

Role of Intravenous Fluorescein Angiography in Early Detection and Regression of Retinopathy of Prematurity

Rajvardhan Azad, MD, FRCS; Parijat Chandra, MD, DNB; Mansoor Ali Khan, MS; Aparna Darswal, MS

Abstract

Purpose: To study the role of intravenous fluorescein angiography in early detection and regression of retinopathy of prematurity. **Methods:** The Retcam 120 (Massie Research Laboratories, Dublin, CA) was used to perform intravenous fluorescein angiography in 40 eyes of 20 children diagnosed as having treatable retinopathy of prematurity as per Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group guidelines and treated with laser photocoagulation.

Results: Fluorescein angiography enabled easy visualization of the retinal vasculature and helped to identify early flat neovascularization in zone 1/2 retinopathy of prematurity, detect previously missed areas of active retinopathy of prematurity in the peripheral retina, and identify skip areas following laser photocoagulation, which resulted in good management outcomes. There were no side effects related to sodium fluorescein or the procedure.

Conclusions: Retcam-assisted intravenous fluorescein angiography is safe and helps in the early diagnosis, prompt management, and complete regression of retinopathy of prematurity.

Introduction

Effective screening programs, early detection of disease, and timely treatment have led to better outcomes in the management of retinopathy of prematurity. The Retcam 120 (Massie Research Laboratories, Dublin, CA) has enabled wide-angle pediatric fundus visualization, documentation, and telemedicine applications in screening of retinopathy of prematurity. Fluorescein angiography is the gold standard investigation to assess the vasculature of the adult retina in vasoproliferative diseases. However, use of this technique for studying the clinical and regression characteristics of

Роль внутривенной флюоресцентной ангиографии в раннем выявлении и достижении регресса ретинопатии недоношенных

Rajvardhan Azad, MD, FRCS; Parijat Chandra, MD, DNB; Mansoor Ali Khan, MS; Aparna Darswal, MS

Резюме

Цель: Изучить роль внутривенной флюоресцентной ангиографии (ФАГ) в раннем выявлении и достижении регресса ретинопатии недоношенных. **Методы:** С помощью Retcam 120 (Massie Research Laboratories, Dublin, CA) была выполнена флюоресцентная ангиография 40 глаз 20 детей с установленным диагнозом подвергающейся лечению ретинопатии недоношенных, в соответствии с рекомендациями Исследовательской Группы исследования по раннему лечению ретинопатии недоношенных (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity). Во всех случаях была выполнена лазеркоагуляция сетчатки.

Результаты: Флюоресцентная ангиография позволяла легко производить визуализацию сосудов сетчатки и помогала идентифицировать раннюю плоскую неоваскуляризацию в зонах 1/2 ретинопатии недоношенных, выявлять ранее не выявленные участки активной ретинопатии недоношенных на периферии сетчатки и идентифицировать пропущенные зоны после лазеркоагуляции, что обеспечивало хорошие исходы лечения. Побочных эффектов, связанных с флюоресцеином натрия или процедурой ФАГ, не было.

Выводы: Внутривенная флюоресцентная ангиография с помощью Retcam является безопасной и помогает в ранней диагностике, быстром лечении и достижении полного регресса ретинопатии недоношенных.

Введение

Эффективные программы скрининга, раннее выявление заболевания и своевременное лечение привели к лучшим исходам в лечении ретинопатии недоношенных. Retcam 120 (Massie Research Laboratories, Dublin, CA) позволила осуществлять у детей широкоугольную визуализацию глазного дна, документирование и применение телемедицины в скрининге ретинопатии недоношенных. Флюоресцентная ангиография является золотым стандартом исследований для оценки сосудов сетчатки у взрослых при вазопрлиферативных заболеваниях. Однако, использование этого метода для изучения характеристик клинического течения и регресса ретинопатии недоношенных в литературе

retinopathy of prematurity is lacking in the literature. This study was an attempt to highlight the application and benefits of fluorescein angiography in the management of retinopathy of prematurity.

Patients and Methods

In a prospective study, we explored the role of fluorescein angiography in 40 eyes of 20 children consecutively diagnosed as having prethreshold retinopathy of prematurity as per standard retinopathy of prematurity screening guidelines (gestational age < 34 weeks, birth weight < 1,500 g) and treated with laser photocoagulation as per Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group guidelines.¹ Fluorescein angiography was performed prior to the laser treatment and at a follow-up visit 2 to 3 weeks postoperatively (and 6 weeks postoperatively in selected cases) to ensure complete regression. Informed consent was obtained from the parents following a detailed explanation of the procedure. Institutional

не представлено. Настоящее исследование явилось попыткой выделить особенности применения и преимущества флюоресцентной ангиографии в лечении ретинопатии недоношенных.

Пациенты и методы

В нашем проспективном исследовании мы изучили роль флюоресцентной ангиографии на 40 глаз 20 детей с последовательно установленным в соответствии со стандартными рекомендациями по скринингу ретинопатии недоношенных (гестационный возраст < 34 недель, вес при рождении < 1 500 г) диагнозом предпороговой ретинопатии недоношенных. Во всех случаях была выполнена лазеркоагуляция в соответствии с рекомендациями Исследовательской Группы исследования по раннему лечению ретинопатии недоношенных (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity).¹ Флюоресцентная ангиография выполнялась до лазерного лечения и на визите наблюдения через 2-3 недели после вмешательства (и через 6 недель после вмешательства в отдельных случаях) для того, чтобы удостовериться в полном

TABLE

Details of Gestation, Birth Weight, Severity of Retinopathy of Prematurity, and Age at Treatment in the Study Group*

ТАБЛИЦА

Данные по гестационному возрасту, весу при рождении, тяжести ретинопатии недоношенных и возрасте ко времени лечения в исследуемой группе*

Patient № / № пациента	Gestational Age (Wk) / Гестационный возраст, недель	Birth Weight (g) / Вес при рождении, г	Stage (S)/Zone (z) / Стадия (С) / Зона (з)	Post-conceptional Age at Treatment (Wk) / Постконцептуальный возраст ко времени лечения, недель
1	26	780	C2/ з2	38
2	30	1 000	C2 / з1	35
3	30	1 130	C2 / з2	35
4	30	1 220	C2 / з1	35
5	29	1 000	C3 / з1	35
6	30	1 200	C2 / з1	35
7	25	890	C2 / з2	31
8	28	1 030	C3 / з2	36
9	34	1 300	C2 / з2	36
10	25	1 200	C2 / з2	31
11	32	1 500	C2 / з2	38
12	25	950	C2 / з2	30
13	25	770	C2 / з2	35
14	29	1 300	C2 / з1	34
15	28	1 130	C2 / з2	36
16	25	1 020	C3 / з1	30
17	28	1 000	C3 / з2	34
18	29	1 100	C2 / з1	34
19	28	1 070	C3 / з2	33
20	25	720	C2 / з2	36

*All tients had similar zone and stage in both eyes prior to treatment. All eyes had plus disease of 6 clock hours or more.

* У всех пациентов до лечения на обоих глаза была одинаковая зона и стадия. На всех глазах плюс-болезнь захватывала 6 часов и более.

Ethics Committee approval was obtained prior to the start of the study.

The pupils were dilated using 2.5% phenylephrine and 0.5% tropicamide eye drops, instilled three times at 10-minute intervals, 1 hour before the procedure. Retcam examination was performed after application of topical anesthetic eye drops (proparacaine 0.5%) and insertion of the pediatric lid speculum. The preplaced intravenous cannula was flushed to ensure proper placement and venous patency, and to prevent dye extravasation later. Fluorescein angiography was performed using sodium fluorescein dye (20%), which was injected intravenously via the cannula using a dose of 0.04 mL/kg (8 mg/kg) of body weight followed by a saline flush to obtain a bolus dose.

The vital signs were monitored by a neonatologist during the procedure. A pulse oximeter constantly monitored oxygen saturation levels. Emergency drugs (eg, atropine, epinephrine, and steroids), resuscitation equipment, intravenous fluids, and oxygen delivery apparatus were kept in readiness to deal with any undue systemic reaction. A neonatal emergency bed was reserved to ensure swift emergency care should the need arise.

The Retcam was used to perform fluorescein angiography using a blue light source and provided yellow filters. Images were saved during all phases of the angiogram from the start of dye injection (up until 5 minutes). The total time required for the entire procedure, including preparation, was 10 minutes.

Assessment of plus disease was done with documentation of stage, zone, and clock hours of retinopathy of prematurity. Laser photocoagulation of the avascular retina was done using laser diode indirect ophthalmoscope delivery in both eyes (1,000 to 2,500 laser spots per eye depending on the zone) within 48 hours of reaching the treatable stage of retinopathy of prematurity, as per Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group guidelines.

регрессе. Информированное согласие подписывалось родителями после детального разъяснения им процедуры. Одобрение Локального Этического Комитета было получено до начала исследования. Зрачки расширяли 2,5% фенилэфрином и 0,5% тропикамидом, капли закапывали с три раза с 10-минутными интервалами, за 1 час до процедуры. Исследование с помощью Retcam производили после закапывания местного анестетика (пропаракaina 0,5%) и установки педиатрического векорасширителя. Предварительно установленную внутривенную канюлю "промывали", чтобы убедиться, что она установлена правильно и вена проходима, а также чтобы предупредить выход красителя за пределы сосуда. Флюоресцентная ангиография производилась с применением красителя флюоресцеина натрия (20%), который вводили внутривенно через канюлю с использованием дозы 0,04 мл/кг (8 мг/кг) веса тела, после чего вводили физиологический раствор для получения болюсной дозы.

За параметрами общего состояния во время процедуры следил неонатолог. Пульсоксиметр постоянно мониторировал уровни насыщения крови кислородом. Лекарственные препараты для оказания экстренной помощи (например, атропин, адреналин и стероиды), реанимационная аппаратура, растворы для внутривенного введения и система для доставки кислорода были в состоянии готовности для того, чтобы справиться с любой нежелательной системной реакцией. Резервировалась койка в отделении интенсивной терапии новорожденных для быстрого обеспечения скорой помощи, если бы возникла такая необходимость.

Для выполнения флюоресцентной ангиографии использовали Retcam с источником синего света и предоставленными желтыми светофильтрами. Изображения сохраняли в течение всех фаз ангиографии от начала введения красителя (до достижения 5 минут). Общее время, которое требовалось для всей процедуры, включая подготовку к ней, составляло 10 минут.

Оценка плюс-болезни производилась с документированием стадии, зоны и часовых промежутков ретинопатии недоношенных. Лазеркоагуляция аваскулярной сетчатки производилась с использованием диодного лазера на непрямом офтальмоскопе на обоих глазах (1 000-2 500 лазеркоагулятов на глаз, в зависимости от зоны) в течение 48 часов после достижения подвергающейся лечению стадии ретинопатии недоношенных, в соответствии с рекомендациями Исследовательской Группы исследования по раннему лечению ретинопатии недоношенных (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity).

Results

We studied the role of fluorescein angiography in 40 eyes of 20 children (Table) treated with laser photocoagulation as per Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group guidelines. The mean gestational age was 28 weeks, the mean birth weight was 1,065 g, and the average post-conceptual age at treatment was 34.3 weeks. Four of these children were born as twins. There were 11 male and 9 female infants. All of them were referred for retinopathy of prematurity screening as per screening guidelines and treated in a timely manner. In all of these cases, retinopathy of prematurity regressed without any sequelae. We observed that fluorescein angiography helped to clearly demarcate the vascular and avascular areas of the retina (Fig. 1). The neovascular tissue leaked dye as focal leaks from tufts and thickened ridge to start with, which eventually aggregated in large areas to a more diffuse leak. Regression of

Figure 1. Fluorescein angiography of the right eye showing dye leakage from the neovascular ridge in stage 3 retinopathy of prematurity.

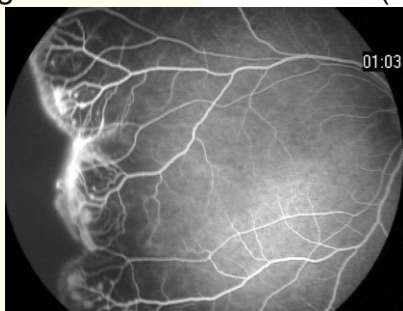


Figure 2. Fluorescein angiography of the right eye showing regression of retinopathy of prematurity 2 weeks after laser treatment.



Figure 3. Fundus photograph of the left eye showing zone 2 posterior retinopathy of prematurity with difficult to visualize flat neovascularization.

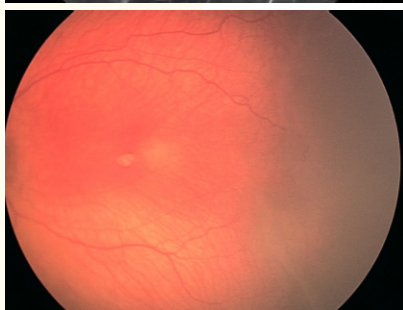


Figure 4. Fluorescein angiography of the left eye reveals extensive dye leakage from the flat neovascularization areas.



Результаты

Мы изучали роль флюоресцентной ангиографии на 40 глазах 20 детей (Таблица), на которых была выполнена лазеркоагуляция сетчатки в соответствии с рекомендациями Исследовательской Группы исследования по раннему лечению ретинопатии недоношенных (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity). Средний гестационный возраст был 28 недель, средний вес при рождении - 1 065 г, средний постконцептуальный возраст ко времени лечения составлял 34,3 недель. Четверо из этих детей родились в близнецовых парах. Среди всех младенцев было 11 мальчиков и 9 девочек. Все они были направлены для проведения скрининга на ретинопатию недоношенных в соответствии с рекомендациями по скринингу и получили своевременное лечение. Во всех случаях был достигнут регресс ретинопатии недоношенных без каких-либо последствий.

Нами было выявлено, что флюоресцентная ангиография помогала четко отграничивать васкуляризированные и аваскулярные зоны сетчатки (Рис. 1). Из неоваскулярной ткани

Рисунок 1. Флюоресцентная ангиограмма правого глаза. Видно просачивание красителя из неоваскулярного гребня на стадии 3 ретинопатии недоношенных.

Рисунок 2. Флюоресцентная ангиограмма правого глаза. Виден регресс ретинопатии недоношенных через 2 недели после лазерного лечения.

Рисунок 3. Фотография глазного дна левого глаза. Видна ретинопатия недоношенных в задних отделах зоны 2 со сложной для выявления плоской неоваскуляризацией.

Рисунок 4. Флюоресцентная ангиограмма левого глаза. Определяется выраженное просачивание красителя из участков плоской неоваскуляризации.

Figure 5. Fluorescein angiography of the left eye 2 weeks after laser treatment showing dye leakage from a skip area

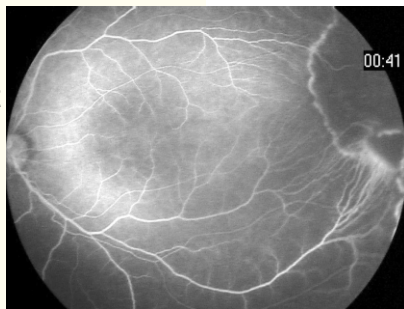


Figure 6. Fluorescein angiography of the right eye 2 weeks after laser treatment with a missed area of stage 3 retinopathy of prematurity in the inferonasal periphery.

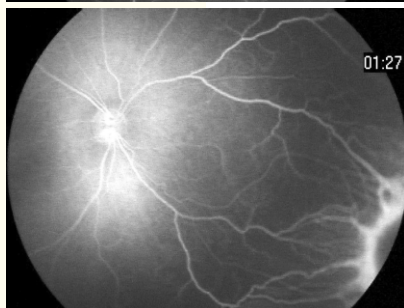


Рисунок 5. Флюоресцентная ангиограмма левого глаза через 2 недели после лазерного лечения. Видно просачивание красителя на границе зоны ишемии.

Рисунок 6. Флюоресцентная ангиограмма правого глаза через 2 недели после лазерного лечения с пропущенной зоной стадии 3 ретинопатии недоношенных на периферии в ниже-носовом квадранте.

retinopathy of prematurity was associated with closure of the neovascular complex indicated by complete cessation of leakage, a sharp divide between the regressed vessels and anterior laser marks, and reduction in dilation and tortuosity of vasculature at the posterior pole due to regression of plus disease (Fig. 2). Flat neovascularization undetected in color photographs (Fig. 3) and indirect ophthalmoscopy in zone 1/2 retinopathy of prematurity leaked profusely on fluorescein angiography, allowing easy detection (Fig. 4).

In selected cases, fluorescein angiography helped to detect persisting skip areas and missed areas of active retinopathy of prematurity in the extreme periphery, for which augmented laser treatments were delivered. Three eyes of 2 children had to undergo a second laser procedure to manage skip areas 2 weeks after laser treatment. In case 1, small skip areas adjacent to the ridge caused persistence of plus disease and fluorescein angiography revealed persisting active retinopathy of prematurity, which regressed following laser treatment (Fig. 5). In case 2, fluorescein angiography done in a case of non-regressing plus disease helped to detect an area of missed stage 3 retinopathy of prematurity in the extreme inferonasal periphery, which regressed after laser treatment (Fig. 6). Fluorescein angiography was performed uneventfully in all of these children under observation by a neonatologist and no side effects were observed.

происходило просачивание красителя сначала в виде локальных очажков просачивания из неоваскулярных пучков и утолщенного гребня, а затем эти очажки сливались в большие зоны более диффузного просачивания. Регресс ретинопатии недоношенных сопровождался окклюзией неоваскулярных комплексов, на что указывало полное прекращение просачивания, четкой границей между подвергшимися регрессу сосудами и передними лазеркоагулятами и уменьшением калибра и извитости сосудов в заднем полюсе вследствие регресса плюс-болезни (Рис. 2). Плоская неоваскуляризация, которую не удавалось распознать на цветных фотографиях (Рис. 3) и при непрямой офтальмоскопии в зоне 1/2 ретинопатии недоношенных, давала профузное просачивание при флюоресцентной ангиографии, что позволяло ее легко выявить (Рис. 4).

В отдельных случаях флюоресцентная ангиография помогала выявить сохранявшиеся зоны ишемии и пропущенные зоны активной ретинопатии недоношенных на крайней периферии, по поводу чего производилось дополнительное лазерное воздействие. На 3 глазах двух детей пришлось выполнить второе лазерное вмешательство, для воздействия на зоны ишемии через 2 недели после исходного вмешательства. В случае 1 небольшие зоны ишемии, примыкающие к гребню, обуславливали персистенцию плюс-болезни, и флюоресцентная ангиография выявила персистирующую активную ретинопатию недоношенных, которая подверглась регрессу после лазерного лечения (Рис. 5). В случае 2 флюоресцентная ангиография, выполненная в случае нерегрессирующей плюс-болезни, помогла выявить на крайней периферии в ниже-носовом отделе пропущенную зону стадии 3 ретинопатии недоношенных, которая подверглась регрессу после лазерного лечения (Рис. 6). Флюоресцентная ангиография была осуществлена у всех этих детей под наблюдением неонатолога без каких-либо осложнений, не было также отмечено никаких побочных эффектов.

Discussion

The main advantage of fluorescein angiography was that it enabled easy visualization of the retinal vasculature, which may not be clearly visible on the Retcam color photograph. This technique was also helpful in defining the extent of laser treatment. It helped to identify early flat neovascularization in early cases of zone 1/2 retinopathy of prematurity, which were not visible on clinical photographs that enabled early treatment and a good outcome.

In two cases with persistent non-regressing retinopathy of prematurity and non-reduction of plus disease, fluorescein angiography helped to detect previously missed areas of retinopathy of prematurity in the peripheral retina and identify skip areas following laser photocoagulation. In both of these cases, laser treatment helped with regression of retinopathy of prematurity. Fluorescein angiography was used to clearly delineate the exact extent of retinopathy of prematurity, clearly demarcate vascular and avascular areas, and confirm complete regression of retinopathy of prematurity.

Our observations support an earlier study performed by Ng et al.,² which analyzed the possible benefits of fluorescein angiography in the screening and management of retinopathy of prematurity. They also concluded that fluorescein angiography allowed a more objective assessment of retinopathy of prematurity, was helpful in detecting vascular pathology that cannot be seen on indirect ophthalmoscopy, and provided clear observation about regression of retinopathy of prematurity.

In our experience, fluorescein angiography is a safe procedure in premature infants; no side effects of fluorescein angiography were observed in any children in our study. However, we believe that a neonatologist should monitor the child during the procedure for additional safety. Retcam-assisted fluorescein angiography can be performed in selected cases to help in the early diagnosis and complete regression of retinopathy of prematurity.

Дискуссия

Основным преимуществом флюоресцентной ангиографии является то, что она позволяет легко визуализировать сосуды сетчатки, которые могут не быть четко видны на цветных фотографиях, выполненных с помощью Retcam. Этот метод был также полезен для определения масштабов лазерного лечения. Он помог идентифицировать раннюю плоскую неоваскуляризацию, которая не была видна на фотографиях глазного дна, в ранних случаях ретинопатии недоношенных в зоне 1/2, что позволило произвести ранее лечение и получить хороший исход.

В двух случаях персистирующей нерегрессирующей ретинопатии недоношенных и при отсутствии уменьшения плюс-болезни после уже выполненной лазеркоагуляции флюоресцентная ангиография помогла выявить пропущенные ранее зоны ретинопатии недоношенных на периферии сетчатки и идентифицировать зоны ишемии. В обоих этих случаях лазерное лечение помогло достичь регресса ретинопатии недоношенных. Флюоресцентная ангиография использовалась для четкого определения протяженности ретинопатии, четкой демаркации васкуляризованных и аваскулярных зон и для подтверждения полного регресса ретинопатии недоношенных.

Наши данные согласуются с более ранним исследованием, выполненным Ng et al.,² которые проанализировали возможные преимущества применения флюоресцентной ангиографии для скрининга и лечения ретинопатии недоношенных. Они сделали также вывод о том, что флюоресцентная ангиография позволяет осуществлять более объективную оценку ретинопатии недоношенных, полезна для выявления сосудистой патологии, которую невозможно увидеть при непрямой офтальмоскопии, и обеспечивала четкое определение регресса ретинопатии недоношенных.

По нашим данным, флюоресцентная ангиография является безопасной процедурой для недоношенных младенцев; ни у кого из детей в нашем исследовании не было отмечено никаких побочных эффектов. Однако, мы считаем, что для обеспечения дополнительной безопасности за ребенком в течение всей процедуры должен следить неонатолог. Флюоресцентная ангиография с помощью Retcam может выполняться в случаях, когда она может помочь осуществить раннюю диагностику и способствовать достижению регресса ретинопатии недоношенных.

