachment – analysis of 1166 retinal detachment cases. *Jpn J Ophthalmol* 1988;32:310-15.
5. Burton TC: The influence of refractive error and lattice degeneration on the incidence of retinal detachment. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1989;87:143-55.
6. Pierro L, Camesasca FI, Mischi M, *et al.*: Peripheral retinal changes and axial myopia. *Retina* 1992;12:12-17.
7. Takano M, Kishi S: Foveal retinoschisis and retinal detachment in severely myopic eyes with posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol* 1999;128:472-76.
8. Curtin BJ. The pathogenesis of congenital myopia: a study of 66 cases. *Arch Ophthalmol* 1963; 69:166-173.
9. Menezo JL, Güell JL. Corrección quirúrgica de la alta miopía. Barcelona: Espaxs, 2001.
10. Metge P. Definitions. In: Mondon H, Metge P, eds. *La myopie forte*. Paris: Masson, 1994.
11. Pruett RC. Pathologic Myopia. In: Albert DM, Jakobiec FA, eds. *Principles and practice of ophthalmology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994; v. 2.

12. D'Hermies F. Anatomie pathologique de la myopie forte. In: Mondon H, Metzge P, eds. La myopie forte. Paris: Masson, 1994.
13. Ruben M, Rajpurohip P. Distribution of myopia in aphakic retinal detachments. *Br J Ophthalmol* 1976;60(7):517-21.
14. Ghafour IM, Allan D, Foulds WS. Common causes of blindness and visual handicap in the west of Scotland. *Br J Ophthalmol* 1983;67:209-213.
15. Sorsby A, Sheridan M, Leary GA *et al.* Vision, visual acuity and ocular refraction of young men. *Br Med J* 1960;1:1394-1398.
16. The Framingham Offspring Eye Study Group. Familial aggregation and prevalence of myopia in the Framingham Offspring Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:326-332.
17. Sperduto RD, Seigel D, Roberts J *et al.* Prevalence of myopia in the United States. *Arch Ophthalmol* 1983;101:405-407.
18. Grovenor T. A review and a suggested classification system for myopia on the basis on age-related prevalence and age of onset. *Am J Optom Physiol Opt* 1987;64:545-54.
19. Lam C, Goh W. The incidence of refractive errors among schoolchildren in Hong Kong and its relationship with the optical component. *Clin Exp Optom* 1991; 74:97-103.
20. Goldschmidt E. Epidemiology of myopia: Scandinavian and Hong Kong experiences. In: Myopia updates: proceedings of the International conference on myopia (ed T Tokoro), Springer, pp 3-12.
21. Edwards MH. The development of myopia in Hong Kong children between the ages of 7 and 12 years: a five-year longitudinal study. *Ophthalmic Physiol Opt* 1999;19:286-94.
22. Lin LL, Shih YF, Hsiao CK, Chen CJ, Lee LA, Hung PT. Epidemiologic study of the prevalence and severity of myopia among schoolchildren in Taiwan in 2J *Formos Med Assoc* 2001;100:684-91.
23. Curtin BJ. "The myopias": basic science and clinical management. Philadelphia: Harper & Row;1985.
24. Saw S, Gazzard G, Shih-Yen EC, Chua WH. Myopia and associated pathological complications. *Ophthalmic Physiol Opt* 2005;25:381-91.
25. Tokoro T. (2008). Atlas of posterior fundus changes in pathologic myopia. Springer, Tokio.
26. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR *et al.* The Framingham Eye Study monograph. VIII. Visual acuity. *Surv Ophthalmol* 1980;24:472-479.

27. Blach RK. Degenerative myopia. In: Krill AE, Archer DB, eds. Hereditary retinal and choroidal diseases, vol. Clinical characteristics. Hagerstown, MD: Harper & Row; 1977:911-937.
28. Guttmann E. Klinische-statistische Beitrage zur Aetiologie der hochgradigen Kurzsichtigkeit. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1902;54:268-299.
29. Hertel E. Uber Myopie: Klinisch-statistische Mitteilungen. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1903;56:326-386.
30. Hyams SW, Pokotilo E, Shkurko G. Prevalence of refractive errors in adults over 40: a survey of 8102 eyes. Br J Ophthalmol 1977;61:428-432.
31. Tokoro T. On the definition of pathologic myopia in group studies. Acta Ophthalmol 1988;Suppl.185:107-8.
32. Tano Y. Pathologic myopia: where are we now? Am J Ophthalmol 2002;134:645-660.
33. Roberts J, Slaby D. Refraction status of youths 12-17 years. Pub No (HRA) 75-1630 Washington DC: US Dept Health, Education and Welfare; 1974.
34. Hu DN. Prevalence and mode of inheritance of major genetic eye disease in China. J Med Genet 1987;24:584-8.
35. Wong L, Coggon D, Cruddas M *et al.* Education, reading, and familial tendency as risk factors for myopia in Hong Kong fishermen. J Epidemiol Commun Health 1993; 47:50-53.
36. Rosner M, Belkin M. Intelligence, education and myopia in males. Arch Ophthalmol 1987;105:1508-11.
37. Jedwad E. Incidence of myopia among Talmudical Ieshiva students. Third International Conference on Myopia. Roma. 1986.
38. Jacobsen N, Jensen H, Goldschmidt E. Does the level of physical activity in university students influence development and progression of myopia? A 2-year prospective cohort study. Invest Ophthalmol Vic Sci 2008;49(4):1322-7.
39. Mondon H Epidemiologie. In: Mondon H, Metge P, eds. La myopie forte. Paris: Masson, 1994.
40. Pruett RC. Progressive myopia and intraocular pressure: what is the linkage?. A literature review. Acta Ophthalmol Suppl 1988;185:117-27.
41. Stromberg E. Uber Refraktion und Achsenlange des menschlichen Auges. Acta Ophthalmol 1936;14:281-293.
42. Vongphanit R, Mitchell P, Wang JJ. Prevalence and progression of myopic retinopathy in an older population. Ophthalmology 2002;109:704-11.

43. Ashton GC. Segregation analysis of ocular refraction and myopia. *Hum Hered* 1985;35:232.
44. Van Halphen GWHM. Chorooidal stress and emmetropization. *Vision Res* 1986;26:723-34.
45. Yinon U. Myopia induction in animals following alteration of the visual input during development: a review. *Curre Eye Res* 1984;3:677-99.
46. Phillips JR, McBrien NA. Form deprivation myopia: elastic properties of sclera. *Ophthalmic Physiol Opt* 1995;15(5):357-62.
47. McBrien NA, Jobling AI, Gentle A. Biomechanics of the sclera in myopia: extracellular and cellular factors. *Optom Vic Sci* 2009;86(1):E23-30.
48. Green PR. Mechanical considerations in myopia: relative effects of accommodation, convergence, intraocular pressure, and the extraocular muscles. *Am J Optom Physiol Opt* 1980;57(12):902-14.
49. Levy JH, Pollock HM, Curtin BJ. The Fuch spot: An ophthalmoscopic and fluorescein angiographic study. *Ann Ophthalmol* 1977;9:1433-43.
50. Stafford TJ, Anness sh, Fine BS. Spontaneous degenerative maculopathy in the monkey. *Ophthalmology* 1984;91(5):513-21.
51. Lloyd RI. Clinical studies of the myopic macula. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1953;51:273-284.
52. Lopes MC, Andrew T, Carbonaro F, *et al.* Estimating hereditability and shared environmental effects for refractive error in twin and family studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(1):126-31.
53. Weng LM, Wang X, Wang L, Jin F. (Myopia and genetics). *Yi Chuan* 2006;28(4):486-92.
54. Naiglin L, Gazagne C, Dallongeville F, *et al.* A genome wide scan for familial high myopia suggest a novel locus on chromosome 7qJ *Med Genet* 2002;39(2):118-24
55. Nishizaki R, Ota M, Inoko H, *et al.* New susceptibility locus for high myopia is linked to the uromodulin-like 1 (UMODL1) gene region on chromosome 21q22. *Eye* 2009;23(1):222-9.
56. Nurnberg G, Jakobi FK, Broghammer M, *et al.* Refinement of the MYP3 locus on human chromosome 12 in a German family with Mendelian autosomal dominant high-grade myopia by SNP array mapping. *Int J Mol Med* 2008;21(4):429-38.
57. Young TL, Ronan SM, Alvear AB, *et al.* A second locus for familial high myopia maps to chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 1998; 63(5):1419-24.

58. Young TL, Ronan SM, Draozal LA, *et al.* Evidence that a locus for familial high myopia maps to chromosome 18p. *Am J Hum Genet* 1998;63(1):109-19.
59. Paluru P, Ronan SM, Heon H, *et al.* New locus for autosomal dominant high myopia maps to the long arm of chromosome Invest *Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(5):1830-6.
60. Zhang Q, Guo X, Xiao X, *et al.* A new locus for autosomal dominant high myopia to 4q22-q27 between D4S1378 and D4S1Mol *Vis* 2005;11:554-60.
61. Schache M, Chen CY, Pertile KK, *et al.* Fine mapping linkage analysis identifies a novel susceptibility locus for myopia on chromosome 2q37 adjacent to but not overlapping MYP *Mol Vis* 2009;15:722-30.
62. Paluru PC, Nallasamy S, Devoto M, *et al.* Identification of a novel locus on 2q for autosomal dominant high-grade myopia. *Invest Ophthalmol vis Sci* 2005;46(7):2300-7.
63. Schwartz M, Haim M, Skarsholm D. X-linked myopia: Bornholm eye disease. Linkage to DNA markers on the distal part of Xq. *Clin Genet* 1990;38(4):281-6.
64. Ambani LM, Gelehrter TD, Sheahan DG. Variable expression of Marfan syndrome in monozygotic twins. *Clin Genet* 1975;8(5):358-63.
65. Heilmann K, Suschke J, Murken JD. (Marfan Syndrome). *Berlin: Bet Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges* 1970;70:599-601.
66. Beighton P. Serious ophthalmological complications in the Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Ophthalmol* 1970;54(4):263-8.
67. Wertelechi W, Smith LT, Byers P. Initial observations of human dermatosparaxis: Ehlers-Danlos syndrome type VIIC. *J Pediatr* 1992;121(4):558-64.
68. Mari JE, Halliwell-Ewen J, Fisher B, *et al.* Associations of high myopia in childhood. *Eye* 2001;15(Pt 1):70-4.
69. François J. Autosomal chromosome aberrations in ophthalmology. *Int Ophthalmol Clin* 1968;8(4):839-910.
70. Spallone A. Stickler's Syndrome: a study of 12 families. *Br J Ophthalmol* 1987;71(7):504-9.
71. Schwartz DE. Noonan's Syndrome associated with ocular abnormalities. *Am J Ophthalmol* 1972;73(6):955-60.
72. Baker BJ, Pruett RC. Degenerative myopia. In: Yanoff M, Baker BJ, eds. *Ophthalmology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2013;6.28.

73. Mc Brien NA, Cornell LM, Gentle A. Structural and ultrastructural changes to the sclera in a mammalian model of high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(10):2179-87.
74. Gentle A, Liu Y, Martin JE, *et al.* Collagen gene expression and the altered accumulation of scleral collagen during the development of high myopia. *J Biol Chem* 2003;278(19):16587-94.
75. Hall NF, Gale CR, Ye S, Martyn CN. Myopia and polymorphisms in genes for matrix metalloproteinases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(6):2632-6.
76. Frost MR, Norton TT. Differential protein expression in three shrew sclera during development of lens-induced myopia and recovery. *Mol Vis* 2007;13:1580-8.
77. Jobling AI, Nguyen M, Gentle A, Mc Brien NA. Isoform-specific changes in scleral transforming growth factor-beta expression and the regulation of collagen synthesis during myopia progression. *J Biol Chem* 2004;279(18):18121-6.
78. Edwards MH. Animal models of myopia. A review. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74(3):213-9.
79. Norton TT. Animal models of myopia. Learning how vision controls the size of the eye. *Ilar J* 1999;40(2):59-77.
80. Gabriele ML, Wollstein G, Ishikawa H, *et al.* Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 52:2425-2436 2011.
81. Drexler W, Fujimoto JG: State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res*. 27:45-88 2008.
82. Hee MR, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995;113:325-32.
83. Schuman JS. Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008;106:426-58.
84. Chen TC, Zeng A, Sun W, Mujat M, de Boer JF. Spectral domain optical coherence tomography and glaucoma. *Int Ophthalmol Clin* 2008;48:29-45.
85. Chen J, Lee L. Clinical applications and new developments of optical coherence tomography: an evidence-based review. *Clin Exp Optom* 2007;90:317-35
86. Kiernan DF, Hariprasad SM, Chin EK, Kiernan CL, Rago J, Mieler WF. Prospective comparison of cirrus and stratus optical coherence tomography for quantifying retinal thickness. *Am J Ophthalmol* 2009;147:267-75.

87. Muñoz-Negrete FJ, Reboleda G, Díaz-Llopis M. Tomografía de coherencia óptica. LXXXVII Ponencia oficial de la Sociedad Española de oftalmología 2011.
88. Li Y, Gregori G, Knighton RW, *et al.*: Registration of OCT fundus images with color fundus photographs based on blood vessel ridges. *Opt Express* 2011;19:7-16.
89. Jiao S, Knighton R, Huang X, *et al.*: Simultaneous acquisition of sectional and fundus ophthalmic images with spectral-domain optical coherence tomography. *Opt Express* 2005;13:444-52.
90. Krebs I, Smretschning E, Moussa S, *et al.*: Quality and reproducibility of retinal thickness measurements in two spectral-domain optical coherence tomography machines. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:6925-33.
91. Ray R, Stinnett SS, Jaffe GJ. Evaluation of image artifact produced by optical coherence tomography of retinal pathology. *Am J Ophthalmol* 2005;139:18-29.
92. Patel PJ, Chen FK, da Cruz L, Tufail A. Segmentation error in Stratus optical coherence tomography for neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:399-404.
93. Sadda SR, Wu Z, Walsh AC, *et al.* Errors in retinal thickness measurements obtained by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2006;113:285-93.
94. Konno S, Akiba J, Yoshida A. Retinal thickness measurements with optical coherence tomography and the scanning retinal thickness analyzer. *Retina* 2001;21:57-61.
95. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR. Angiographic and optical coherence tomographic results of MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:1868-75.
96. Han IC, Jaffe GJ. Evaluation of artifacts associated with macular spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2010;117:1177-89.
97. Krebs I, Falkner- Radler C, Hagen S *et al.* Quality of the threshold algorithm in age-macular degeneration: Stratus versus Cirrus OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:995-1000.
98. Leung CK, Chan WM, Chong KK, *et al.* Alignment artifacts in optical coherence tomography analyzed images. *Ophthalmology* 2007;114:263-70.
99. Ho J, Castro DP, Castro LC, *et al.* Clinical assessment of mirror artifacts in spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3714-20.

100. Makita S, Fabritius T, Yasuno Y. Full-range, high-speed. High-resolution 1 micron spectral-domain optical coherence tomography BM-scan for volumetric imaging of the human posterior eye. *Opt Express* 2008;16:8406-20.
101. Ho J, Sull AC, Voung LN, *et al.* Assessment of artifacts and reproducibility across spectral- and time-domain optical coherence tomography devices. *Ophthalmology* 2009;116:1960-70.
102. Sanchez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Maldonado MJ, Moreno-Montañes J, Garcia-Layana A. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1588-94.
103. Polito A, Shah SM, Haller JA, *et al.* Comparison between retinal thickness analyzer and optical coherence tomography for assessment of foveal thickness in eyes with macular disease. *Am J Ophthalmol* 2002;134:240-51.
104. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, *et al.* Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1716-24.
105. Polito A, Del Borrello M, Isola M, *et al.* Repeatability and reproducibility of fast macular thickness mapping with Stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1330-7.
106. Gurses-Ozden R, Teng C, Vessani R, *et al.* Macular and retinal nerve fiber layer thickness measurement reproducibility using optical coherence tomography (OCT-3). *J Glaucoma* 2004;13:238-44.
107. Muscat S, Parks S, Kemp E, Keating D. Repeatability and reproducibility of macular thickness measurements with the Humphrey OCT system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:490-5.
108. Joeres S, Tsong JW, Updike PG, *et al.* Reproducibility of quantitative optical coherence tomography subanalysis in neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4300-7.
109. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, *et al.* Comparison of macular thickness measurements between time domain and spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4893-7.
110. Forooghian F, Cukras C, Meyerle CB, *et al.* Evaluation of time domain and spectral domain optical coherence tomography in the measurement of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4290-6.
111. Fernández EJ, Hermann B, Povazay B, *et al.* Ultrahigh resolution optical coherence tomography and pancorrection for cellular imaging of the living human retina. *Opt Express* 2008;16:11083-94.

112. Huber R, Adler DC, Srinivasan VJ, *et al.* Fourier domain mode locking at 1050 nm for ultra-high-speed optical coherence tomography of the human retina at 236000 axial scans per second. *Opt Lett* 2007;32:2049-51.
113. Unterhuber A, Povazay B, Hermann B, *et al.* In vivo retinal optical coherence tomography at 1040 nm – enhanced penetration into the choroid. *Opt Express* 2005;13:3252-58.
114. Povazay B, Hermann B, Hofer B, *et al.* Wide-field optical coherence tomography of the choroid in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1856-63.
115. Wang Y, Lu A, Gil-Flamer J, *et al.* Measurement of total blood flow in the normal human retina using Doppler Fourier-domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2009;93:634-37.
116. Kobayashi K, Ohno-Matsui K, Kojima A, *et al.* Fundus characteristics of high myopia in children. *Jpn J Ophthalmol* 2005;49:306-11.
117. Soubrane G, Coscas GJ. Choroidal neovascular membrane in degenerative myopia: Ryan SJ, Schachat AP, eds *Retina*. 4ta. Ed. Philadelphia: Elsevier-Mosby; 2P.1115-31.
118. Yasuzumi K, Ohno-Matsui K, Yoshida T, *et al.* Peripapillary crescent enlargement in highly myopic eyes evaluated by fluorescein and indocyanine green angiography. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1088-90.
119. Ohno-Matsui K, Morishima N, Ito M, *et al.* Indocyanine green angiography of retrobulbar vascular structures in severe myopia. *Am J Ophthalmol* 1997;123:494-505.
120. Freund KB, Ciardella AP, Yannuzzi LA, Pece A, Goldbaum M, Kokame GT *et al.* Peripapillary detachment in pathologic myopia. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(2): 197-204.
121. Toranzo J, Cohen SY, Erginay A, Gaudric A. Peripapillary intrachoroidal cavitation in myopia. *Am J Ophthalmol* 2005;140(4): 731-32.
122. Spaide RF, Akiba M, Ohno-Matsui K. Evaluation of peripapillary intrachoroidal cavitation with swept source and enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Retina* 2012;32:1037-44.
123. Shimada N, Ohno-Matsui K, Yoshida T, Yasuzumi K, Kojima A, Kobayashi K *et al.* Characteristics of peripapillary detachment in pathologic myopia. *Arch Ophthalmol* 2006;124(1):46-52.
124. Shimada N, Ohno-Matsui K, Nishimuta A, Tokoro T, Mochizuki M. Peripapillary changes detected by optical coherence tomography in eyes with high myopia. *Ophthalmology* 2007;114(11):2070-76.
125. Wei YH, Yang CM, Chen MS, Shih YF, Ho TC. Peripapillary intrachoroidal cavitation in high myopia: reappraisal. *Eye (Lond)* 2009;23(1):141-44.

126. Ohno- Matsui K, Shimada N, Akiba M, Moriyama M, Ishibashi T, Tokoro T. Characteristics of intrachoroidal cavitation located temporal to optic disc in highly myopic eyes. *Eye* 2013;27:630-38.
127. Marticorena P, Clement F, Iglesias L. Excavación intracoroidea peripapilar en miopía patológica. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2014;89(8):316-19.
128. Ohno-Matsui K, Akiba M, Moriyama M, Ishihashi T, Hirakata A, Tokoro T. Intrachoroidal cavitation in macular area of eyes with pathologic myopia. *Am J Ophthalmol* 2012;154:382-93.
129. Hsiang HW, Ohno-Matsui K, Shimada N, *et al.* Clinical characteristics of posterior staphyloma in eyes with pathologic myopia. *Am J Ophthalmol* 2008;146:102-110.
130. Moriyama M, Ohno-Matsui K, Hayashi K, *et al.* Topographical analyses of shape of eyes with pathologic myopia by high-resolution three dimensional magnetic resonance imaging. *Ophthalmology* 2011;118:1626-47.
131. Curtin BJ: The posterior staphyloma of pathologic myopia. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1977;75:67-86.
132. Steidl SM, Pruett RC. Macular complications associated with posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol* 1997;123(2):181-7.
133. Macarro A, Fernández Perianes J, Fernández-Vigo J. Evaluación ecográfica de los estafilomas posteriores. *Studium Oftalmológico* 1997 (citado 20 abril 2012);26(3).
134. Ikuno Y, Tano Y. Retinal and choroidal biometry in highly myopic eyes with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(8):3876-80.
135. Gaucher D, Erginay A, Lecleire-Collet A, Haouchine B, Puech M, Cohen SY, Massin P, Gaudric A. Dome- shaped macula in eyes with myopic posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol* 2008;145:909-14.
136. Mehdizadeh M, Nowroozzadeh MH. Dome-shaped macula in eyes with myopic posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol* 2008;146:478.
137. Brown GC, Tasman W. Congenital Anomalies of the Optic Disc. Excavated and colobomatous defects. Grune & Stratton: New York, NY, USA; 1983. pp. 95-192.
138. Alexander LJ. The tilted disc syndrome. *J Am Optom Assoc* 1978;49(9):1060-62.
139. Dorrell D. The tilted disc. *Br J Ophthalmol* 1978;62(1):16-20.
140. Sowka J, Aoun P. Tilted disc syndrome. *Optom Vis Sci* 1999;76(9):618-23.
141. Young SE, Walsh FB, Knox DL. The tilted disk syndrome. *Am J Ophthalmol* 1976;82(1):16-23.

142. Caillaux V, Gaucher D, Gualino V, Massin P, Tadayoni R, Gaudric A. Morphologic characterization of dome-shaped macula in myopic eyes with serous macular detachment. *Am J Ophthalmol* 2013;156(5):958-67.
143. Imamura Y, Iida T, Maruko I, Zweifel SA, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the sclera in dome-shaped macula. *Am J Ophthalmol* 2011;151(2):297-302.
144. Ellabban AA, Tsujikawa A, Matsumoto A, *et al.* Three-dimensional tomographic features of dome-shaped macula by swept-source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2013;155(2):320-28.
145. Byeon SH, Chu YK. Dome-shaped macula. *Am J Ophthalmol* 2011;151(6):1101.
146. Ellabban AA, Tsujikawa A, Muraoka Y, *et al.* Dome-shaped macular configuration: longitudinal changes in the sclera and choroid by swept-source optical coherence tomography over two years. *Am J Ophthalmol* 2014;158:1062-70.
147. Pardo-López D, Gallego-Pinazo R, Mateo C, *et al.* Serous macular detachment associated with dome-shaped macula and tilted disc. *Case Rep Ophthalmol* 2011;2(1):111-15.
148. Chinskey ND, Johnson MW. Treatment of subretinal fluid associated with dome-shaped macula. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2013;44(6):593-95.
149. Blach RK: Degenerative myopia. In Krill, AE, and Archer DB, eds: Hereditary retinal and choroidal disease, vol 2, Clinical characteristics, Hagerstown, Md, 1977, Harper&Row.
150. Tokoro T: Types of fundus changes in the posterior pole. Tokoro T Atlas of posterior fundus changes in pathologic myopia. 1998 Springer-Verlag Tokyo 5-22.
151. Quaranta M, Arnold J, Coscas G, Français C, Quentel G, Kuhn D, Soubrane G. Indocyanine green angiographic features of pathologic myopia. *Am J Ophthalmol* 1996;122:663-71.
152. Curtin BJ, Karlin DB. Axial length measurements and fundus changes of the myopic eye. *Am J Ophthalmol* 1971;71:42-53.
153. Grossniklaus HE, Green WR. Pathologic findings in pathologic myopia. *Retina* 1992;12(2):127-33.
154. Morillo-Sánchez MJ, Rivera de Cea p, Vázquez-Salvi A, *et al.* Estudio de membranas neovasculares subretinianas secundarias a miopía degenerativa. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2001;76:357-62.
155. Rabb MF, Garoon I, LaFranco FP. Myopic macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 1981;21(3):51-69.
156. Pruett rc, Weiter JJ, Goldstein RB. Myopic cracks, angioid streaks, and traumatic tears in Bruch's membrane. *Am J Ophthalmol* 1987;103:537-43.

157. Ohno-Matsui K, Morishima N, Ito M, *et al.* Indocyanine green angiographic findings of lacquer cracks in pathologic myopia. *Jpn J Ophthalmol* 1998;42:293-99.
158. Ikuno Y, Sayanagi K, Soga K, *et al.* Lacquer crack formation and choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina* 2008;28:1124-31.
159. Ohno-Matsui K, Tokoro T. The progression of lacquer cracks in pathologic myopia. *Retina* 1996;16(1):29-37.
160. Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S, *et al.* Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularisation in pathological myopia. *Br J Ophthalmol* 2003;87:570-3.
161. Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N, Moriyama M, Kojima A, Hayashi W. Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. *Ophthalmology* 2010;117(8):1595-611.
162. Foerster R. *Ophthalmologische Beiträge*, Berlin, 1862, Enslin.
163. Fuchs E. Der centrale schwarze fleck bei myopie, *Z Augenheilkd* 1901;5:171-78.
164. Salzmann M. The choroidal changes in high myopia. *Arch Ophthalmol* 1902; 31:41-2.
165. Hampton GR, Kohlen D, Bird AC. Visual prognosis of disciform degeneration in myopia. *Ophthalmology* 1983;90:923-6.
166. Campos R. La tache de Fuchs. In *Problemes actuels d'ophthalmologie.*, Basel, 1957, Karger.
167. Fried M, Siebert A, Meyer-Schwickerath G, Wessing A. Natural history of Fuchs' spot: a long-term follow up study. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1981;28:215-221.
168. Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. VI. Disciform detachment secondary to hereditary, neoplastic, and traumatic lesions of the choroid. *Am J Ophthalmol* 1967;63:689-711.
169. Moriyama M, Ohno-Matsui K, Shimada N, Hayashi K, Kojima A, Yoshida T, *et al.* Correlation between visual prognosis and fundus autofluorescence and optical coherence tomographic findings in highly myopic eyes with submacular hemorrhage and without choroidal neovascularization. *Retina* 2011;31(1):74-80.
170. Cohen SY, Larroche A. Etiology of choroidal neovascularization in Young patients. *Ophthalmology* 1996;103(8):1241-4.
171. Hotchkiss ML, Fine SL. Pathologic myopia and choroidal
172. neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1981;91:177-83.

173. Secretan M, Khun D, Soubrane G, Coscas G. Long-term visual outcome of choroidal neovascularization in pathologic myopia: natural history and laser treatment. *Eur J Ophthalmol* 1997;7(4):307-16.
174. Nagaoka N, Shimada N, Hayashi W, Hayashi K, Moriyama M, Yoshida T, *et al.* Characteristics of periconus choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Am J Ophthalmol* 2011;152:420-27.
175. Avila MP, Weiter JJ, Jalkh AE, Trempe CL, Pruett RC, Schepens CL. Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Ophthalmology* 1984;91:1573-Hampton GR, Kohen D, Bird AC: Visual prognosis of disciform degeneration in myopia. *Ophthalmology* 1983;90:923-926.
176. Tabandeh H, Flynn HW Jr, Scott IU, Lewis ML, Rosenfeld PJ, Rodriguez F, *et al.* Visual acuity outcomes of patients 50 years of age and older with high myopia and untreated choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1999;106:2063-67.
177. Yoshida T, Ohno-Matsui K, Yasuzumi K, Kojima A, Shimada N, Futagami S, *et al.* Myopic choroidal neovascularization: a 10-year follow-up. *Ophthalmology* 2003;110:1297-1305.
178. Hayashi K, Ohno-Matsui K, Yoshida T, Kobayashi K, Kojima A, Shimada N, *et al.* Characteristics of patients with a favorable natural course of myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:13-19.
179. Shimada N, Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S, Tokoro T, Mochizuki M: Development of macular hole and macular retinoschisis in eyes with myopic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2008;145:155-61.
180. Kobayashi T, Ikuno Y: Choroidal filling delay in choroidal neovascularization due to pathological myopia. *Br J Ophthalmol* 2010;94:611-15.
181. Kobayashi K, Mandai M, Suzuma I, Kobayashi H, Okinami S. Expression of estrogen receptor in the choroidal neovascular membranes in highly myopic eyes. *Retina* 2002;22:418-22.
182. Curtin BJ: Anterior chamber anomalies and pathologic myopia. *Acta Ophthalmol Suppl* 1988;185:111-13.
183. Ikuno Y, Jo Y, Hamasaki T, Tano Y. Ocular risk factors for choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3721-25.
184. Shiose S, Hata Y, Noda Y, Sassa Y, Takeda A, Yoshikawa H, *et al.* Fibrinogen stimulates in vitro angiogenesis by choroidal endothelial cells via autocrine VEGF. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:777-83.

185. Duke-Elder S: Pathological refractive errors: ophthalmic optics and refraction; in Duke-Elder S (ed): System of Ophthalmology. St Louis, Mosby, 1970, pp 297-373.
186. Akyol N, Kukner AS, Ozdemir T, Esmerligil S: Choroidal and retinal blood flow changes in degenerative myopia. *Can J Ophthalmol* 1996;31:113-19.
187. Soubrane G: Choroidal neovascularization in pathologic myopia: recent developments in diagnosis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2008;53:121-38.
188. Baba T, Ohno-Matsui K, Yoshida T, Yasuzumi K, Futagami S, Tokoro T, *et al.* Optical coherence tomography of choroidal neovascularization in high myopia. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:82-7.
189. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2009;148:445-50.
190. Virgili G, Menchini F. Laser photocoagulation for choroidal neovascularisation in pathologic myopia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD004765.
191. Blinder KJ, Blumenkranz MS, Bressler NM, Bressler SB, Donato G, Lewis H, *et al.* Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial – VIP report No Ophthalmology 2003;110:667-73.
192. Baba T, Kubota-Taniai M, Kitahashi M, Okada K, Mitamura Y, Yamamoto S: Two-year comparison of photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab for treatment of myopic choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2010;94:864-70.
193. Pece A, Isola V, Vitale L. Management of choroidal neovascularization in myopic choroidal neovascularization. *Expert Rev Ophthalmol* 2008;3:311-23.
194. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005;112:1035-47.
195. Ruiz-Moreno JM, Montero JA: Intravitreal bevacizumab to treat myopic choroidal neovascularization: 2-year outcome. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:937-41.
196. Voykov B, Gelisken F, Inhoffen W, Voelker M, Bartz-Schmidt KU, Ziemssen F. Bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: is there a decline of the treatment efficacy after 2 years? *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:543-50.
197. Calvo-Gonzalez C, Reche-Frutos J, Donate J, *et al.* Intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization: factors predic-

- tive of visual outcome and need for retreatment. *Am J Ophthalmol* 2011;151:529-34.
198. Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Nascimento J, Carneiro A, Rosa P, Barbosa A, *et al.* Short-term efficacy and safety of intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *Retina* 2008;28:1117-23.
199. Lai TY, Chan WM, Liu DT, Lam DS: Intravitreal ranibizumab for the primary treatment of choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Retina* 2009;29:750-6.
200. Mones JM, Amselem L, Serrano A, Garcia M, Hijano M. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: 12-month results. *Eye* 2009;23:1275-80, quiz 81.
201. Chan WM, Lai TY, Liu DT, *et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) for myopic choroidal neovascularisation: 1-year results of a prospective pilot study. *Br J Ophthalmol* 2009;93:150-4.
202. Soubrane G, Pison J, Bornert P, Perrenoud F, Coscas G. Subretinal neovessels in degenerative myopia: results of photocoagulation. *Bull Soc Ophthalmol France* 1986;86:269-72.
203. Ikuno Y, Sayanagi K, Ohji M, *et al.* Vitrectomy and internal limiting membrane peeling for myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol* 2004;137:719-24.
204. Panozzo G, Mercanti A. Optical coherence tomography findings in myopic traction maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1455-60.
205. Takano M, Kishi S. Foveal retinoschisis and retinal detachment in severely myopic eyes with posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol* 1999;128:472-6.
206. Baba T, Ohno-Matsui K, Futagami S, *et al.* Prevalence and characteristics of foveal retinal detachment without macular hole in high myopia. *Am J Ophthalmol* 2003;135:338-42.
207. Shimada N, Ohno-Matsui K, Baba T, *et al.* Natural course of macular retinoschisis in highly myopic eyes without macular hole or retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 2006;142:497-500.
208. Panozzo G, Mercanti A. Vitrectomy for myopic traction maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(6):767-72.
209. Smiddy WE, Kim SS, Lujan BJ, Gregori G. Myopic traction maculopathy: spectral domain optical coherence tomographic imaging and a hypothesized mechanism. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40(2):169-73.
210. Gaucher D, Haoachine B, Tadayoni R, Massin P, Erginay A, Benhamou N, Gaudric A. Long-term follow-up of high myopic foveoschisis: natural course and surgical outcome. *Am J Ophthalmol* 2007;143(3):455-62.

211. Bando H, Ikuno Y, Choi JS, Tano Y, Yamanaka I, Ishibashi T. Ultrastructure of internal limiting membrane in myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol* 2005;139(1):197-9.
212. Kuhn F. Internal limiting membrane removal for macular detachment in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2003;135(4):547-49.
213. Polito A, Lanzetta P, Del Borrello M, Bandello F. Spontaneous resolution of a shallow detachment of the macula in a highly myopic eye. *Am J Ophthalmol* 2003;135(4):546-7.
214. Spaide RF, Fisher Y. Removal of adherent cortical vitreous plaques without removing the internal limiting membrane in the repair of macular detachments in highly myopic eyes. *Retina* 2005;25(3):290-5.
215. Ishida S, Yamazaki K, Shinoda K, Kawashima S, Oguchi Y. Macular hole retinal detachment in highly myopic eyes: ultrastructure of surgically removed epiretinal membrane and clinicopathologic correlation. *Retina* 2000;20(2):176-83.
216. Ikuno Y, Gomi F, Tano Y. Potent retinal arteriolar traction as a possible cause of myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol* 2005;139(3):462-7.
217. Robichaud JL, Besada E, Basler L, Frauens BJ. Spectral domain optical coherence tomography of myopic traction maculopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011;82(10):607-73.
218. Wu Y, Zhao PQ, Jiang CH. Evaluation of vitrectomy for macular hole with retinal detachment in high myopia by optical coherence tomography. *Zhongguo Shiyong Yanke Zazhi* 2004;22(8):613-6.
219. Futagami S, Inoue M, Hirakata A. Removal of internal limiting membrane for recurrent myopic traction maculopathy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36(8):782-5.
220. Ando F, Ohba N, Touura K, Hirose H. Anatomical and visual outcomes after episcleral macular buckling compared with those after pars plana vitrectomy for retinal detachment caused by macular hole in highly myopic eyes. *Retina* 2007;27(1):37-44.
221. Coppé AM, Ripandelli G, Parisi V, Varano M, Stirpe. Prevalence of asymptomatic macular holes in highly myopic eyes. *Ophthalmology* 2005;112(12):2103-9.
222. Gentile RC, Landa G, Pons ME, Elliott D, Rosen RB. Macular hole formation, progression, and surgical repair: case series of serial optical coherence tomography and time lapse morphing video study. *BMC Ophthalmology* 2010;10:24.
223. Sun CB, Liu Z, Xue AQ, Yao K. Natural evolution from macular retinoschisis to full-thickness macular hole in highly myopic eyes. *Eye* 2010;24(12):1787-91.

224. Tanaka Y, Shimada N, Moriyama M, Hayashi K, Yoshida T, Tokoro T, *et al.* Natural history of lamellar macular holes in highly myopic eyes . *Am J Ophthalmol* 2011;152(1):96-9.
225. Bruè C, Rossiello I, Guidotti JM, Mariotti C. Spontaneous closure of fully developed macular hole in a severely myopic eye. *Case Rep Ophthalmol Med* 2014;2014:182892.
226. Alkabes M, Pichi F, Nucci P, Massaro D, Dutra Medeiros M, Corcostegui B, Mateo C. Anatomical and visual outcomes in high myopic macular hole (HM-MH) without retinal detachment: a review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252(2):191-9.
227. Shimada N, Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S, Tokoro T, Mochizuki M. Development of macular hole and macular retinoschisis in eyes with myopic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2008;145(1):155-61.
228. Ohno-Matsui K, Kawasaki R, Jonas JB, Gemmy Cheung CM, Saw SM, Verhoeven VJ, *et al.* International photographic classification and grading system for myopic maculopathy. *Am J Ophthalmol* 2015 Jan 26. (Epub ahead of print).
229. Ripandelli G, Rossi T, Scarinci F, Scassa C, Parisi V, Stirpe M. Macular vitreoretinal interface abnormalities in highly myopic eyes with posterior staphyloma: 5-year follow-up. *Retina* 2012 Sept;32(8):1531-8.
230. Sayanagi K, Morimoto Y, Ikuno Y, Tano Y. Spectral-domain optical coherence tomographic findings in myopic foveoschisis. *Retina* 2010;30:623-28.
231. Fujimoto M, Hangai M, Suda K, Yoshimura N. Features associated with foveal retinal detachment in myopic macular retinoschisis. *Am J Ophthalmol* 2010;150:863-70.
232. Kamal-Salah R, Morillo-Sanchez MJ, Rius-Díaz F, García-Campos JM. Relationship between paravascular abnormalities and foveoschisis in highly myopic patients. *Eye* 2015;29:280-5.
233. Chang L, Pan CW, Ohno-Matsui K, *et al.* Myopia-related fundus changes in Singapore adults with high myopia. *Am J Ophthalmol* 2013;155:991-9.
234. Forte R, Cennamo G, Pascotto F, De Crecchio G. En face optical coherence tomography of the posterior pole in high myopia. *Am J Ophthalmol* 2008;145:281-8.
235. Moriyama M, Ohno-Matsui K, Futagami S, Yoshida T, Hayashi K, Shimada N, Kojima A, Tokoro T, Mochizuki M. Morphology and long-term changes of choroidal vascular structure in highly myopic eyes with and without posterior staphyloma. *Ophthalmology* 2007;114:1755-62.

236. Benhamou N, Massin P, Haouchine B, Erginay A, Gaudric A. Macular retinoschisis in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2002;133:794-800.
237. Wu PC, Chen YJ, Chen YH, Chen CH, Shin SJ, Tsai CL, Kou HK. Factors associated with foveoschisis and foveal detachment without macular hole in high myopia. *Eye* 2009;23:356-61.
238. Sayanagi K, Ikuno Y, Gomi F, Tano Y. Retinal vascular microfolds in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmology* 2005;139:658-63.
239. Shimada N, Ohno-Matsui K, Nishimuta A, Moriyama M, Yoshida T, Tokoro T, Mochizuki M. Detection of paravascular lamellar holes and other paravascular abnormalities by optical coherence tomography in eyes with high myopia. *Ophthalmology* 2008;115:708-17.
240. Tanaka Y, Shimada N, Ohno-Matsui K, Hayashi W, *et al.* Retro-mode retinal imaging of macular retinoschisis in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2010;149:635-40.
241. Ohno-Matsui K, Akiba M, Moriyama M, Ishibashi T, Hirakata A, Tokoro T. Intrachoroidal cavitation in macular area of eyes with pathologic myopia. *Am J Ophthalmol* 2012;154:382-93.
242. Muraoka Y, Tsujikawa A, Hata M *et al.* Paravascular inner retinal defect associated with high myopia or epiretinal membrane. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(4):413-20.
243. Chen YP, Chen TL, Yang KR, Lee WH, Kuo YH, Chao AN, Wu WC, Chen KJ, Lai CC. Treatment of retinal detachment resulting from posterior staphyloma-associated macular hole in highly myopic eyes. *Retina* 2006;26:25-31.
244. Chen L, Wang KW, Esmaili DD, Xu G. Rhegmatogenous retinal detachment due to paravascular linear retinal breaks over patchy chorioretinal atrophy in pathologic myopia. *Arch Ophthalmol* 2010;128(12):1551-4.
245. Matsui Y, Sasoh M, Furuta M, Matsubara H, Matsunaga K, Uji Y. Retinal detachment because of macular hole and an additional break within the staphyloma. *Retinal cases & brief reports* 2012;6:242-4.
246. Pruett RC. Complications associated with posterior staphyloma. *Curr Opin Ophthalmol* 1998;9:16-22.
247. Oie Y, Ikuno Y, Fujikado T, Tano Y. Relation of posterior staphyloma in highly myopic eyes with macular hole and retinal detachment. *Jpn J Ophthalmol* 2005;49:530-2.
248. Sayanagi K, Oshima Y, Ikuno Y, Tano Y. Presumed vascular traction-associated recurrence of retinal detachment in patients with myopic macular hole. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40:60-4.
249. Spencer LM, Foos RY. Paravascular vitreoretinal attachments. Role in retinal tears. *Arch Ophthalmol* 1970;84:557-64.

250. Sayanagi K, Ikuno Y, Tano Y. Tractional internal limiting membrane detachment in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2006;142:850-2.
251. Ohno-Matsui K, Hayashi K, Tokoro T, Mochizuki M. Detection of paravascular retinal cysts before using OCT in a highly myopic patient. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:642-4.
252. Judson PH, Yannuzzi LA. Macular hole. In: Ryan SJ, Schachar AP, Murphy RP, eds. *Retina*. 2nd ed. Vol. Medical Retina. St. Louis: Mosby; 1994:1169-85.
253. Takahashi H, Kishi S. Tomographic features of a lamellar macular hole formation and a lamellar hole that progressed to a full-thickness macular hole. *Am J Ophthalmol* 2000;130:677-9.
254. McDonnell JM. Ocular embryology and anatomy. In: Ryan SJ, Ogden T, Schachar A, eds. *Retina*. 2nd ed. Vol. Basic Science and Inherited Retinal Disease. St. Louis: Mosby; 1994:139:197-9.
255. Meuer SM, Myers CE, Klein BEK, Swift MK, *et al.* The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography. *The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology* 2015;122:787-95.
256. Wong TY, Ferreira A, Hughes R, Carter G, Mitchell P. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review. *Am J Ophthalmol* 2014 Jan;157(1):9-25.e12.
257. Wong TY, Ohno-Matsui K, Leveziel N, Holz FG, Lai TY, Yu HG, Lanzetta P, Chen Y, Tufail A. Myopic choroidal neovascularisation: current concepts and update on clinical management. *Br J Ophthalmol* 2015;99(3):289-96.

7.4

Anexos

1. Hoja de consentimiento informado
2. Formulario de registro de datos clínicos

ANEXO 1

Hoja de información al paciente y consentimiento informado

Título del estudio. Estudio de las lesiones paravasculares en el paciente alto miope mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral

Participación voluntaria. Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo del estudio en el que se le propone participar. La finalidad de esta hoja es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en el presente estudio. Para ello debe leer esta hoja informativa con atención. Cualquier duda que pueda surgir tras esta lectura puede ser aclarada por el responsable del estudio.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión en cualquier momento. También debe saber que puede ser excluido del estudio en cualquier momento a consideración del equipo investigador. En cualquier caso, recibirá una explicación detallada del motivo que ha ocasionado su salida del estudio.

Para que usted pueda participar en el estudio deberá cumplir todos los criterios de inclusión especificados en el protocolo.

Descripción general del estudio. El estudio que se va a llevar a cabo tiene finalidades puramente científicas y es promovido por investigadores independientes. El objetivo principal del estudio es describir y estudiar las lesiones retinianas que aparecen alrededor de los vasos sanguíneos, tanto arterias como venas, en las arcadas vasculares de los pacientes con miopía magna.

Para ello debe realizarse una tomografía de coherencia óptica en el polo posterior del globo ocular. El procedimiento es indoloro y se realiza bajo midriasis, es decir, con la pupila dilatada. Utiliza la luz como fuente de exploración, por lo que no produce daños en la retina. La exploración puede durar entre 5 y 10 minutos, tiempo en el que no deben producirse movimientos del paciente. Asimismo se realizarán retinografías del fondo del ojo, que son fotografías de la retina para evaluar el grado de atrofia que ésta presenta.

No está previsto realizar ningún tipo de intervención ni tratamiento sobre el globo ocular, siendo las acciones realizadas por los investigadores de carácter exploratorio.

Beneficios y riesgos derivados de su participación en el estudio. No existen al no estar contempladas medidas intervencionistas.

Confidencialidad. Todos los datos que se obtendrán del interrogatorio y de las exploraciones realizadas quedarán archivadas en el servicio de Oftalmología del centro hospitalario en formato informático y/o soporte en papel. Los datos recogidos estarán codificados mediante el número de historia clínica. Usted tiene derecho al acceso, rectificación u obtención de sus datos en cualquier momento, poniéndose en contacto con el investigador/es.

El equipo investigador garantiza la confidencialidad de los datos e identidad del paciente y por otra parte garantiza que los resultados derivados de la investigación serán utilizados para los fines descritos y no otros.

He sido informado de la naturaleza del estudio y he aclarado mis dudas, tomando la decisión de participar en el presente estudio.

Firma del paciente

Firma del investigador

Nombre y fecha

Nombre y fecha

ANEXO 2

Formulario de registro de datos clínicos:

MIOPIA MAGNA

Edad: _____ años

Sexo: H / M

NHC: _____

CRISTALINO OD _____ OI _____

REFRACCIÓN (D) OD _____ OI _____

LONGITUD AXIAL (mm) OD _____ OI _____

ESTAFILOMA POSTERIOR OD SI NO OI SI NO

Tipo OD _____ Tipo OI _____

AREAS DE ATROFIA C-R OD _____% OI _____%

QUISTES OD SI NO Localización OD _____OI SI NO Localización OI _____Si temporal: OD A1 A2 OI A1 A2Borde a área de atrofia? OD SI NO OI SI NOMICROPLIEGUES OD SI NO OI SI NOSUBVASO OD SI NO OI SI NOAGUJEROS PARAVASCULARES (nº) OD SI NO nº _____OI SI NO nº _____RETINOSQUISIS PARAV. OD SI NO OI SI NODESPRENDIMENT MLI OD SI NO OI SI NOTRACCION VITREA OD SI NO OI SI NORETINOSQUISIS MACULA OD SI NO OI SI NOAM OD SI NO OI SI NOCAVITACIONES OD SI NO OI SI NO

COMENTARIOS:

Sobre el autor

José Ignacio Vela Segarra es licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Navarra. Obtuvo el título de especialista en Oftalmología en el Hospital de la Vall d'Hebron.

Actualmente trabaja como especialista de retina y vítreo en el Instituto Condal de Oftalmología y en el Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau en Barcelona.

