



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO, I.A.P.
HOSPITAL "DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES"

HAMARTOMA COMBINADO DE RETINA Y EPITELIO PIGMENTARIO DE RETINA DE LO INCONSECUENTE A LO CONSPICUO

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA (OFTALMOLOGÍA)

PRESENTA:

DRA. PAULINA TOLOSA TORT

ASESOR: DR. GUILLERMO SALCEDO VILLANUEVA
ADSCRITO DEL SERVICIO DE RETINA

DR. DANIEL OCHOA CONTRERAS
JEFE DE ENSEÑANZA

CIUDAD DE MÉXICO NOVIEMBRE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HAMARTOMA COMBINADO DE RETINA Y EPITELIO PIGMENTARIO DE RETINA: DE LO INCONSECUENTE A LO CONSPICUO

Dra. Paulina Tolosa Tort

Residente de tercer año de Oftalmología

Correo electrónico: paulinatolosatort@gmail.com

Este trabajo fue realizado en la Asociación para Evitar la Ceguera en México, I.A.P. Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes", ubicado en la calle Vicente García Torres No.46, colonia Barrio de San Lucas Coyoacán, CP 04030, México D.F.; número telefónico 1084-1400.

ÍNDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
LA RETINA	6
HAMARTOMA COMBINADO DE RETINA Y EPITELIO PIGMENTARIO DE RETINA	8
ESTUDIOS DE IMAGEN	11
TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO	13
REPORTE DE CASO	15
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIÓN	26
BIBLIOGRAFÍA	27

RESUMEN

El hamartoma combinado de retina y epitelio pigmentado de retina (EPR) es una lesión benigna, usualmente unilateral y progresiva. Se presume congénita y aunque la existencia de casos en edades muy tempranas respalda esta suposición, se han descrito casos adquiridos en pacientes con exploraciones oftalmológicas previas normales.

En este reporte se presenta un caso de hamartoma combinado de retina y EPR de tres años de seguimiento que inicialmente se diagnosticó como una membrana neovascular con limitada repercusión funcional y que evolucionó en una lesión considerable con importante menoscabo de la capacidad visual. Se realiza una discusión sobre la variabilidad en la severidad de las presentaciones clínicas, sobre el poco conocido curso natural de la lesión y sobre las opciones terapéuticas limitadas.

INTRODUCCIÓN

El hamartoma combinado de retina y epitelio pigmentado de retina (EPR) es una lesión benigna, usualmente unilateral, localizada en polo posterior y que se presume congénita. Se caracteriza por una masa elevada de tejido glial, vascular y pigmentario desorganizado dependiente de retina neurosensorial y EPR. El diagnóstico suele ser en las primeras décadas de la vida y ser aislado, aunque se ha asociado con entidades como neurofibromatosis 1 y 2 o esclerosis tuberosa.

Las manifestaciones clínicas son variables según la localización y extensión de la lesión. Por tal motivo el diagnóstico frecuentemente se realiza cuando ya hay detrimento significativo de la capacidad visual y la alteración tisular es tal que el diagnóstico diferencial incluye entidades con tratamientos y pronósticos muy disímiles a los del hamartoma. La evidente distorsión retiniana y la presencia de un importante elemento tisular pigmentario en la tumoración propicia que entre los diagnósticos a descartar frecuentemente reportados en la literatura se encuentren el retinoblastoma y melanoma coroideo. La presunción diagnóstica de hamartoma combinado se torna entonces trascendente con el fin de evitar tratamientos innecesarios.

LA RETINA

La retina es el tejido especializado en la captación y conversión de la energía luminosa en estímulos eléctricos que en última instancia, a través de la vía visual, se percibirán como imágenes específicas. Es decir, es el sitio donde se lleva a cabo la fototransducción. Un ensayo detallado de su desarrollo y fisiología están por fuera del propósito de esta tesis pero cabe mencionar algunas generalidades.

Constituye la capa más interna de lo que fue en su momento la vesícula óptica, de tal manera que recubre la cavidad vítrea y su capa más externa está en comunicación directa con la coroides. Histológicamente se compone de la retina neurosensorial y el epitelio pigmentado de retina (EPR).

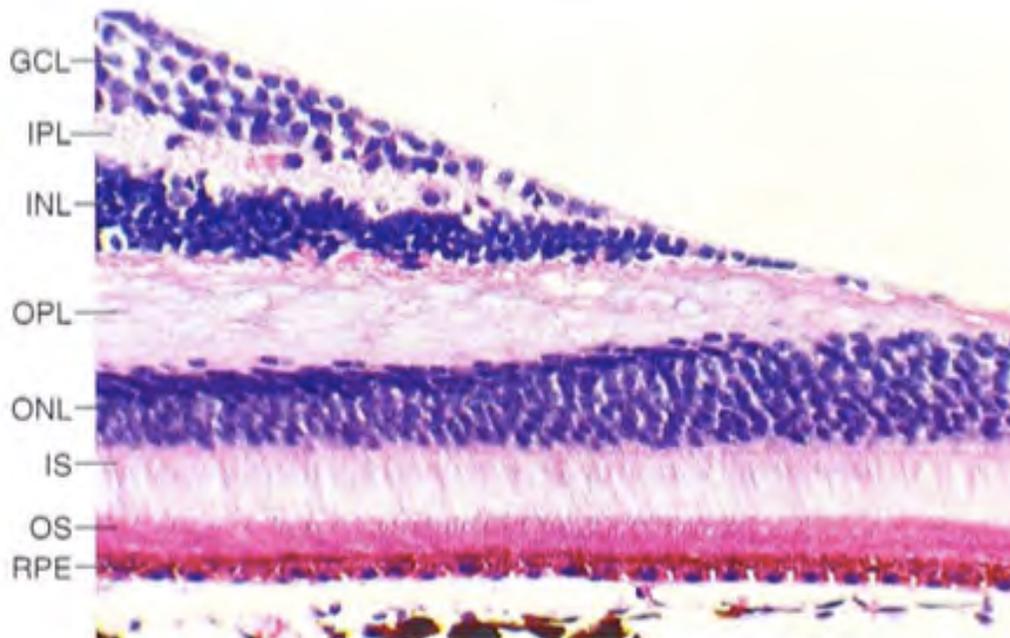


Figura 1 . Fotomicrografía de las capas de la retina. Obtenido de Basic and Clinical Science. American Academy of Ophthalmology 2011-2012.

La estructura de la retina neurosensorial consiste en 10 estratos. La capa en contacto con la cavidad vítrea es la membrana limitante interna. En orden de interno a externo le siguen la capa de fibras nerviosas retinianas, la capa de células ganglionares, la plexiforme interna, la capa nuclear interna, la plexiforme externa, la capa nuclear externa, la membrana limitante externa, la capa de segmentos internos de los fotorreceptores y la de los segmentos externos. La interfase entre la retina neurosensorial y la coroides está ocupada por el epitelio pigmentario de la retina (EPR). En cada estrato predomina un tipo celular especializado para una función específica en el proceso de fototransducción, ya sea para proveer las mejores condiciones ópticas y de transmisión de luz como para crear la más eficiente electrofisiología de la visión.

La retina es visible mediante diversos métodos de exploración oftalmológica. En la biomicroscopía bajo dilatación farmacológica es importante distinguir topográficamente las siguientes estructuras: la papila, la mácula y fóvea, la retina ecuatorial, la retina periférica y la ora serrata. Funcionalmente las zonas más importantes son la papila y la mácula. La papila, o disco óptico es el punto donde el nervio óptico entra en el globo ocular. Se sitúa nasal a la mácula. Tiene dimensiones promedio de 2 x 1.5 mm. En la papila no existen fotorreceptores, por lo que se genera un punto ciego en el campo visual. La mácula contiene a la fóvea que es el punto de mayor discriminación visual. Está situada a unos 2,5 mm o 17 grados del borde temporal de la papila. Su valor en la visión se revela a sí mismo a través de algunas singularidades estructurales: presenta la mayor densidad de conos y la distribución de las células ganglionares es más regular; incluye una zona avascular de 0.5mm; la densidad de células del EPR también es mayor en la fóvea y decrece hacia la periferia. Estas propiedades derivan en una mejor resolución espacial.

La función de la retina y de sus regiones más especializadas depende de la preservación de la integridad y de las relaciones entre cada uno de sus componentes histológicos

HAMARTOMA COMBINADO DE RETINA Y EPR

Cardell utilizó por primera vez el término hamartoma combinado de retina y EPR para describir una tumoración en un niño en 1962. Sin embargo, en 1973 es Gass quien realiza una descripción detallada de la entidad. La caracteriza como 1) una lesión ligeramente elevada y pigmentada compuesta por retina, EPR, y vítreo suprayacente; 2) que se extiende en forma de abanico hacia la periferia; 3) con transición imperceptible con el EPR circundante; 4) cubierta por tejido prerretiniano y retiniano engrosado blanco-grisáceo; 5) con contracción retiniana interna; 6) ausencia de atrofia del EPR o coroidea en el margen; 7) ausencia de desprendimiento de retina (DR), hemorragia, exudación o inflamación vítrea⁴.

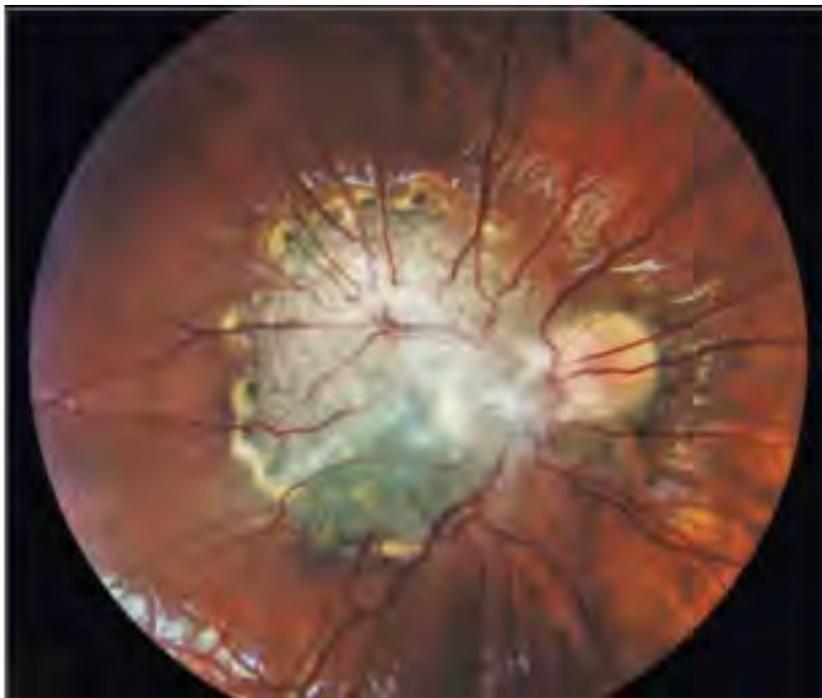


Figura 2. Fotografía clínica de polo posterior de un hamartoma combinado de retina y EPR en un paciente con neurofibromatosis 2. Obtenido de Ophthalmic Images. Erik K .Chin. Combined Hamartoma of the Retina and Retinal Pigment Epithelium Leading to the Diagnosis of Neurofibromatosis type 2.

Una de las series más grandes, publicada en 1984 por Schachat en un esfuerzo conjunto con la "Macula Society", proveyó una descripción clínica y de los resultados de FAG de 60 pacientes. Se reportó una edad promedio de 15 años sin predilección por raza o sexo². En esta serie se destaca la importancia de la interacción vítreoretiniana en la superficie de la lesión. Las lesiones suelen ser unilaterales.

En 2008 los doctores Shields se enfocaron en el resultado visual según la localización de la lesión. Los hamartomas maculares tuvieron una agudeza visual (AV) promedio de 20/350 mientras que los extramaculares una AV de 20/80. La frecuencia de ambas presentaciones no mostró diferencias significativas. Sólo 47% de los pacientes tenía AV menor a 20/200. En esta serie la edad promedio reportada fue de 1 año¹.

La baja visual es progresiva en un gran porcentaje de los casos y secundaria ya sea al involucro macular directo o a la tracción generada en la superficie y la contracción interna de la tumoración. Otra característica importante es la tortuosidad vascular descrita en un 65% de los casos. Es frecuente la asociación con membranas epirretinianas (MER) y más rara con membranas neovasculares (MNV), desprendimientos de retina (DR) serosos o traccionales o foveosquisis. Shields et al reporta en su serie de 77 casos, 1 % de neovascularización coroidea, 1% con hemorragia vítrea y crecimiento en 1%¹.

En un inicio se describió el hamartoma combinado como una condición aislada sin asociación sistémica. Sin embargo, las series y reportes de caso a partir de entonces la han colocado como uno de los criterios diagnósticos de neurofibromatosis tipo II, y otros más lo han encontrado asociado a neurofibromatosis tipo I, síndrome de Gorlin Goltz, anomalía de Poland, síndrome, branquio-oculofacial y aniofibroma nasofaríngeo juvenil.

El diagnóstico se realiza por lo común en la primera o segunda década de la vida, con pacientes tan jóvenes como las dos semanas de vida. El factor demográfico común así como las características clínicas con importante alteración pigmentación tisular, hacen imperativa la consideración del hamartoma combinado dentro de los diagnósticos diferenciales. En la época de sus primeras descripciones, varios ojos enucleados fueron sometidos a estudio histopatológico bajo la sospecha de melanoma. Aún en las series más recientes se reporta un diagnóstico de referencia inicial de retinoblastoma o melanoma. Shields et al en 2008 reportan estos diagnósticos de referencia con cifras de 14% para nevo corioideo o melanoma, retinoblastoma en un 5%, desconocido en 51% de los casos, y únicamente 25% con sospecha de hamartoma combinado¹.

ESTUDIOS DE IMAGEN

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA MACULAR

Estudios publicados por Ting et al y Shields utilizaron tomografía de coherencia óptica macular (OCT-macular), tanto de dominio tiempo como espectral, para describir masas elevadas con superficie hiperrefléctica y sombra posterior ^{3,5}. En su estudio de 77 pacientes, Shields et al describen la presencia de tracción vítreo macular en 81% de los casos¹.

En un estudio de 2014 se describieron los hallazgos en EDI-OCT (Enhanced Depth Imaging-OCT, por sus siglas en inglés). Se definen por primera vez como patrones en sierra dentada o “mini-peaks” a pliegues superficiales con involucro y contracción de la retina interna y “maxi-peaks” a pliegues gruesos de espesor completo. En este estudio la presencia de MER y de tracción vitreomacular fue del 100%, con adhesiones de base ancha mayores a 1500 μm . Se describe así mismo un aumento en el grosor macular y en el epicentro de la lesión y una disminución del grosor coroideo subyacente⁶.

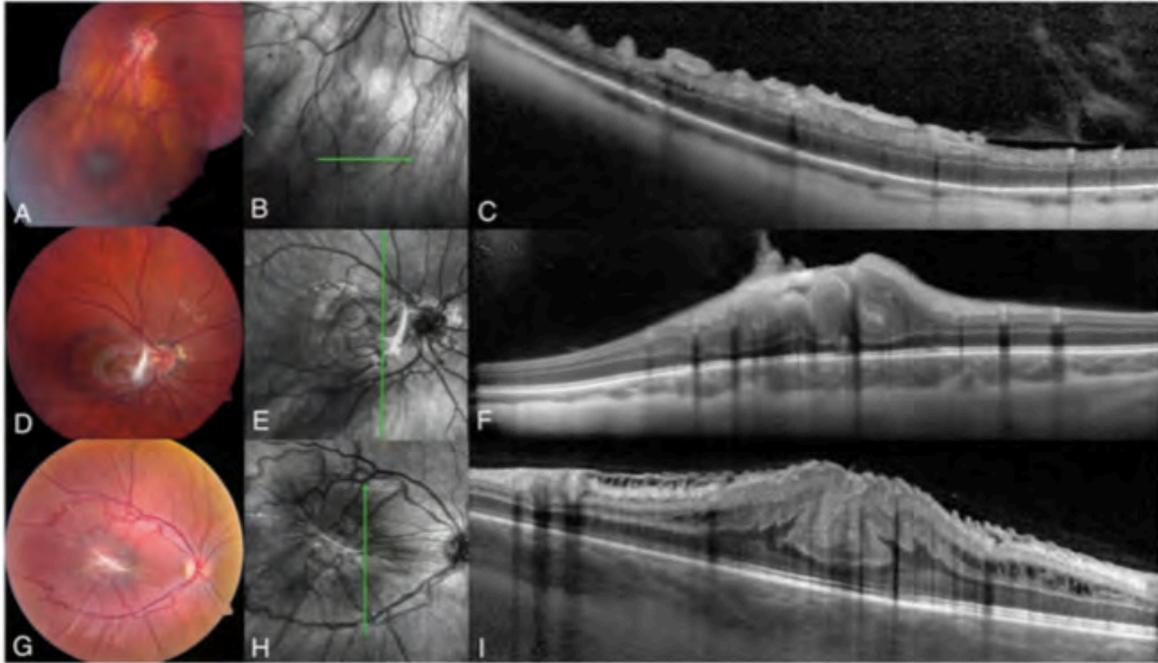


Figura 3. Imágenes obtenidas por EDI-OCT que muestran adhesión y tracción vítreoretiniana, MER, "maxi-peaks" y "mini-peaks". Obtenido de: Arepalli S. et al. Combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium. findings on enhanced depth imaging optical coherence tomography in eight eyes. RETINA 34:2202–2207, 2014

La utilidad del OCT radica sobretodo en la identificación de complicaciones asociadas y en la determinación y delimitación de la integridad retiniana para determinar el beneficio potencio con una u otra medida terapéutica ^{1,3}.

Recientemente se han descrito el aumento y desorganización de la vasculatura y lecho capilar de estas lesiones mediante angiografía por OCT. Esta modalidad permite aislar el componente vascular del pigmentado y fibrogial que suelen ser más notables.

ANGIOGRAFÍA CON FLUORESCÉINA

Los hallazgos en la angiografía con fluoresceína dependen en gran parte de la composición relativa del hamartoma y de la presencia o no de complicaciones. En fases tempranas podrá encontrarse hipofluorescencia por bloqueo del tejido fibrogliol sobre los tejidos más profundos. Los vasos más grande pueden tener fuga en las zonas de mayor tortuosidad. En presencia de MNV o DR se observará hiperfluorescencia progresiva por fuga o acumulación de líquido. En fases tardías algunas zonas de la lesión muestran hiperfluorescencia por tinción de los tejidos anormales².

ECOGRAFÍA

Son pocos los estudios que describen los hallazgos ecográficos en estas lesiones. En su mayoría las menciones en la literatura se limitan a reportar su utilidad en excluir extensión a coroides o esclera y por lo tanto tumoraciones malignas.

En el ultrasonido modo B se observa un engrosamiento retiniano con reflectividad media- baja. Dependiendo de la presencia de complicaciones, se podrán observar desprendimientos de retina o incluso calcificaciones en casos con evolución más larga.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La poca edad al diagnóstico explica que el motivo de consulta suela ser estrabismo sensorial o mala agudeza visual de larga evolución que fue recientemente notada por los padres. Debido a esto al momento de diagnóstico las lesiones tienen un tamaño considerable y el seguimiento a largo plazo no muestra crecimiento, 1% reportado por Shields et al (aunque si baja visual progresiva por la distorsión y tracción sostenida). Sin embargo

existen reportes recientes de casos en los que se llega al diagnóstico clínico final de hamartoma combinado pero para los cuales se contaba con exploraciones oftalmológicas normales previas. Esto por un lado pone en tela de juicio el carácter congénito que usualmente se le ha asignado, y por otro lado sugiere que se conoce poco sobre la historia natural del tumor.

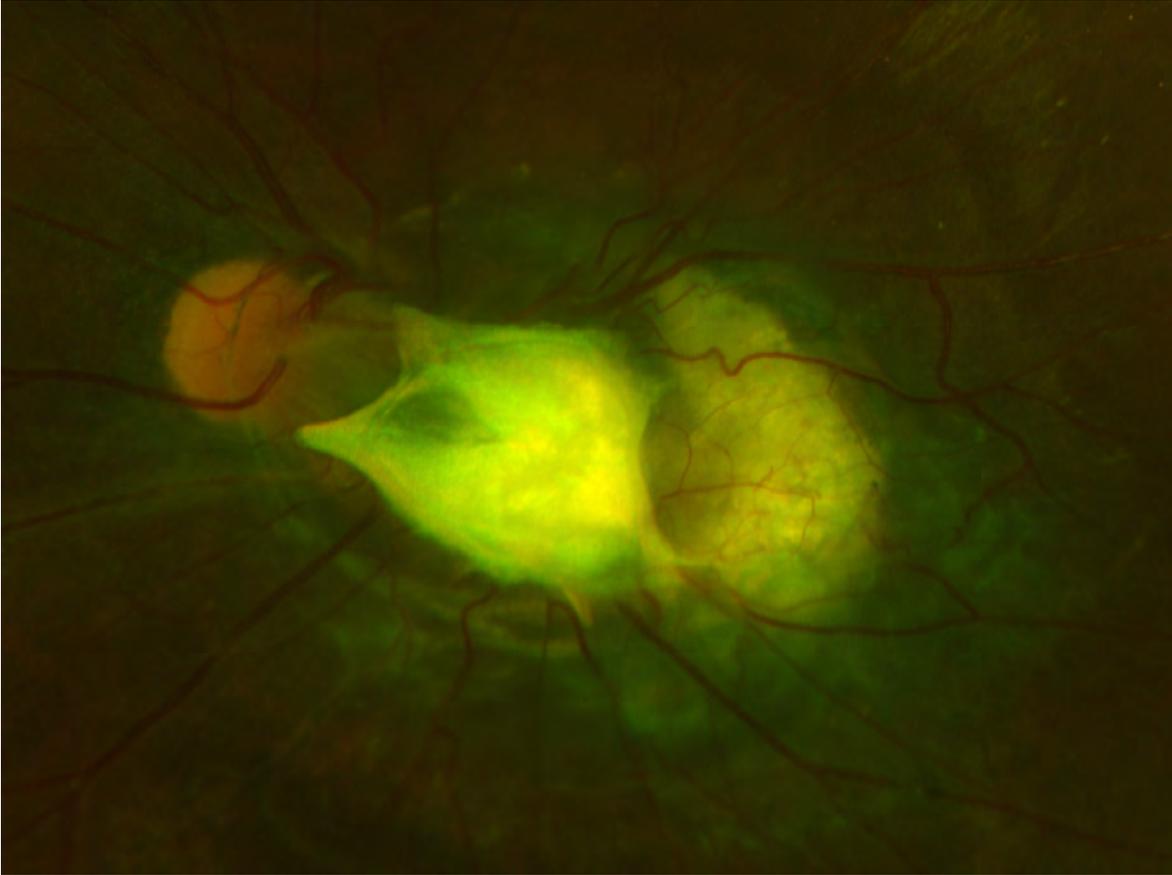
A pesar de esto las series más grandes entre ellas Shields et al, han elaborado en el pronóstico visual de estos pacientes. La localización macular es un predictor de baja AV, con 69% en contra de 25% en pacientes con tumor extramacular. Así mismo, una baja visual continuada se espera en un 60% de las lesiones maculares y sólo 13% de las extramaculares¹.

No existe un tratamiento de elección ya que el pronóstico visual es malo. En algunos casos con patología agravante específica como desprendimiento de retina o neovascularización coroidea hay reportes anecdóticos de vitrectomía para el primer caso y fotocoagulación con láser Argón, antiangiogénicos intravítreos o terapia fotodinámica para el segundo. Los resultados son contradictorios, sin embargo no existe ningún estudio comparativo ni aleatorizado por lo que hasta el momento la decisión terapéutica debe ser totalmente individualizada. Casos con un gran componente traccional por membrana epirretiniana pero arquitectura foveal relativamente conservada pusieran beneficiarse de vitrectomía con limitorexis. Es en este momento dónde la discriminación de estos casos mediante tomografía de coherencia óptica macular se hace de vital utilidad⁷⁻¹⁰.

REPORTE DE CASO

Se trata de paciente masculino de 13 años de edad que acudió a la consulta externa de la Asociación Para Evitar la Ceguera en México por disminución de la agudeza visual del ojo izquierdo, progresiva, de 3 años de evolución. El paciente tenía diagnóstico previo de fractura coroidea aunque negaba antecedente de trauma ocular, orbitario o craneoencefálico. No refería antecedentes personales o heredofamiliares de importancia. A la fecha no había recibido tratamiento médico o quirúrgico.

A la exploración oftalmológica se documentó agudeza visual (AV) de 20/20 en ojo derecho (OD) y cuenta dedos a 30 cm central y 20/400 periférica en ojo izquierdo (OI). Se observaba una endotropia (ET) de 10° Hirschberg con fijación extrafoveal. Se registró una presión intraocular (PIO) de 14 y 16 mmHg en OD y OI respectivamente. En la biomicroscopía se observaban ambos ojos con anexos normales, conjuntiva sin alteraciones, córnea transparente, cámara anterior amplia y formada e iris regular con reflejo pupilar 4/4 y simétrico. Bajo dilatación farmacológica, el fondo de ojo de OD se observaba normal con una excavación de la paila de 5/10, mácula con brillo y retina aplicada. En el ojo izquierdo se detectó una lesión elevada premacular, de apariencia fibrosa, blanco grisácea, que generaba tracción y distorsionaba la vasculatura retiniana y peripapilar. La periferia retiniana no mostraba alteraciones.



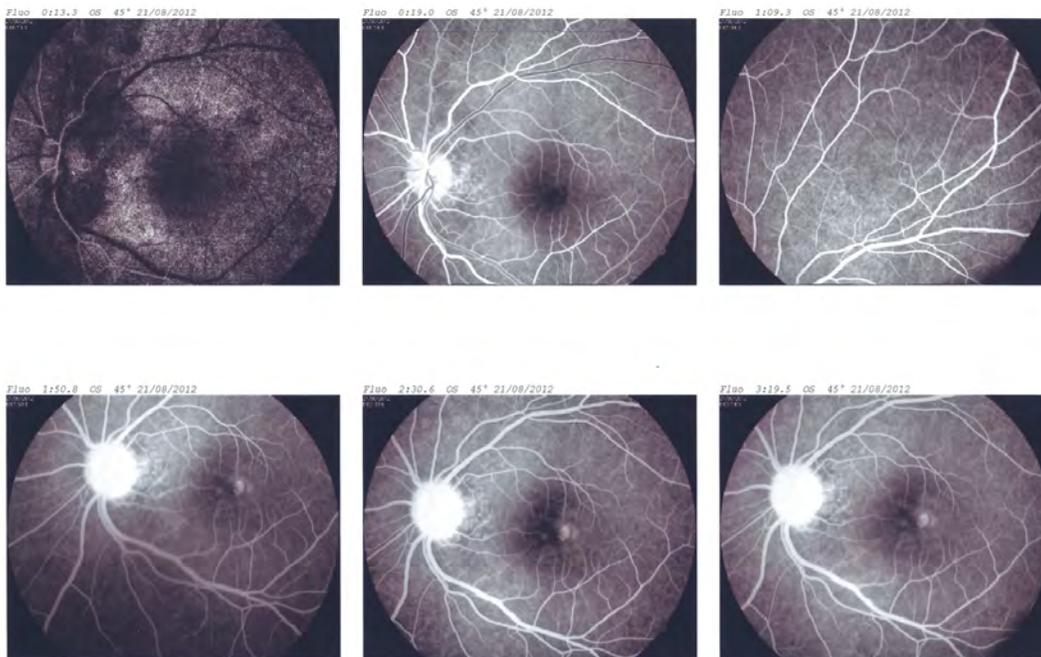
Fotografía clínica del polo posterior del ojo izquierdo que muestra lesión elevada premacular, de apariencia fibrosa, blanco grisácea.

Clínicamente se establecieron los diagnósticos diferenciales de membrana neovascular y hamartoma combinado de retina y epitelio pigmentado de retina (EPR).

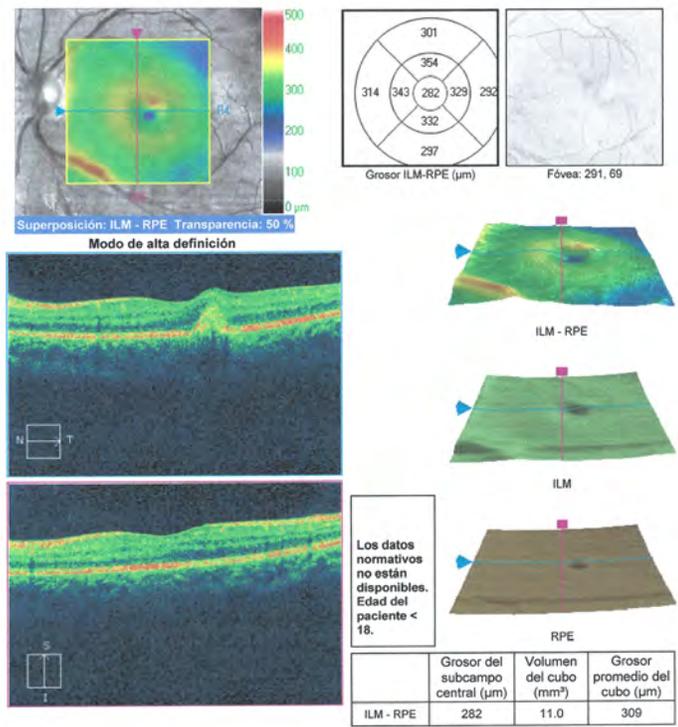
El paciente contaba con los resultados de una angiografía con fluoresceína (FAG) y una tomografía de coherencia óptica macular (OCT-macular) que habían sido realizadas al inicio del cuadro. En la fotografía clínica se observaba una lesión parafoveal temporal hipo e hiperpigmentada de aproximadamente medio diámetro de disco. La FAG mostraba hiperfluorescencia tardía en el sitio de la lesión y el OCT-macular una lesión elevada hiperrefléctica parafoveal dependiente del EPR.



Fotografía clínica del ojo izquierdo en 2012, con lesión macular hipo e hiperpigmentada.

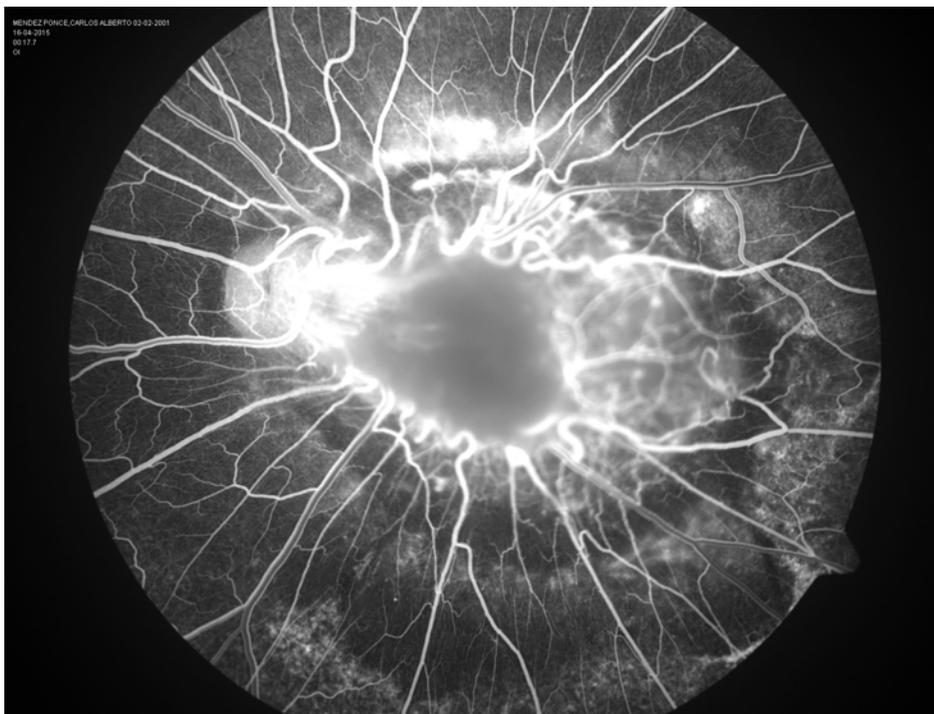
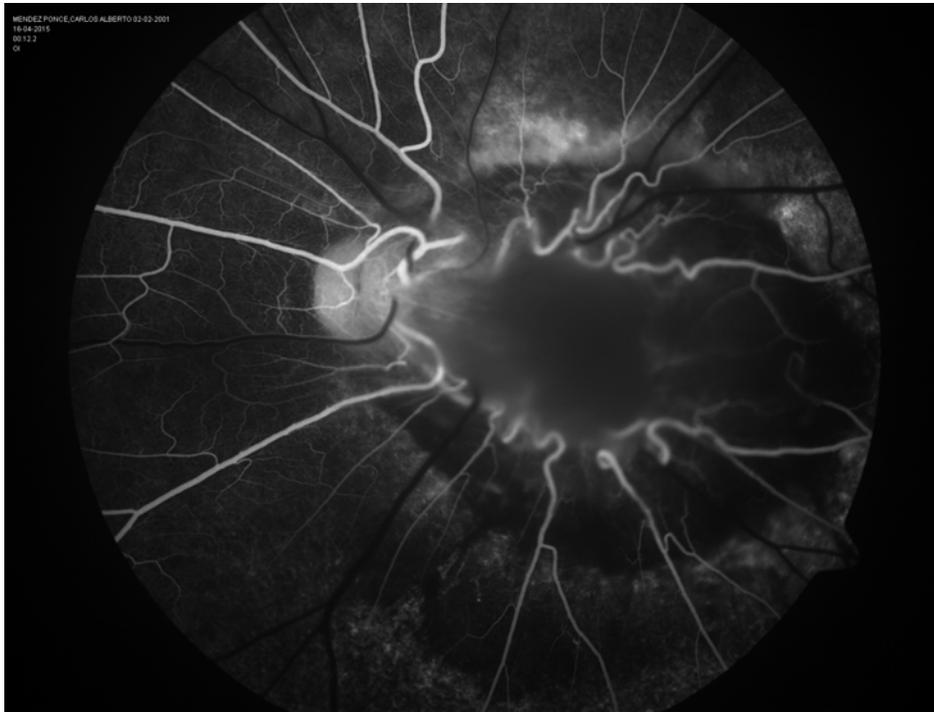


Angiografía con fluoresceína del ojo izquierdo, realizada en 2012. Se muestra hiperfluorescencia tardía en la zona de la lesión.

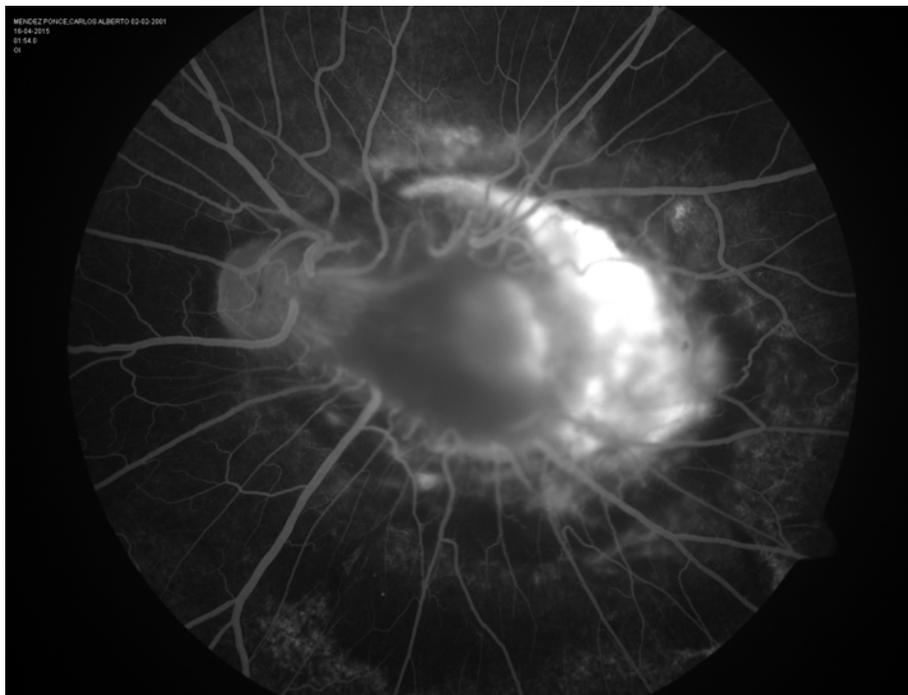
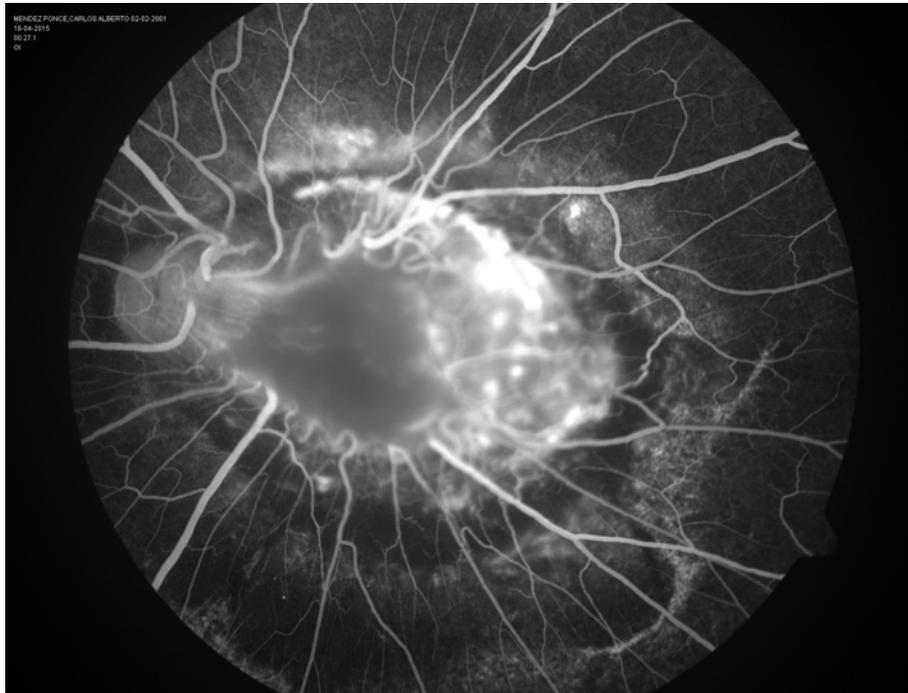


OCT macular del ojo izquierdo.

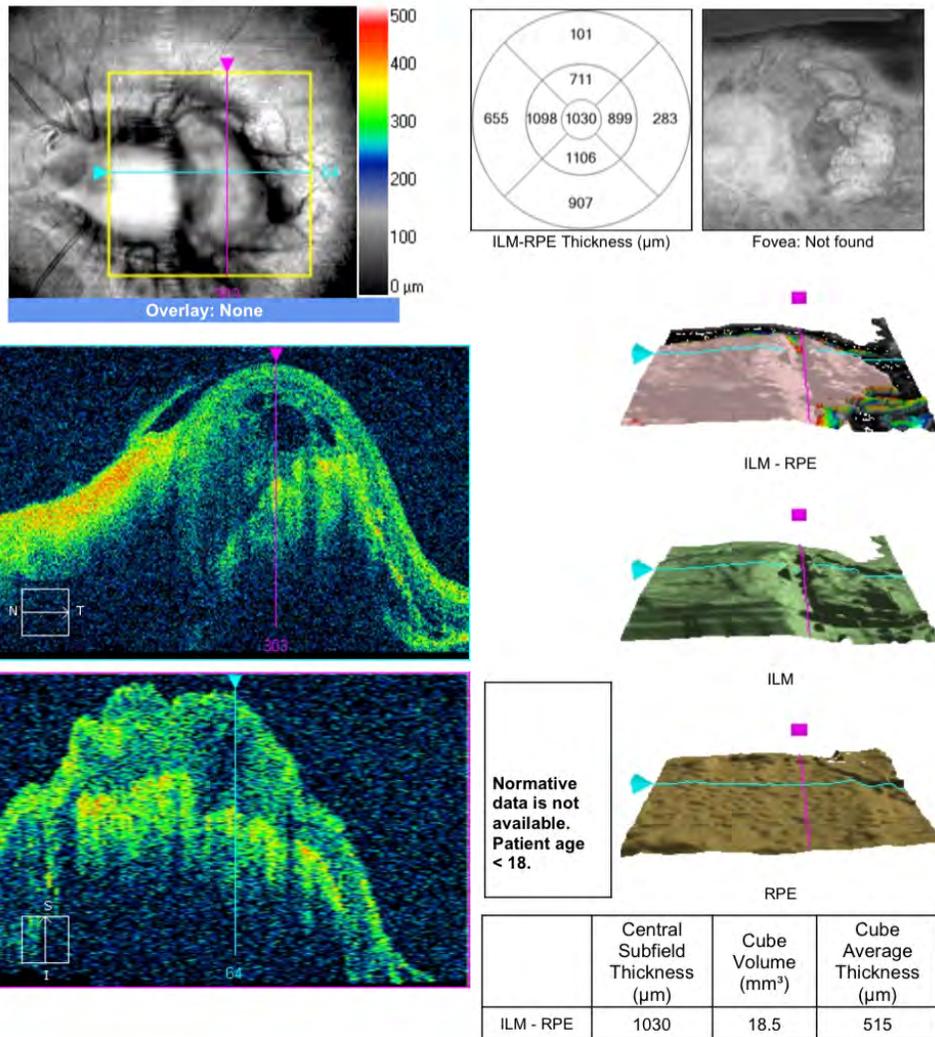
La discrepancia entre la apariencia clínica del polo posterior del OI al momento que fue revisado en nuestra institución y las fotos clínicas de tres años antes era evidente por lo que se solicitaron nuevos estudios paraclínicos.



Imágenes de la angiografía con fluoresceína del ojo izquierdo al momento de revisión en APEC.



Imágenes de la angiografía con fluoresceína del ojo izquierdo al momento de revisión en APEC.



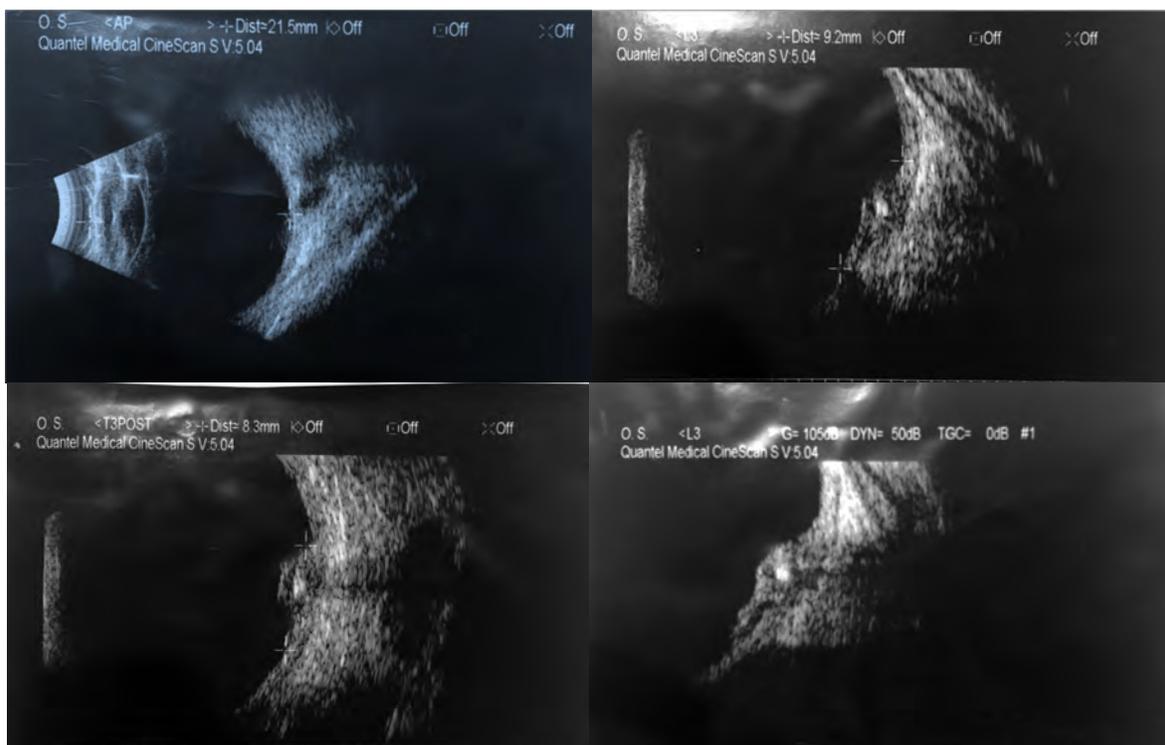
OCT-macular del hamartoma combinado de retina y EPR

En la FAG del OI se observó hipofluorescencia temprana en la zona de la lesión e hiperfluorescencia por fuga en la zona de distorsión y tortuosidad vascular que iba aumentando en intensidad y extensión conforme a las fases de llenado arteriovenoso. En fases tardías se observó hiperfluorescencia por tinción de la zona más temporal de la lesión.

El OCT-macular del OI mostraba una lesión elevada con pliegues retinianos de espesor completo y desorganización de todas las capas de la

retina y el epitelio pigmentado de retina (EPR), con un grosor central de 1030 μm . Los resultados fueron congruentes con el diagnóstico de hamartoma combinado de retina y epitelio pigmentado de retina. Los estudios del OD no mostraban alteraciones

Se realizó una ecografía modo B del OI en la que se corroboró una lesión dependiente de retina, sin extensión a coroides y esclera, de características internas heterogéneas y reflectividad media-baja. Se observa una zona interna de calcificación con sombra acústica posterior.



Tomando en cuenta la clínica y los resultados de los diversos estudios de imagen se llegó al diagnóstico de hamartoma combinado de retina y epitelio pigmentario de retina. Se excluyó la presencia de patologías agravantes como desprendimiento de retina o neovascularización coroidea por lo que no se indicó ningún tratamiento específico por el momento. Se comentó la posibilidad de vitrectomía con limitorrexis para

liberar las adhesiones vítreomaculares en un intento de mejorar la tracción en la superficie de la lesión. Sin embargo se enfatiza que la probabilidad de mejoría en capacidad visual es limitada por la importante alteración retiniana ya existente. El paciente decide optar por un enfoque conservador y se mantiene bajo seguimiento estrecho.

En cuanto a las asociaciones sistémicas, el paciente y su familiar fueron interrogados de manera dirigida y exhaustiva sobre síntomas y signos extraoculares que ameritaran estudio. Su existencia fue negada. Se advirtió sobre la necesidad de acudir a consulta en caso de presentar alguna manifestación sistémica relacionada.

DISCUSIÓN

Existen algunas singularidades de este caso que caben destacar.

El cuadro clínico del paciente inició tres años antes de que consultara en nuestra institución. En ese entonces, y por lo que refiere el paciente, la baja visual era leve y había tenido un curso insidioso. La exploración oftalmológica documentada en fotografías clínicas de polo posterior y apoyada en estudios de imagen especializados, revelaba una lesión con poca alteración de la anatomía. La edad al diagnóstico coincide con la edad promedio descrita por Schachat no así con la reportada por los Shields. En este momento el deterioro funcional fue notado por el paciente, lo que sugiere que la lesión no era congénita. No obstante no contamos con más detalles de la exploración como presencia de estrabismo de larga evolución en este punto que apoyaran un carácter congénito.

En otro punto llama la atención que la progresión en un curso de tres años fue exponencial, tanto en detrimento visual como en extensión y complejidad, de tal manera que la lesión en el momento que es revisado en la Asociación para Evitar la Ceguera es conspicua y amerita descartar lesiones con pronóstico desfavorable. Esto difiere de lo mencionado en las series de casos grandes, que hablan de crecimiento solo en 1% de los casos. El curso vertiginoso sugeriría que esta lesión tuvo un inicio similar, es decir que no era una lesión de larga evolución, sin embargo no contamos con información previa que respalde esta presunción.

Con estos antecedentes surge la interrogante de si el tratamiento en las etapas iniciales del cuadro hubiera evitado o en todo caso modificado la progresión de la tumoración ya que no se reporta en la literatura la existencia de estadios tan disimiles en gravedad. Otra cuestión es la

necesidad de seguimiento y estudio del ojo contralateral. A pesar de que existen casos bilaterales aislados ya documentados, no se cuenta con información suficiente sobre su temporalidad y en su mayoría son casos que sí tienen asociaciones sistémicas, a diferencia de nuestro paciente.

CONCLUSIÓN

El hamartoma combinado de retina y epitelio pigmentario de retina es una lesión benigna que usualmente cursa con disminución de la agudeza visual significativa y progresiva.

La importancia de su diagnóstico radica en descartar tumoraciones de pronóstico más ominoso que ameritan tratamientos mutilantes y definitivos. El hamartoma combinado no cuenta con tratamientos específicos efectivos y usualmente solo debe vigilarse. No obstante es importante seleccionar aquellos pacientes que pudieran beneficiarse de vitrectomía.

En el abordaje de estos pacientes es imperativo escudriñar la presencia de alteraciones sistémicas que sugieran un diagnóstico sindromático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shields,CL, et al. Combined Hamartoma of the Retina and Retinal Pigment Epithelium in 77 Consecutive Patients Visual Outcome Based on Macular versus Extramacular Tumor Location. *Ophthalmology* Volume 115, Number 12, December 2008.
2. Schachat AP, Shields JA, Fine SL, et al. Combined hamartomas of the retina and retinal pigment epithelium. *Ophthalmology* 1984;91:1609–15.
3. Shields CL, Mashayekhi A, Dai VV, et al. Optical coherence tomographic findings of combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium in 11 patients. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1746–50.
4. Gass JDM. An unusual hamartoma of the pigment epithelium and retina simulating choroidal melanoma and retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1973;71:171–183.
5. Ting TD, McCuen BW II, Fekrat S. Combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium: optical coherence tomography. *Retina* 2002;22:98–101.
6. Arepalli S. et al. COMBINED HAMARTOMA OF THE RETINA AND RETINAL PIGMENT EPITHELIUM. Findings on Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography in Eight Eyes. *RETINA* 34:2202–2207, 2014
7. Yonekawa Y, et al. Acquired Combined Hamartoma of the Retina and Retinal Pigment Epithelium *JAMA Ophthalmology* September 2015 Volume 133, Number 9
8. Yonekawa Y, et al. Acquired Combined Hamartoma of the Retina and Retinal Pigment Epithelium *JAMA Ophthalmology* September 2015 Volume 133, Number 9
9. Cebulla CM, Flynn HW Jr. Graefes. Calcification of combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium over 15 years. *Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 May;251(5):1455-6. doi: 10.1007/s00417-012-2174-6.
10. Avitabile T1, Franco L, Reibaldi M, Pulvirenti MA. Combined pigment epithelial and retinal hamartoma: long-term follow-up of three cases. *Can J Ophthalmol*. 2007 Apr;42(2):318-20.