

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

**Rolul elastografiei cu unde acustice (ARFI) în
predicția hipertensiunii portale la pacienții cu
ciroză**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. FIERBINȚEANU-BRATICEVICI CARMEN

Student-doctorand:

PEAGU ADRIAN-RĂZVAN

ANUL 2020

CUPRINS

Introducere.....	9
I. Partea generală	
1. CIROZA HEPATICĂ	15
1.1. DEFINIȚIE.....	15
1.2. EPIDEMIOLOGIE.....	15
1.3. ETIOLOGIE	17
1.4. FIZIOPATOLOGIA CIROZEI HEPATICE	19
1.5. DIAGNOSTICUL CIROZEI HEPATICE.....	20
2. HIPERTENSIUNEA PORTALĂ.....	27
2.1. ETIOLOGIE	27
2.2. PATOGENEZĂ.....	28
2.3. COMPLICAȚIILE HIPERTENSIUNII PORTALE	31
2.4. MODIFICĂRI INDUSE DE HIPERTENSIUNEA PORTALĂ LA NIVELUL SPLINEI.....	36
3. DIAGNOSTICUL HIPERTENSIUNII PORTALE	38
3.1. METODE INVAZIVE DE EVALUARE A HIPERTENSIUNII PORTALE	38
3.1.1. Gradientului presiunii venoase hepatice	38
3.1.2. Endoscopia digestivă superioară.....	39
3.2 METODE NON-INVAZIVE DE EVALUARE A HIPERTENSIUNII PORTALE.....	40
3.2.1. Rolul testelor biochimice în evaluare hipertensiunii portale.....	40
3.2.2. Metode imagistice de evaluare a hipertensiunii portale.....	42
4. TEHNICI ELASTOGRAFICE	43
4.1. ELASTOGRAFIA TRANZITORIE 1D (FIBROSCAN)	45
4.1.1. Rolul Elastografie Tranzitorii 1D în Evaluarea Fibrozei Hepatice	46
4.1.2. Rolul Elastografie Tranzitorii 1D în Evaluarea Hipertensiunii Portale	50
4.2. ELASTOGRAFIA POINT SHEAR-WAVE.....	54
4.2.1. Rolul Elastografiei pSWE în Evaluarea Fibrozei Hepatice.....	54
4.2.2. Rolul Elastografiei pSWE în Evaluarea Hipertensiunii Portale.....	57

4.3. ELASTOGRAFIA 2D-SHEAR WAVE	62
4.3.1. Rolul Elastografiei 2D-SWE în Evaluarea Fibrozei Hepatice	62
4.3.2. Rolul Elastografiei 2D-SWE în Evaluarea Hipertensiunii Portale	64
4.4. ELASTOGRAFIA CU REZONANȚĂ MAGNETICĂ	65
4.4.1. Rolul Elastografiei cu Rezonanță Magnetică în Evaluarea Fibrozei Hepatice.....	66
4.4.2. Rolul Elastografiei cu Rezonanță Magnetică în Evaluarea Hipertensiunii Portale	67
 II. Contribuții personale	
5.IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE	69
6.METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII	72
7. REZULTATE	79
7.1. ANALIZA ÎNTREGULUI LOT DE PACIENȚI	79
7.1.1. Caracteristicile lotului	79
7.1.2. Prezicerea varicelor esofagiene la pacienții cu ciroză.....	82
7.1.3 Prezicerea varicelor esofagiene mari la pacienții cu ciroză	88
7.2. ANALIZA SUBGRUPEI DE PACIENȚI CU CIROZĂ VHC	94
7.2.1. Caracteristicile lotului	95
7.2.2. Prezicerea varicelor esofagiene la pacienții cu ciroză VHC.....	98
7.2.3. Prezicerea varicelor esofagiene mari la pacienții cu ciroză VHC	102
7.3.ANALIZA SUBGRUPEI DE PACIENȚI CU CIROZĂ VHB	106
7.3.1.Caracteristicile lotului	106
7.3.2. Prezicerea varicelor esofagiene la pacienții cu ciroză VHB.....	108
7.3.3. Prezicerea varicelor esofagiene mari la pacienții cu ciroză VHB.....	112
7.4. ANALIZA SUBGRUPEI DE PACIENȚI CU CIROZĂ ALCOOLICĂ	115
7.4.1. Caracteristicile lotului	115
7.4.2. Prezicerea varicelor esofagiene la pacienții cu ciroză alcoolică.....	117
7.4.3. Prezicerea varicelor esofagiene mari la pacienții cu ciroză alcoolică	120
7.5. ACURATEȚEA ELASTOGRAFIEI SPLENICE ÎN FUNCȚIE DE ETIOLOGIE	122
8.DISCUȚII.....	123

8.1. ROLUL ELASTOGRAFIEI SPLENICE ÎN PREZICEREA VARICELOR ESOFAGIENE	123
8.2. ROLUL ELASTOGRAFIEI SPLENICE ÎN PREZICEREA VARICELOR ESOFAGIENE MARI	126
8.3. ROLUL ELASTOGRAFIA SPLENICĂ ÎN PREZICEREA VARICELOR ESOFAGIENE ÎN FUNCTIE DE ETIOLOGIE	129
8.4. ROLUL ELASTOGRAFIEI HEPATICE ÎN PREZICEREA VARICELOR ESOFAGIENE	131
8.5. ROLUL SCORURILE APRI, FIB-4, AAR ÎN PREZICEREA VARICELOR ESOFAGIENE .	133
8.6. LIMITE STUDIU	134
9.CONCLUZII	135
10.CONTRIBUȚII PERSONALE.....	137
Bibliografie.....	138
Anexe.....	160

1. Introducere

Ciroza este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la nivel global, aceasta cauzând în 2017, 1.32 milioane de decese la nivel global reprezentând aproximativ 2.4% din totalul de decese [1]. Atât incidența cât și numărul de decese au crescut semnificativ în ultimele două decenii [1].

Sângerarea de la nivelul varicelor gastroesofagiene este cea mai severă complicație a cirozei și o cauză importată de mortalitate, din acest motiv detectarea hipertensiunii portale clinic semnificative este esențială. Prezența varicelor esofagiene se asociază cu hipertensiunea portală clinic semnificativă. Toți pacienții nou diagnosticați cu ciroză necesită efectuarea screening-ului hipertensiunii portale clinic semnificative prin endoscopie digestivă superioară (detectarea varicelor esofagiene) sau HVPG (evaluarea gradientului presiunii venoase hepatice). Din păcate, atât HVPG-ul cât și endoscopia digestivă superioară reprezintă metode invazive, greu tolerate de pacienți, scumpe, ce necesită personal medical calificat cu experiență, fiind metode „gold standard” imperfecte. În plus, acest screening determină efectuarea de multiple proceduri care nu sunt necesare.

Din aceste motiv, numeroase metode non-invazive de detectare a varicelor esofagiene au fost propuse precum: teste biochimice, parametrii de ultrasonografie sau tehnici elastografice [2]. Tehnicile elastografice precum elastografia tranzitorie-1D (ET-1D, Fibroscan), elastografie de tip “Point Shear-Wave” (pSWE), elastografie 2D-ShearWave (2D-SWE), elastografia cu rezonanță magnetică au arătat cel mai mare potențial în detectarea varicelor esofagiene asociate hipertensiunii portale clinic semnificative. Tehnicile elastografice evaluează rigiditatea țesutului examinat [3].

Ghidul elaborat de către Consensul Baveno VI a stabilit că pacienții cu boală hepatică virală, la care elastografia hepatică efectuată cu ajutorul ET-1D (Fibroscan) are valori sub 20 kPa și numărul trombocitelor peste 150×10^9 celule/L au risc scăzut de asociere a varicelor esofagiene cu risc de sângerare [4]. Criteriile Baveno VI au arătat performanță bună pentru excluderea varicelor esofagiene cu risc de sângerare în multiple studii [5]. Cu toate acestea numărul de endoscopii evitate folosind criteriile Baveno VI este scăzut (16-24%) [6]. S-au elaborat ulterior criteriile „Expanded Baveno VI” (Elastografie hepatică <25 kPa și număr

trombocite $>110 \times 10^9$ celule/L) care au reușit să crească numărul de endoscopii evitate la 31% dar cu o rată de eroare mult mai mare față de criteriile Baveno VI [7].

Evaluarea elastografică a splinei a fost propusă recent ca alternativă în prezicerea varicelor gastroesofagiene secundare hipertensiunii portale. Hipertensiunea portală induce modificări complexe la nivelul splinei, precum fibrogeneza, angiogeneza, congestie, expansiunea compartimentului limfatic și hiperactivarea sistemului imun [8]. Aceste modificări, în special de fibrogeneză, au fost evidențiate în studii care au corelat prezența hipertensiunii portale cu rigiditatea splinei [9-13]. Rigiditatea splinei poate fi evaluată prin diferite tehnici elastografice precum ET-1D, pSWE, 2D-SWE și elastografia cu rezonanță magnetică, fiecare cu avantajele și dezavantajele ei.

Elastografia cu unde acustice (ARFI) de tip “Point Shear-Wave” (pSWE) folosește unde acustice care sunt transmise într-o zonă selectată pentru o durată scurtă de o milisecundă, unda acustică este absorbită de țesut ca energie acustică și cauzează țesutul să creeze unde de tip “shear” a căror viteză de propagare este înregistrată de o sondă atașată unui ultrasonograf [14]. Viteza de propagare a undelor “shear” se corelează cu rigiditatea țesutului examinat. Avantajele elastografiei pSWE sunt abilitatea de a selecta cu acuratețe regiunea de examinare cu ajutorul imaginii ultrasonografice, ușurința de utilizare, durata scurtă de examinare și capacitatea de a evalua pacienții cu ascită. Dezavantajele sunt numărul mic de aparate disponibile în centrele medicale, costul ridicat al aparatului precum și dificultatea crescută de utilizare comparativ cu Fibroscan-ul (ET-1D).

Obiectivele generale

Obiectivele generale a lucrării de doctorat au fost:

- Evaluarea performanței elastografiei splenice ARFI (pSWE) în diagnosticul varicelor esofagiene la pacienții cu ciroză.
- Evaluarea performanței elastografiei hepatice ARFI (pSWE) în diagnosticul varicelor esofagiene la pacienții cu ciroză.
- Evaluarea capacității elastografiei hepatice și splenice ARFI (pSWE) în prezicerea varicelor esofagiene mari cu risc crescut de sângerare la pacienții cu ciroză. Mărimea varicelor esofagiene este cel mai important predictor al primului episod de sângerare, motiv pentru care am încercat să evaluăm acuratețea elastografiei hepatice și splenice în prezicerea varicelor esofagiene mari [15].
- Evaluarea performanței elastografiei hepatice și splenice de detectare a varicelor esofagiene în funcție de etiologia cirozei (VHC, VHB și alcoolică).
- Evaluarea altor metode non-invazive (scorul APRI, AAR și FIB-4), parametrilor serologici, parametrilor ultrasonografici în diagnosticul varicelor esofagiene.

2. Metodologia generală a cercetării

Am realizat un studiu prospectiv din Mai 2016 până în Decembrie 2019 pe un lot de 236 de pacienți cu ciroză, internați în cadrul secției de Gastroenterologie a Spitalului Universitar de Urgență București. Studiul a fost realizat în conformitate cu Declarația de la Helsinki și a fost autorizat de comitetul local de etică. Pacienții au acordat consimțământ informat înainte de includerea în studiu.

Criteriile de includere au fost:

- Pacienți cu vârsta peste 18 ani cu ciroză VHC
- Pacienți cu vârsta peste 18 ani cu ciroză VHB
- Pacienți cu vârsta peste 18 ani cu ciroză alcoolică

Criteriile de excludere au fost:

- Citoliză hepatică importantă (transaminaze de 5 ori mai mari față de limita superioară)
- Prezența de colestază importantă
- Imposibilitate de efectuare a elastografiei hepatice sau splenice (prezența de ascită în cantitate mare, insuficiență cardiacă dreaptă)
- Prezența sarcinii la pacienții de sex feminin
- Pacienți cu istoric de abuz de alcool în ultimele 6 luni
- Prezența de tromboză de venă portă
- Istoric de tratament a hipertensiunii portale (tratament cu beta-blocante, terapii endoscopice, embolizare splenică, TIPS, splenectomie)
- Istoric de sângerare variceală
- Prezența de hepatocarcinom, istoric de hepatocarcinom tratat
- Prezența altor cauze de ciroză precum hemocromatoza, boala Wilson, hepatopatii autoimune, ciroza biliară primară, colangita sclerozantă primitivă, deficit de alfa1-antitripsină.

Toți pacienții care au îndeplinit criteriile de includere au urmat **protocolul de studiu** care a inclus:

- Examen clinic
- Recoltare de analize (Probe biologice)
- Ecografie abdominală
- Elastografie hepatică
- Elastografie splenică
- Endoscopie digestivă superioară.

Examenul clinic, analizele de laborator, evaluarea ultrasonografică, evaluare elastografică și endoscopia digestivă superioară au fost realizate într-un interval de maxim 7 zile.

Diagnosticul de ciroză (VHC, VHB, alcoolică) a fost stabilit prin examen clinic coroborat cu teste de laborator, examene imagistice, endoscopie digestivă superioară, elastografie hepatică și în unele cazuri biopsie hepatică.

Analize de laborator

Analizele de laborator au fost recoltate a jeun. Analizele de laborator au cuprins hemoleucograma, albumina serică, bilirubina totală, bilirubina directă, aspartat aminotransferaza, alanin transaminaza, γ -glutamil transferaza (GGT), fosfataza alcalină și timpul de protrombină (international normalized ratio) alături de teste specifice de confirmare sau excludere etiologiei bolii hepatice. Analizele biochimice au fost interpretate cu ajutorul analizatorului Architect c8000, Dimension RXL și Hyrys. Analizele pentru evaluarea hematologică-hemostatică au folosit analizatorul hematologic Cell-Dyne 3700, XT Sysmex 4000, HMX Beckman-Coulter și aparatul VSH Sedysystem. Serologia s-a efectuat cu ajutorul analizatorului Architect i1000 și Acces.

S-au notat următorii parametri utili pentru studiu:

- Hemoglobina (g/dl)
- Numărul de trombocite (număr trombocite/mm³)
- Aspartat aminotransferaza (IU/L)
- Alanin aminotransferaza (IU/L)
- International normalized ratio (INR)

Scorurile FIB-4, APRI, AAR au fost calculate pentru fiecare pacient după următoarele formule:

- **FIB-4** = [vârsta (ani) x AST (IU/L)]/[număr trombocite (10^9 /L) x ALT (IU/L)^{1/2}].
- **APRI** = [(AST/ULN) x 100]/număr trombocite 10^9 /L, unde ULN = limita superioară a AST-ului (a fost aleasă valoarea de 40)
- **AAR** = AST/ALT

Ultrasonografia abdominală

Examenul ultrasonografic abdominal s-a realizat cu ajutorul aparatului Acuson S2000 (Siemens AG, Germania) cu sondă convexă (Siemens 4C1) cu mod dual B-mode ilustrat în Figura 6.1. Ultrasonografia pacienților s-a efectuat după 12 ore de repaus digestiv și abținere de fumat, cu repaus fizic timp de cel puțin 10 minute anterior procedurii.

La examenul ultrasonografic al ficatului s-a evaluat mărimea, ecogenitatea, unghiul graniței inferioare, aspectul venelor hepatice, diametrul venei porte, prezența de procese înlocuitoare de masă. S-a urmărit prezența de ascită și revărsat pleural. La examenul splinei s-a notat dimensiunea anteroposterioară, forma, ecogenitatea, aspectul hilului sau prezența de splină accesorie. S-au evaluat diametrul și compresibilitatea venei cave și venei splenice.

S-au notat următorii parametri utili pentru studiu:

- Diametrul Splinei (mm)
- Diametrul Venei Portă (mm)

Evaluarea Elastografică a Splinei și Ficatului

Elastografia hepatică și splenică cu unde acustice (ARFI) de tip “point shear-wave” (pSWE) s-a realizat cu ajutorul aparatului Siemens Acuson S2000 (Siemens AG, Germania) cu sondă convexă (Siemens 4C1) cu mod dual B-mode. Examinarea s-a efectuat după 12 ore de repaus digestiv și abținere de fumat, cu repaus fizic timp de cel puțin 10 minute înainte de examinarea elastografică.

Evaluarea elastografică hepatică a fost efectuată cu pacientul în poziție supină cu membrul superior drept în extensie maximă, sonda a fost plasată într-un spațiu intercostal capabil să evalueze lobul drept hepatic la o adâncime de aproximativ 1-3 cm sub capsula hepatică, de

asemenea s-au evitat vasele mari de sânge. Pacienții au fost instruiți să mențină apnee de scurte durate ca rezultatele să nu fie afectate de inspir sau expir pe timpul efectuării elastografiei. S-au efectuat 10 măsurători și apoi s-a calculat mediana, unitatea de măsură folosită fiind metri pe secundă. Raportul IQR (diferența dintre a douăzeci și cincea percentilă și a șaptezeci și cincea percentilă) și mediană a măsurătorilor a fost necesar să fie sub 30%.

Elastografia splinei s-a realizat intercostal cu pacientul în decubit lateral drept cu membrul superior în abducție maximă, transductorul fiind perpendicular cu axa longitudinală a splinei la 1-3 cm sub capsulă, s-au evitat vasele mari de sânge (Figura 6.3.). Pacienții au fost instruiți să mențină apnee de scurte durate ca rezultatele să nu fie afectate de inspir sau expir pe timpul efectuării elastografiei. S-au efectuat 10 măsurători și apoi s-a calculat mediana, unitatea de măsură folosită fiind metri pe secundă. Raportul IQR (diferența dintre a douăzeci și cincea percentilă și a șaptezeci și cincea percentilă) și mediană a măsurătorilor a fost necesar să fie sub 30%.

Clasificarea Varicelor Esofagiene

Toți pacienții incluși au efectuat endoscopie digestivă superioară, iar după rezultate aceștia au fost împărțiți în 3 grupuri (Figura 6.4):

- grupa I: pacienți fără varice esofagiene
- grupa II: pacienți cu varice esofagiene cu risc de sângerare scăzut (varice esofagiene sub 5 mm)
- grupa III pacienți cu varice esofagiene cu risc de sângerare crescut (varice esofagiene peste 5 mm)

S-a ales această metodă de clasificare conform recomandărilor Asociației Americane de Studiu a Bolilor Hepatice (AASLD). Varicele esofagiene de grad II și III au fost clasificate ca varice esofagiene mari (>5mm). Endoscoopiile au fost efectuate de doi medici gastroenterologi care nu au fost informați asupra rezultatelor elastografice.

Analiza Statistică

Microsoft Office și IBM SPSS 23 (Statistical Package for the Social Sciences Inc, Chicago, IL) au fost folosite pentru analiza datelor precum și alcătuirea de tabele și figuri. Rezultatele sunt afișate ca valoare medie plus minus deviația standard. Testul Kolmogorov-Smirnov a fost folosit pentru a stabili care variabile au distribuție simetrică și distribuție asimetrică. La analiza univariată, t-test independent a fost aplicat la distribuțiile simetrice, iar Mann Whitney U a fost folosit pentru distribuții asimetrice. Variabilele care s-au corelat semnificativ statistic cu prezența varicelor esofagiene la analiza univariată au fost introduse în analiza de regresie logistică multivariată. Performanța elastografiei a fost evaluată cu ajutorul AUROC (Area Under the Receiver Operating Characteristic). Valorile cut-off au fost selectate cu ajutorul AUROC pentru a evidenția acuratețea optimă precum și valori cut-off pentru confirmarea (Rule-In) și excluderea (Rule-Out) diagnosticului. Valoarea diagnostică a fost evidențiată cu sensibilitate, specificitate, valoarea predictiv pozitivă, valoare predictiv negativă, raportul de probabilitate pozitiv, raportul de probabilitate negativ, acuratețe, iar intervalul de încredere (CI) de 95% a fost inclus pentru fiecare dintre acestea. Scorurile FIB-4, APRI și AAR au fost comparate cu elastografia splenică cu ajutorul curbei ROC. Valori ale $p < 0.05$ au fost considerate semnificativ statistice.

3. Rezultate

3.1. Caracteristicile lotului

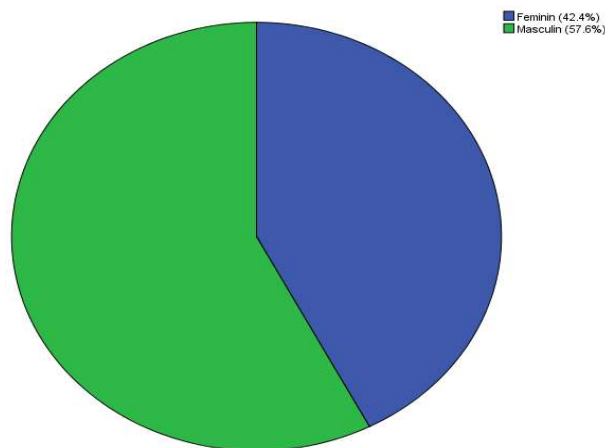
Datele clinice, biochimice, imagistice, elastografice și endoscopice sunt prezentate în Tabelul 7.1.

Tabel 7.1. Caracteristicile generale ale lotului studiat (n= 236)

Variabile	Valori
Vârstă (ani)	60 ± 8.69
Sex	Masculin = 136 Feminin = 100
Etiologie	Virus hepatic B = 48 Virus hepatic C = 130 Alcoolică = 58
Aspartat aminotransferaza (IU/L)	52.2 ± 26.67
Alanin aminotransferaza (IU/L)	49.42 ± 29.1
Trombocite ($\ast 10^3/\mu\text{L}$)	152740 ± 77336
Diametru Venă Portă (mm)	10.69 ± 2.09
Diametrul Splinei (mm)	124.5 ± 24.55
International normalized ratio (INR)	1.05 ± 0.13
Hemoglobină (g/dl)	13.01 ± 1.58
Elastografie Hepatică (m/s)	2.29 ± 0.59
Elastografie Splenică (m/s)	3.24 ± 0.60
Varice esofagiene	Fără Varice Esofagiene = 78
	Varice Esofagiene Mici = 70
	Varice Esofagiene Mari = 88

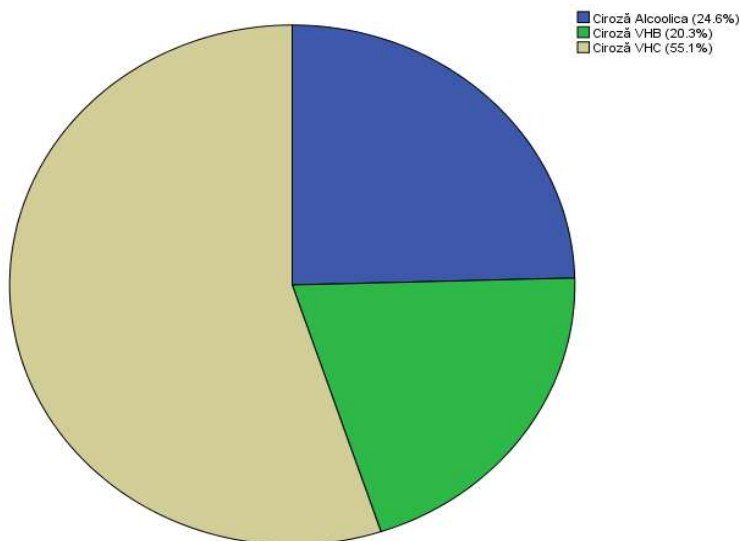
Studiul a inclus 236 de pacienți 42.4% de sex feminin și 57.6% de sex masculin (Figura 7.1.) cu vârsta medie de 60 de ani.

Figura 7.1. Distribuția pacienților bazat pe sex



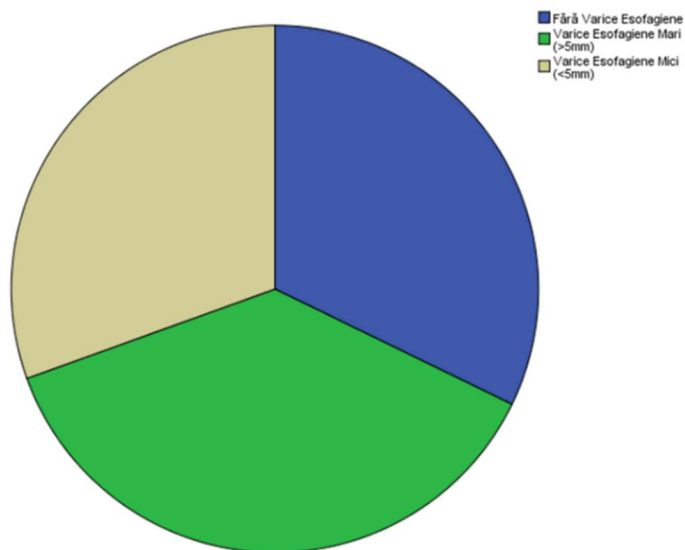
Se remarcă preponderența masculină a lotului studiat cu 136 de pacienți , în timp ce pacienții de sex feminin au fost 100.

Figura 7.2. Distribuția pacienților bazat pe etiologie



În ceea ce privește etiologia, a predominat etiologia postnecrotică VHC (130 pacienți), urmat de o proporție comparabilă între etiologia alcoolică (58 pacienți) și secundară infecției cu VHB (48 pacienți).

Figura 7.3. Distribuția pacienților bazat pe clasificarea varicelor esofagiene



În privința rezultatelor endoscopiei digestive superioare, cele 3 subgrupe de pacienți au avut o distribuție relativ egală, 32.2% nu au prezentat varice esofagiene, 30.5% au avut varice esofagiene mici (<5mm), iar 37.3% au prezentat varice esofagiene mari (>5mm).

3.2.Prezicerea varicelor esofagiene la pacienții cu ciroză

Tabelul 7.2 ilustrează variabilele pacienților fără varice esofagiene și a celor cu varice esofagiene. 78 de pacienți nu au avut varice esofagiene, iar 158 de pacienți au prezentat varice esofagiene la efectuarea endoscopiei digestive superioare. Nu au existat diferențe semnificative între vârstă ($p=0.748$), aspartat aminotransferaza ($p=0.41$), alanin aminotransferaza ($p=0.27$), diametrul venei porte ($p=0.22$), INR ($p=0.54$) și valorile hemoglobinei ($p=0.283$).

Analiza univariată a arătat că pacienții cu varice esofagiene au avut o scădere semnificativă a numărului de trombocite ($p=0.001$), creșterea diametrului longitudinal al splinei ($p<0.001$), cu valori mai mari pentru elastografia hepatică ($p<0.001$) și pentru elastografia splinei ($p<0.001$). Când aceste variabile au fost introduse în analiza multivariată doar elastografia splenică s-a corelat semnificativ statistic cu prezența varicelor esofagiene ($p<0.001$) (Tabel 7.2.).

Tabel 7.2. Comparație între pacienții fără varice esofagiene și pacienții cu varice esofagiene

	Fără Varice Esofagiene	Varice Esofagiene	Analiza Univariată	Analiza Multivariată	
	n= 78	n= 158	p valoare	OR (95% CI)	p valoare
Vârstă (ani)	60.65 ± 10.03	61.1 ± 8.03	0.748	-	-
Aspartat aminotransferaza (IU/L)	43.73 ± 22.81	56.22 ± 27.54	0.41	-	-
Alanin aminotransferaza (IU/L)	43.05 ± 20.71	52.45 ± 32.08	0.27	-	-
Trombocite (*10³/μL)	188305±73711	135846±73590	0.001	1.0 (0.99-1.01)	0.647
Diametrul Splinei (mm)	110 ± 18.27	131.46±24.23	<0.001	1.026 (0.99-1.05)	0.06
Diametru Venă Portă (mm)	10.06 ± 2.04	11.01 ± 2.1	0.22	-	-
International normalized ratio (INR)	1.04 ± 0.11	1.05 ± 0.14	0.54	-	-
Hemoglobină (g/dl)	13.2 ± 1.2	12.92 ± 1.73	0.283	-	-
Elastografie Hepatică (m/s)	2.01 ± 0.48	2.42 ± 0.59	<0.001	1.58 (0.58-4.32)	0.36
Elastografie Splenică (m/s)	2.75 ± 0.32	3.47 ± 0.55	<0.001	11.9 (2.95-47.86)	<0.001

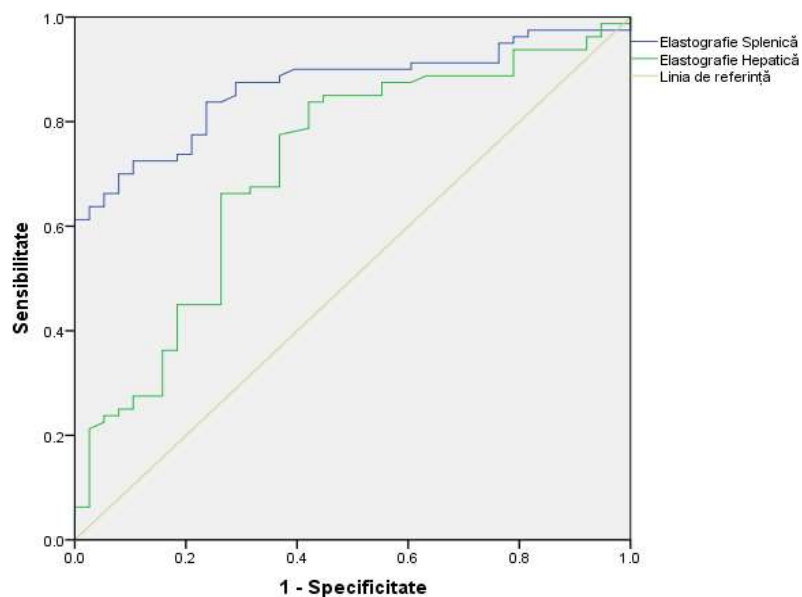
Abrevieri: CI=Interval de încredere; OR=odds ratio

Comparație între elastografia splenică și hepatică în prezicerea varicelor esofagiene

Curba ROC a evidențiat eficiența superioară a elastografiei splinei (AUROC 0.866) comparativ cu elastografia hepatică (AUROC 0.713) în diagnosticul varicelor esofagiene la pacienții cu ciroză (Figura 7.4).

Elastografia splinei a avut o arie de sub curba ROC de 0.866 (95% CI, 0.802-0.930), iar pentru o valoare cut-off de 2.97 m/s a elastografiei splenice s-a obținut o acuratețe de diagnostic bună de 82.2% (95% CI, 74.09-88.63) cu sensibilitate 87.50% (95% CI, 78.21%-93.84%), specificitate 71.05% (95% CI, 54.10%-84.58%), raportul de probabilitate pozitiv 3.02 (95% CI, 1.82-5.01), raportul de probabilitate negativ 0.18 (95% CI, 0.10-0.33), valoare predictivă pozitivă 86.42% (95% CI, 79.34%-91.34%), valoare predictivă negativă 72.97% (95% CI, 59.36%-83.31%) în prezicerea varicelor esofagiene.

Figura 7.4. Curba ROC a elastografiei hepatice și splenice în prezicerea varicelor esofagiene

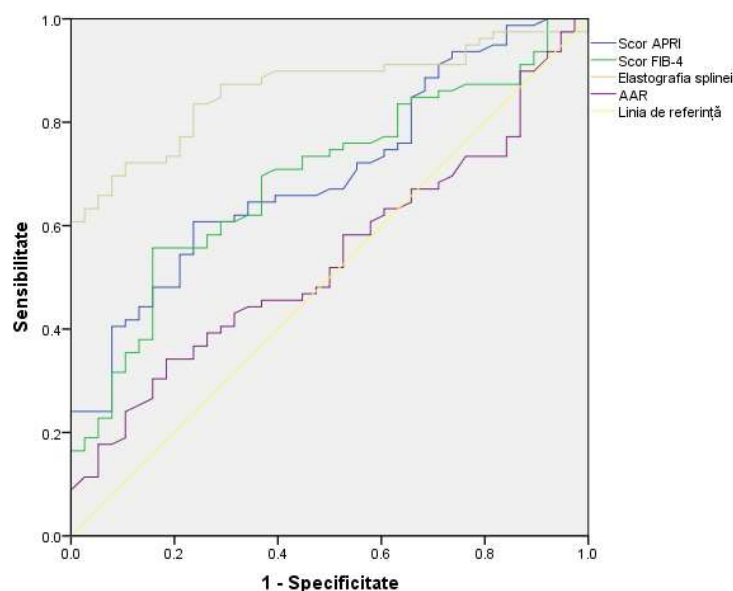


Elastografia hepatică a arătat acuratețe scăzută cu aria de sub curba ROC de 0.713 (95% CI, 0.802-0.930), iar la o valoare cut-off de 1.88 m/s a arătat acuratețe mai scăzută de 75.42% (CI95%, 66.65%-82.88%) cu sensibilitate 83.75% (95% CI, 73.82%-91.05%) și specificitate 57.89% (95% CI, 40.82%-73.69%) raportul de probabilitate pozitiv 1.99 (95% CI, 1.35-2.92), raportul de probabilitate negativ 0.28 (95% CI, 0.16-0.49), valoare predictivă pozitivă 80.72% (95% CI, 74.02%-86.02%), valoare predictivă negativă 62.86% (95% CI, 48.99%-74.89%) în prezicerea varicelor esofagiene.

Rolul scorurilor APRI, AAR, FIB-4 în prezicerea varicelor esofagiene

De asemenea, s-a comparat performanța elastografiei splenice cu alte metode neinvazive (scorul APRI, AAR și FIB-4), folosind aria de sub curba ROC. Figura 7.5. și Tabelul 7.5. arată superioritatea elastografiei splinei comparativ cu scorul APRI (0.699), AAR (AUROC 0.538) și scorul FIB-4 (AUROC 0.692) în prezicerea varicelor esofagiene.

Figura 7.5. Curba ROC a elastografiei splenice, scorului APRI, AAR și scorului FIB-4 în prezicerea varicelor esofagiene la pacienții cu ciroză



Tabel 7.5. Analiza performanței elastografiei splenice, scorului APRI, AAR și scorului FIB-4 în prezicerea varicelor esofagiene la pacienții cu ciroză

	AUROC	Interval de încredere 95%	
		Limita inferioară	Limita superioară
Scorul APRI	0.699	0.603	0.796
Scorul FIB-4	0.692	0.594	0.789
Elastografia Splinei	0.866	0.802	0.930
AAR	0.538	0.432	0.644

3.3.Prezicerea varicelor esofagiene mari la pacienții cu ciroză

Un element important în reducerea mortalității la pacienții cu ciroză este detectarea celor cu risc crescut de sângerare. În acest context am studiat performanța metodelor neinvazive în predicția varicelor esofagiene mari ($>5\text{mm}$) cu risc crescut de sângerare. Am folosit în acest scop un lot de pacienți dintre cei cu varice esofagiene care prezentau risc crescut în urma endoscopiei digestive superioare. Caracteristicile acestui lot sunt prezentate în Tabelul 7.6. care ilustrează variabilele pacienților fără varice esofagiene mari (148 de pacienți) și a celor cu varice esofagiene mari (88 de pacienți).

Pacienții cu varice esofagiene mari ($>5\text{mm}$) au avut trombocitele mai scăzute ($p=0.001$) și valori ale aspartat aminotransferazei ($p<0.001$), diametrului splinei ($p<0.001$), diametrului venei portă ($p<0.001$), elastografiei hepatice ($p=0.003$), elastografiei splinei ($p<0.001$) mai crescute la analiza univariată. Când aceste variabile au fost introduse în analiza multivariată doar elastografia splenică s-a corelat semnificativ statistic cu prezența varicelor esofagiene mari ($p<0.001$) (Tabel 7.6.).

Tabel 7.6. Comparație între pacienții cu varice esofagiene mari și pacienții fără varice esofagiene mari

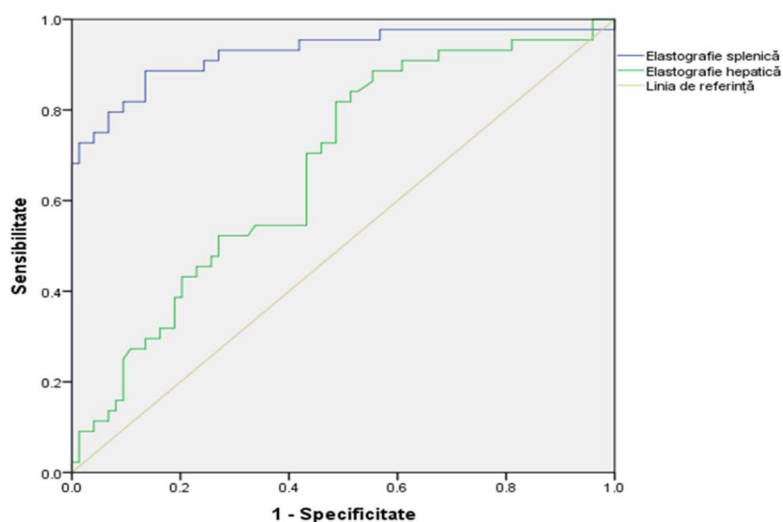
	Varice Esofagiene Mari (>5mm)		Analiza Univariată	Analiza Multivariată	
	Absente	Prezente		OR(95% CI)	P valoare
	n= 148	n=88	p valoare		
Vârstă (ani)	59.5 ± 8.76	63.4 ± 8.06	0.12	-	-
Aspartat aminotransferaza (IU/L)	45.47 ± 22.95	63.5 ± 28.84	<0.001	1.004(0.984-1.026)	0.68
Alanin aminotransferaza (IU/L)	45.86 ± 24.9	55.4 ± 34.67	0.087	-	-
Trombocite (*10³/μL)	176352±78974	113027± 55785	<0.001	1.01 (0.99-1.02)	0.203
Diametrul Splinei (mm)	116.9 ± 20.9	137 ± 25.19	<0.001	0.993 (0.964-1.023)	0.635
Diametru Venă Portă (mm)	10.2 ± 2	11.5 ± 1.88	<0.001	1.27 (0.87-1.86)	0.216
International normalized ratio (INR)	1 ± 0.12	1.05 ± 0.13	0.12	-	-
Hemoglobină (g/dl)	13.29 ± 1.21	12.53 ± 1.99	0.09	-	-
Elastografie Hepatică (m/s)	2.16 ± 0.56	2.5 ± 0.58	0.003	0.765(0.23-2.46)	0.238
Elastografie Splenică (m/s)	2.91 ± 0.38	3.78 ± 0.48	<0.001	113.60(11.3-1132.32)	<0.001

Abrevieri: CI=Interval de încredere; OR=odds ratio

Comparație între elastografia splenică și hepatică în prezicerea varicelor esofagiene mari

Curba ROC a demonstrat acuratețea superioară a elastografiei splenice (AUROC 0.927) comparativ cu elastografia hepatică (AUROC 0.673) în prezicerea varicelor esofagiene mari (>5mm) cu risc de sângerare (Figura 7.6.).

Figura 7.6. Curba ROC a elastografiei hepatice și splenice în prezicerea varicelor esofagiene mari (>5mm)



Pentru o valoare cut-off de 3.30 m/s a elastografiei splenice s-a obținut o acuratețe de diagnostic a varicelor esofagiene mari (>5mm) de 87.29% (95% CI, 79.90%-92.71%) cu sensibilitate 88.64% (95% CI, 75.44%-96.21%), specificitate 86.5% (95% CI, 76.55%-93.32%), raportul de probabilitate pozitiv 6.56 (95% CI, 3.65-11.79), raportul de probabilitate negativ 0.13 (95% CI, 0.06-0.30), valoare predictivă pozitivă 79.59% (95% CI, 68.46%-87.51%), valoare predictivă negativă 92.75% (95% CI, 84.80%-96.71%).

Elastografia hepatică a avut o performanță scăzută de diagnostic a varicelor esofagiene (AUROC 0.673). Pentru valoarea cut-off de 2.06 m/s elastografia hepatică a arătat sensibilitate 82.22% (67.95%-92.00%), specificitate 52.05% (40.04%-63.90%), raportul de probabilitate pozitiv 1.71 (1.30-2.26), raportul de probabilitate negativ 0.34 (0.18-0.66), valoare predictivă

pozitivă 51.39% (44.54%-58.19%), valoare predictivă negativă 82.61% (70.94%-90.24%) în prezicerea varicelor esofagiene.

Pentru a obține o regulă de excludere (rezultatul negativ al testului cu sensibilitate crescută exclude diagnosticul) s-a ales valoarea cut-off de 2.90 m/s. Elastografia splinei a demonstrat că este un test excelent de excludere a varicelor esofagiene mari (sensibilitate 97.73% și valoare predictivă negativă 96.97%) pentru valoarea cut-off de 2.90 m/s (Tabel 7.8.).

Pentru confirmarea diagnosticului (rezultatul pozitiv al testului cu specificitate crescută confirmă diagnosticul) s-a ales valoarea cut-off de 3.57 m/s obținându-se specificitate crescută 97.30% cu valoare predictivă pozitivă excelentă 94.12%. Elastografia splinei este o metodă excelentă de confirmare a varicelor esofagiene mari (>5mm) pentru valoarea cut-off de 3.57 m/s (Tabel 7.8.).

Tabel 7.8 Valori Cut-off a Elastografiei Splinice pentru Confirmarea și Excluderea Varicelor Esofagiene mari (>5mm)

	Excluderea Varicelor Esofagiene Mari (95% CI)	Confirmarea Varicelor Esofagiene Mari (95% CI)
CUT-OFF	2.90 m/s	3.57 m/s
Sensibilitate	97.73% (87.98%-99.94%)	72.73% (57.21%-85.04%)
Specificitate	43.24% (31.77%-55.28%)	97.30% (90.58%-99.67%)
Raportul de probabilitate pozitiv	1.72(1.40-2.11)	26.91 (6.78-106.85)
Raportul de probabilitate negativ	0.05 (0.01-0.37)	0.28 (0.17-0.45)
Valoare predictivă pozitivă	50.59% (45.50%-55.66%)	94.12% (80.12%-98.45%)
Valoare predictivă negativă	96.97% (81.92%-99.56%)	85.71% (78.71%-90.69%)
Prevalență	37.29%	

Abrevieri: CI=Interval de încredere

Tabel 7.9. Endoscopii de screening evitate în funcție de valoarea cut-off a elastografiei splinei la pacienții cu ciroză

	Cut-off (m/s)	Sensibilitate	Specificitate	Endoscopii de screening evitate	Rata de eroare
Elastografie splenică	2.90	97.73%	43.24%	30%	3%
Elastografie splenică	3.30	88.64%	86.5%	60%	7%

Cu ajutorul valorii cut-off de 2.90 m/s, se pot evita aproximativ 30% din endoscoopiile de screening, cu o rată de eroare de 3% (valoare predictiv negativă 97%) (Tabel 7.9). Pentru valoarea cut-off de 3.30 m/s se pot evita 60% din endoscoopiile de screening, însă cu o rată de eroare mult mai mare de aproximativ 7% (valoare predictiv negativă 93%).

Tabel 7.10. Endoscopii de screening evitate în funcție de valoarea cut-off a elastografiei splinei la pacienții cu ciroză virală

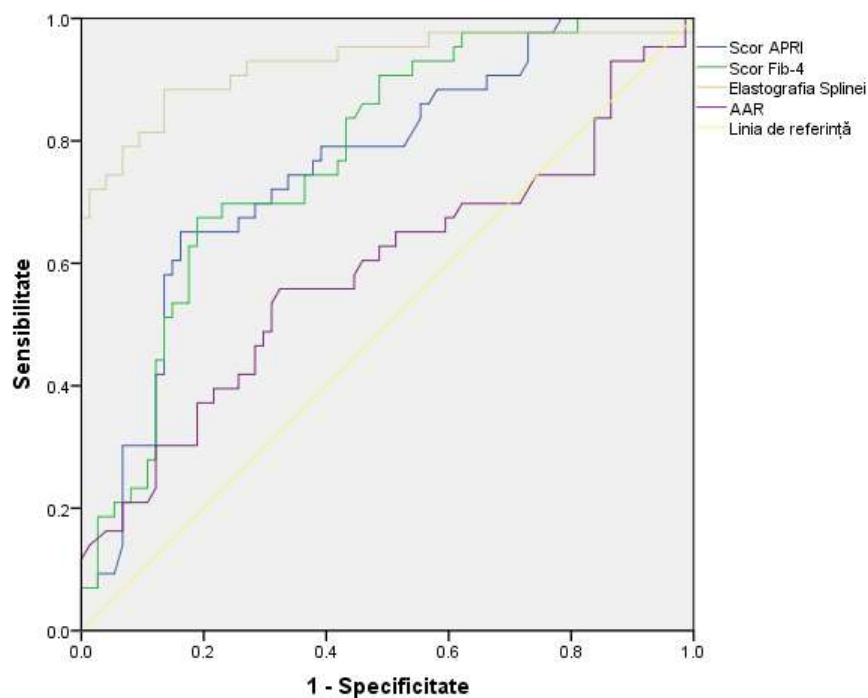
	Cut-off (m/s)	Sensibilitate	Specificitate	Endoscopii de screening evitate	Rata de eroare
Elastografie splenică	3.30	96%	88.5%	61%	2%

Dacă aplicăm cut-off-ul de 3.3 m/s a elastografiei splinei doar la pacienții cu ciroză virală (VHC și VHB), putem evita aproximativ 61% din endoscoopiile de screening cu o rată de eroare de 2% (Tabel 7.10).

Rolul scorurilor APRI, AAR, FIB-4 în prezicerea varicelor esofagiene mari (>5mm)

Elastografia splinei (AUROC 0.927) a fost superioară scorului APRI (AUROC 0.757), AAR (AUROC 0.587) și scorului FIB-4 (AUROC 0.775) în prezicerea varicelor esofagiene mari (>5mm). Figura 7.7. și Tabelul 7.11. prezintă performanța acestor metode în prezicerea varicelor esofagiene mari.

Figura 7.7 Curba ROC a elastografiei splenice, scorului APRI, AAR și scorului FIB-4 în prezicerea varicelor esofagiene mari (>5mm) la pacienții cu ciroză



Tabel 7.11. Analiza performanței elastografiei splenice, scorului APRI, AAR și FIB-4 în prezicerea varicelor esofagiene mari la pacienții cu ciroză

	AUROC	Interval de încredere 95%	
		Limita inferioară	Limita superioară
Scorul APRI	.757	.667	.848
Scorul FIB-4	.775	.691	.860
Elastografia Splinei	.927	.870	.984
AAR	.587	.474	.700

3.4.Acuratețea elastografiei splenice în funcție de etiologie

Elastografia splenică a fost cel mai bun parametru de predicție a hipertensiunii portale indiferent de etiologie, iar diferențele de performanță în funcție de etiologie sunt prezentate în Tabelele 7.24. și 7.25. Elastografia splenică la pacienții cu ciroză alcoolică a avut o performanță mai scăzută (AUROC 0.850) față de pacienții cu ciroză VHC (AUROC 0.897) și ciroză VHB (AUROC 0.899) în diagnosticul varicelor esofagiene, cu valori cut-off similare pentru cele trei etiologii (Tabel 7.24.). Elastografia splenică la pacienții cu ciroză alcoolică a avut de asemenea o capacitate mai scăzută în detecția varicelor esofagiene mari (AUROC 0.832) comparativ cu elastografia splenică la pacienții cu ciroză VHB (AUROC 0.943) și ciroză VHC (AUROC 0.965) (Tabel 7.25.). Valorile cut-off pentru diagnosticul varicelor esofagiene mari (>5mm) au variat în funcție de etiologie VHC (3.3 m/s), VHB (3.35m/s), alcoolică (3.18m/s).

Tabel 7.24. Acuratețea elastografiei splenice în prezicerea varicelor esofagiene

Etiologie	VHC	VHB	Alcool	Total Studiu
AUROC	0.897	0.899	0.850	0.866
Cut-off (m/s)	3.00	2.97	3.01	2.97
Sensibilitate	92.8%	83%	85%	87.5%
Specificitate	78.2%	86%	78%	71.05%

Tabel 7.25. Acuratețea elastografiei splenice în prezicerea varicelor esofagiene mari

Etiologie	VHC	VHB	Alcool	Total Studiu
AUROC	0.965	0.943	0.832	0.927
Cut-off (m/s)	3.30	3.35	3.18	3.30
Sensibilitate	96.6%	93.8%	81%	88.64%
Specificitate	90.5%	78%	70%	86.5%

3.5. Limite studiu

Studiul nostru are câteva limitări: nu am efectuat HVPG pentru a evalua relația dintre elastografia splinei și HVPG. Diagnosticul de hipertensiune portală clinic semnificativă s-a bazat pe evidențierea varicelor esofagiene la endoscopia digestivă superioară.

Alte limite, includ faptul că am folosit biopsia hepatică numai la un număr mic de pacienți, diagnosticul cirozei compensate s-a bazat pe rezultatele elastografice, imagistice, biologice și clinice. Numărul de pacienți a fost relativ mic, mai ales la pacienții cu ciroză VHB și alcoolică, care a dus la intervale de încredere mari. În același timp, nu am comparat elastografia ARFI (pSWE) cu alte metode elastografice precum ET-1D (Fibroscan) sau 2D-SWE. De asemenea, nu am putut compara rezultatele obținute în studiul nostru cu criteriile Baveno VI de excludere a pacienților cu hipertensiune portală clinic semnificativă.

4. Concluzii

Studiul prezent a relevat următoarele rezultate:

- Elastografia splinei cu unde acustice (ARFI) a fost cea mai bună metodă de diagnostic a varicelor esofagiene indiferent de grad și în special a varicelor esofagiene mari cu risc de sângerare crescut, fiind superioară elastografiei hepatice, parametrilor serologici și ecografici.
- Elastografia splenică cu unde acustice este o metodă bună de diagnostic a varicelor esofagiene (AUROC 0.866).
- Pentru diagnosticul varicelor esofagiene, valoarea cut-off de 2.97 m/s a elastografiei splenice poate fi folosită pentru diagnostic cu o sensibilitate crescută 87.5% și o specificitate de 71.05%.
- Performanța elastografiei splenice în prezicerea varicelor esofagiene a fost bună la pacienții cu ciroză indiferent de etiologie: VHC (AUROC 0.897), VHB (AUROC 0.899) și alcoolică (AUROC 0.850).
- Elastografia splenică este o metodă excelentă de diagnostic a varicelor esofagiene mari cu risc de sângerare (AUROC 0.927).
- În evaluarea varicelor esofagiene mari cu risc de sângerare, valoarea cut-off de 3.30 m/s a elastografiei splenice poate fi folosită pentru diagnostic cu sensibilitate de 88.64% și specificitate de 86.5%. Valoarea cut-off de 2.90 m/s a elastografiei splinei poate exclude prezența varicelor esofagiene mari cu o valoare predictiv negativă excelentă de 96.97%. Valoarea cut-off de 3.57 m/s poate confirma diagnosticul varicelor esofagiene mari cu o valoare predictivă pozitivă excelentă de 94.12%.
- Elastografia splenică este o metodă excelentă de excludere a varicelor esofagiene mari cu risc de sângerare. Cu ajutorul valorii cut-off de 2.90, se pot evita aproximativ 30% din endoscopiile de screening, cu risc de 3% de a rata varicele esofagiene mari cu risc de sângerare. Pentru valoarea cut-off este 3.30 m/s se pot evita 60% din endoscopiile de screening, însă cu o rată de eroare mai mare de 7%.
- Valoarea cut-off de 3.3 m/s a elastografiei splinei poate fi folosită la pacienții cu ciroză virală (VHC și VHB) pentru a evita aproximativ 61% din endoscopiile de screening cu un risc de 2% de a rata varicele esofagiene mari cu risc de sângerare.

- Performanța elastografiei splenice în prezicerea varicelor esofagiene mari cu risc de sângerare a fost excelentă la pacienți cu ciroză de etiologie virală VHC (AUROC 0.965), VHB (0.943), dar cu acuratețe mai scăzută la pacienții cu ciroză alcoolică (AUROC 0.832).
- Elastografia hepatică este o metodă modestă de prezicere a varicelor esofagiene (AUROC 0.713). Capacitatea elastografiei hepatice de a prezice varicele esofagiene a fost slabă la pacienții cu ciroză de etiologie virală VHC (AUROC 0.678), VHB (AUROC 0.664) și ușor mai crescută pentru pacienții cu ciroză alcoolică (AUROC 0.750).
- Elastografia hepatică este o metodă slabă de diagnostic a varicelor esofagiene mari cu risc de sângerare (AUROC 0.673). Capacitatea elastografiei hepatice de a detecta prezența varicelor esofagiene mari a fost slabă indiferent de etiologia bolii hepatice: ciroză VHC (AUROC 0.670), ciroză VHB (AUROC 0.668), ciroză alcoolică (AUROC 0.659).
- Scorurile APRI (AUROC 0.699), AAR (AUROC 0.538) și FIB-4 (AUROC 0.692) nu sunt metode bune de diagnostic a varicelor esofagiene. În contextul prezicerii varicelor esofagiene mari, scorurile APRI (0.757), AAR (AUROC 0.587) și FIB-4 (AUROC 0.775) au arătat acuratețe mai bună, dar au fost inferioare elastografiei splinei.
- Elastografia cu unde acustice (ARFI) este o metodă non-invazivă, bine tolerată de pacient, rapidă, ușor de efectuat, reproductibilă și fără reacții adverse. Aceasta poate fi atașată sistemelor ultrasonografice și permite selectarea cu precizie a zonei de examinare cu ajutorul imaginii ultrasonografice.
- Mai multe studii trebuie elaborate pentru a confirma viabilitatea elasticității splenice în prezicerea varicelor esofagiene, de asemenea este necesar constituirea unor cut-off-uri standard în funcție de etiologie și gradul varicelor esofagiene. Având în vedere faptul că există multiple tehnici elastografice (ET-1D, pSWE, 2D-SWE, ERM) este necesar alcătuirea unui protocol de examinare standard pentru fiecare tehnică.

Bibliografie selectivă

1. *The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.* The lancet Gastroenterology & hepatology. 2020;5(3):245-66.
2. Bolognesi M, Di Pascoli M, Sacerdoti D. *Clinical role of non-invasive assessment of portal hypertension.* World J Gastroenterol. 2017;23(1):1-10.
3. Ma X, Wang L, Wu H, Feng Y, Han X, Bu H, et al. *Spleen Stiffness Is Superior to Liver Stiffness for Predicting Esophageal Varices in Chronic Liver Disease: A Meta-Analysis.* PLoS One. 2016;11(11):e0165786-e.
4. de Franchis R. *Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension.* J Hepatol. 2015;63(3):743-52.
5. Marot A, Trepo E, Doerig C, Schoepfer A, Moreno C, Deltenre P. *Liver stiffness and platelet count for identifying patients with compensated liver disease at low risk of variceal bleeding.* Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2017;37(5):707-16.
6. Jangouk P, Turco L, De Oliveira A, Schepis F, Villa E, Garcia-Tsao G. *Validating, deconstructing and refining Baveno criteria for ruling out high-risk varices in patients with compensated cirrhosis.* Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2017;37(8):1177-83.
7. Stafylidou M, Paschos P, Katsoula A, Malandris K, Ioakim K, Bekiari E, et al. *Performance of Baveno VI and Expanded Baveno VI Criteria for Excluding High-Risk Varices in Patients With Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis.* Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2019;17(9):1744-55.e11.
8. Mejias M, Garcia-Pras E, Gallego J, Mendez R, Bosch J, Fernandez M. *Relevance of the mTOR signaling pathway in the pathophysiology of splenomegaly in rats with chronic portal hypertension.* J Hepatol. 2010;52(4):529-39.
9. Song J, Huang J, Huang H, Liu S, Luo Y. *Performance of spleen stiffness measurement in prediction of clinical significant portal hypertension: A meta-analysis.* Clinics and research in hepatology and gastroenterology. 2018;42(3):216-26.

10. Colecchia A, Montrone L, Scaioli E, Bacchi-Reggiani ML, Colli A, Casazza G, et al. *Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis*. Gastroenterology. 2012;143(3):646-54.
11. Zykus R, Jonaitis L, Petrenkienė V, Pranculis A, Kupčinskas L. *Liver and spleen transient elastography predicts portal hypertension in patients with chronic liver disease: a prospective cohort study*. BMC Gastroenterol. 2015;15:183-.
12. Salzl P, Reiberger T, Ferlitsch M, Payer BA, Schwengerer B, Trauner M, et al. *Evaluation of portal hypertension and varices by acoustic radiation force impulse imaging of the liver compared to transient elastography and AST to platelet ratio index*. Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980). 2014;35(6):528-33.
13. Attia D, Schoenemeier B, Rodt T, Negm AA, Lenzen H, Lankisch TO, et al. *Evaluation of Liver and Spleen Stiffness with Acoustic Radiation Force Impulse Quantification Elastography for Diagnosing Clinically Significant Portal Hypertension*. Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980). 2015;36(6):603-10.
14. Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, Trahey G. *Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility*. Ultrasound in medicine & biology. 2002;28(2):227-35.
15. de Franchis R, Primignani M. *Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis*. Clinics in liver disease. 2001;5(3):645-63.
16. Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, Tomokuni J, Sahara A, Takabatake H, et al. *Portal Hypertension in Patients with Liver Cirrhosis: Diagnostic Accuracy of Spleen Stiffness*. Radiology. 2016;279(2):609-19.
17. Hu X, Huang X, Hou J, Ding L, Su C, Meng F. *Diagnostic accuracy of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and esophageal varices in chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis*. European Radiology. 2020.
18. Ma X, Wang L, Wu H, Feng Y, Han X, Bu H, et al. *Spleen Stiffness Is Superior to Liver Stiffness for Predicting Esophageal Varices in Chronic Liver Disease: A Meta-Analysis*. PLoS one. 2016;11(11):e0165786.

19. Kim TY, Kim TY, Kim Y, Lim S, Jeong WK, Sohn JH. *Diagnostic Performance of Shear Wave Elastography for Predicting Esophageal Varices in Patients With Compensated Liver Cirrhosis*. Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 2016;35(7):1373-81.
20. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, et al. *Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data*. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2015;13(3):440-51.e6.
21. Su LN, Guo SL, Li BX, Yang P. *Diagnostic value of magnetic resonance elastography for detecting and staging of hepatic fibrosis: a meta-analysis*. Clinical radiology. 2014;69(12):e545-52.
22. Garteiser P, Doblas S, Van Beers BE. *Magnetic resonance elastography of liver and spleen: Methods and applications*. NMR in Biomedicine. 2018;31(10):e3891.
23. Guo Y, Parthasarathy S, Goyal P, McCarthy RJ, Larson AC, Miller FH. *Magnetic resonance elastography and acoustic radiation force impulse for staging hepatic fibrosis: a meta-analysis*. Abdominal imaging. 2015;40(4):818-34.
24. Yin M, Kolipaka A, Woodrum DA, Glaser KJ, Romano AJ, Manduca A, et al. *Hepatic and splenic stiffness augmentation assessed with MR elastography in an in vivo porcine portal hypertension model*. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 2013;38(4):809-15.
25. Fierbinteanu-Braticevici C, Tribus L, Peagu R, Petrisor A, Baicus C, Cretoiu D, et al. *Spleen Stiffness as Predictor of Esophageal Varices in Cirrhosis of Different Etiologies*. Sci Rep. 2019;9(1):16190-
26. Peagu R, Sararu R, Necula A, Moldoveanu A, Petrisor A, Fierbinteanu-Braticevici C. *The role of spleen stiffness using ARFI in predicting esophageal varices in patients with Hepatitis B and C virus-related cirrhosis*. Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne. 2019.
27. Vermehren J, Polta A, Zimmermann O, Herrmann E, Poynard T, Hofmann WP, et al. *Comparison of acoustic radiation force impulse imaging with transient elastography for the detection of complications in patients with cirrhosis*. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2012;32(5):852-8.

28. Kim HY, Jin EH, Kim W, Lee JY, Woo H, Oh S, et al. *The Role of Spleen Stiffness in Determining the Severity and Bleeding Risk of Esophageal Varices in Cirrhotic Patients.* Medicine. 2015;94(24):e1031.
29. Morishita N, Hiramatsu N, Oze T, Harada N, Yamada R, Miyazaki M, et al. *Liver stiffness measurement by acoustic radiation force impulse is useful in predicting the presence of esophageal varices or high-risk esophageal varices among patients with HCV-related cirrhosis.* Journal of gastroenterology. 2014;49(7):1175-82.
30. Rizzo L, Attanasio M, Pinzone MR, Berretta M, Malaguarnera M, Morra A, et al. *A New Sampling Method for Spleen Stiffness Measurement Based on Quantitative Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for Noninvasive Assessment of Esophageal Varices in Newly Diagnosed HCV-Related Cirrhosis.* BioMed Research International. 2014;2014:365982.
31. Ye X-P, Ran H-T, Cheng J, Zhu Y-F, Zhang D-Z, Zhang P, et al. *Liver and Spleen Stiffness Measured by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis and Esophageal Varices in Patients With Chronic Hepatitis B.* Journal of Ultrasound in Medicine. 2012;31(8):1245-53.
32. Kim HY, Jin EH, Kim W, Lee JY, Woo H, Oh S, et al. *The Role of Spleen Stiffness in Determining the Severity and Bleeding Risk of Esophageal Varices in Cirrhotic Patients.* Medicine. 2015;94(24).
33. Park Y, Kim SU, Park SY, Kim BK, Park JY, Kim DY, et al. *A Novel Model to Predict Esophageal Varices in Patients with Compensated Cirrhosis Using Acoustic Radiation Force Impulse Elastography.* PLoS One. 2015;10(3):e0121009.
34. Bercoff J, Tanter M, Fink M. *Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping.* IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control. 2004;51(4):396-409.
35. Stefanescu H, Marasco G, Calès P, Fraquelli M, Rosselli M, Ganne-Carriè N, et al. *A novel spleen-dedicated stiffness measurement by FibroScan® improves the screening of high-risk oesophageal varices.* Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2020;40(1):175-85.
36. Calvaruso V, Bronte F, Conte E, Simone F, Craxi A, Di Marco V. *Modified spleen stiffness measurement by transient elastography is associated with presence of large oesophageal varices in patients with compensated hepatitis C virus cirrhosis.* J Viral Hepat. 2013;20(12):867-74.

Lista cu lucrările științifice publicate

Articole publicate în reviste de specialitate

Articole originale

1. Fierbinteanu-Braticevici C, Tribus L, **Peagu R**, et al. *Spleen Stiffness as Predictor of Esophageal Varices in Cirrhosis of Different Etiologies*. Sci Rep. 2019;9(1):16190. Published 2019 Nov 7. doi:10.1038/s41598-019-52407-y

Factor de impact 4.011

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6838194/>

2. **Peagu R**, Săraru R, Necula A, Moldoveanu A, Petrișor A, Fierbințeanu-Braticevici C. *The role of spleen stiffness using ARFI in predicting esophageal varices in patients with Hepatitis B and C virus-related cirrhosis*. Rom J Intern Med. 2019;57(4):334-340. doi:10.2478/rjim-2019-0017

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31301679/>

3. **Peagu AR**, Necula A, Moldoveanu A, Diaconu S, Petrisor A, Fierbinteanu-Braticevici C, *Rolul elastografiei splenice cu unde acustice in prezicerea varicelor esofagiene, la pacienții cu ciroză*. Internal Medicine / Medicina Interna . 2016, Vol. 13 Issue 6, p23-28

<http://www.medicina-interna.ro/articol.php?articol=987&lang=ro>

Articole de tip review

4. Petrisor A, **Peagu R**, Badiu D C , Stanescu A M A , Moldoveanu A C, et al. *Can Non-Invasive Methods Be Clinically Useful for Diagnosis and Severity of Portal Hypertension?*, Hepat Mon. 2020 ; 20(5):e99974. doi: 10.5812/hepatmon.99974.

Factor de impact 1.578

<https://sites.kowsarpub.com/hepatmon/articles/99974.html>

**Lucrări prezentate la manifestări științifice organizate de asociații profesionale
naționale și internaționale**

1. **Razvan Peagu**, Sararu Roxana, Carmen Fierbinteanu. *The Role Of Spleen Stiffness In Predicting Esophageal Varices In Patients With Virus-Related Cirrhosis* The 18th European Congress of Internal Medicine, held in Lisbon Congress Centre, from 29th to 31st August, 2019.
2. **Adrian-Răzvan Peagu**, Ana Necula, Alexandru Moldoveanu, Roxana Săraru, Ana Petrișor, Gabriela Oprea, Eliza Sârbu, Carmen Fierbințeanu, *Noninvasive Methods of Diagnosing Esophageal Varices in Patients with Compensated Cirrhosis* . Al XXXVII-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, București 2017
3. **R. Peagu**, Ana Necula, Al. Moldoveanu, Andreea Marin, Laura Tribus, Carmen Fierbințeanu-Braticevici. *Diagnosticul ne-invaziv al varicelor esofagiene din ciroză*. Al XVII-lea Congres Național de Medicină Internă, Călimănești-Căciulata 2017
4. **R. Peagu**, Roxana Săraru, Ana Călin-Necula, Alexandru Moldoveanu, Carmen Fierbințeanu-Braticevici. *Corelația dintre trombocitopenie și fibroza splenică* Al XVIII-lea Congres National de Medicină Internă, Călimănești-Căciulata 2018