

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALA
MEDICINĂ GENERALĂ
GASTROENTEROLOGIE**

**ROLUL ECOGRAFIEI ABDOMINALE STANDARD ȘI AL ELASTOGRAFIEI
CU UNDE ACUSTICE (ARFI) ÎN DIAGNOSTICUL ȘI MONITORIZAREA
BOLILOR INFLAMATORII INTESTINALE**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CARMEN FIERBINȚEANU – BRATICEVICI

Student doctorand:

MARIN ANDREEA MARIA

Cuprins

Introducere	5
I. Partea generală	11
1. Definiție și Epidemiologie	11
2. Istoria naturală	15
3. Diagnostic și monitorizare	18
4. Ecografia intestinală	20
4.1. Diagnosticul bolii Crohn	27
4.2. Detectia localizării, extinderii și severității bolii Crohn	28
4.3. Evaluarea complicațiilor bolii Crohn	29
4.4. Monitorizarea activității bolii Crohn	34
4.5. Evoluția recurențelor postoperatorii în boala Crohn	35
4.6. Ecografia abdominală în colita ulcerativă	36
4.7. Fezabilitatea utilizării ecografiei abdominale pentru diagnosticul și monitorizarea bolilor inflamatorii intestinale	39
5. Elastografia	42
5.1. Elastografia strain	44
5.2. Elastografia shear wave	47
6. Concluzii	51
II. Partea specială	52
1. Introducere	52
2. Materiale și metode	59
2.1. Scopul studiului	59
2.2. Obiectivele studiului	59
2.3. Designul studiului	59
2.4. Criterii de includere	60
2.5. Criterii de excludere	60
2.6. Protocol de evaluare a pacienților	61
2.6.1. Examenul clinic	61
2.6.2. Examenul paraclinic	62
2.6.3. Evaluarea severității bolilor inflamatorii intestinale	63

2.6.4. Tratamentul de inducție și menținere a remisiunii	64
2.7. Protocolul de evaluare al parametrilor ultrasonografici și elastografici pentru monitorizarea pacienților cu boli inflamatorii intestinale.....	65
2.8. Analiza statistică.....	67
3. Rezultate	68
3.1. Date generale	68
3.2. Diferența dintre valorile parametrilor ultrasonografici la subiecții sănătoși, pacienții aflați în remisiune și cei cu boală inflamatorie intestinală activă	72
3.3. Corelațiile parametrilor ecografici cu scorurile de severitate ale bolilor inflamatorii intestinale și cu markerii inflamatori biologici	78
3.4. Performanța parametrilor ultrasonografici pentru aprecierea formei de severitate a bolilor inflamatorii intestinale	82
3.5. Scorul Composite – scor non-invaziv ultrasonografic pentru evaluarea severității bolilor inflamatorii intestinale.....	84
4. Discuții	95
5. Contribuții personale.....	104
6. Elemente de originalitate și perspective.....	106
7. Concluzii	108
Bibliografie	

I.Introducere

1. Bolile inflamatorii intestinale – definiție

Bolile inflamatorii intestinale, boala Crohn și colita ulcerativă, sunt afecțiuni inflamatorii cronice imuno-mediate ale tractului gastrointestinal, caracterizate de o evoluție ondulantă, cu perioade de activitate care alternează cu perioadele de remisiune. Boala Crohn se caracterizează prin inflamație cronică persistentă sau recurentă, difuză sau ocazional granulomatoasă, care poate afecta orice segment al tractului gastrointestinal, cea mai frecventă localizare fiind la nivelul ileonului terminal. Inflamația are distribuție segmentară, alternând cu zone de mucoasă sănătoasă (aspectul tipic de “piatră de pavaj”), asimetrică și transmurală. În evoluție, se poate complica cu stenoze, abcese sau fistule intestinale sau perianale. Histologic se caracterizează prin distribuție discontinuă, focală, transmurală a inflamației cronice, granulom de tip sarcoid, criptită și abcese criptice. În colita ulcerativă, inflamația interesează rectul și se extinde până la nivelul valvei ileo-cecale fără a o depăși, localizarea fiind, astfel strict colonică. Leziunile sunt continui, fără a fi separate de mucoasă normală, iar procesul inflamator este limitat la mucoasă și submucoasă. Histologic se caracterizează prin abcese criptice și infiltrat inflamator la nivelul laminei propria.

Etiopatogenia acestora este incomplet cunoscută, substratul patogenic imun interacționând cu microbiomul și factorii de mediu la persoane cu predispoziție genetică. În general, afectează persoane tinere din zone industrializate, dar în ultimii ani incidența este în creștere și în afara acestor regiuni, mai exact în țările în curs de dezvoltare [1].

2. Istoria naturală

În ceea ce privește istoria naturală a bolilor inflamatorii intestinale, aproximativ 50% din pacienți prezintă o evoluție favorabilă, cu o prevalență redusă a recăderilor, spitalizărilor și complicațiilor [2, 3]. Cu toate acestea, există pacienți cu o evoluție mai severă, cu o rată crescută de spitalizare din cauza acutizărilor frecvente și complicațiilor ce necesită intervenții chirurgicale. În cazul colitei ulcerative, cele mai importante complicații sunt megacolonul toxic, hemoragia digestivă inferioară și perforația colonică, în timp ce în cazul bolii Crohn, stenozele

intestinale, fistulele interne sau perianale și abcesele sunt destul de frecvente, fiind raportate la o treime din subiecți [4].

3. Diagnosticul, monitorizarea și managementul bolilor inflamatorii intestinale

Diagnosticul bolilor inflamatorii intestinale constă în coroborarea datelor clinice, biologice, endoscopice, histologice și nu în ultimul rând imagistice. Prin urmare, diagnosticul acestor pacienți necesită echipe medicale multidisciplinare și resurse complexe. La momentul actual, în contextul evoluției opțiunilor terapeutice, obiectivele tratamentului s-au modificat. În timp ce în urmă cu câțiva ani scopul tratamentului era ameliorarea simptomatologiei, în momentul de față obiectivul este obținerea remisiunii profunde caracterizate de remisiune clinică și endoscopică sub forma vindecării mucosale în absența corticoterapiei [5, 6]. Astfel, tratamentul ar trebui să modifice istoria naturală a bolii, să prevină complicațiile și afectarea ireversibilă a țesuturilor, să determine vindecarea mucosală și menținerea ei un timp cât mai îndelungat, acesta din urmă fiind cel mai bun rezultat care se poate obține și obiectivul principal al oricărei strategii terapeutice.

Deși colonoscopia cu biopsie și examen histopatologic este gold-standardul de diagnostic și monitorizare cu documentarea vindecării mucosale, aceasta este o investigație invazivă, cu repetabilitate scăzută, costisitoare și mai dificil acceptată de pacienți din cauza pregătirii anterioare și a invazivității. Alte limite ale examinării endoscopice sunt reprezentate de inabilitatea de a evalua profunzimea inflamației la nivelul peretelui colonic și intestinul subțire, împreună cu complicațiile ce pot apărea la acest nivel.

Majoritatea pacienților cu boli inflamatorii intestinale sunt tineri și necesită evaluări frecvente; prin urmare, este necesară o metodă de investigație non-invazivă, ușor tolerată și sigură. La momentul actual, nu există o investigație imagistică de elecție pentru managementul bolilor inflamatorii intestinale, dar tomografia computerizată, imagistica prin rezonanță magnetică și ecografia intestinală pot furniza informații de încredere legate de afectarea intestinului și manifestările extraintestinale. Ecografia intestinală, deși mai puțin utilizată în acest moment pentru evaluarea intestinului, este o metodă care și-a dovedit utilitatea recent pentru diagnosticul și monitorizarea bolilor inflamatorii intestinale și are avantajul de a fi larg disponibilă, neinvazivă, ușor acceptată de pacienți și ieftină.

Bolile inflamatorii intestinale sunt incluse în topul 5 al celor mai costisitoare boli gastrointestinale în ciuda prevalenței scăzute [7]. Costurile medicale directe includ spitalizările, serviciile medicale complexe în echipe multidisciplinare, procedurile diagnostice, medicația, necesitatea intervenției chirurgicale la unii subiecți și monitorizările frecvente, iar costurile indirecte sunt reprezentate de golul economic generat de absența productivității, absenteism și timpul crescut de concediu medical.

În momentul de față, strategiile pentru reducerea costurilor bolilor inflamatorii intestinale trebuie să se concentreze pe asigurarea accesului la un tratament eficient și orientat pentru toți pacienții, prevenirea complicațiilor și a comorbidităților, optimizarea individuală a managementului terapeutic cu scopul obținerii remisiunii pe termen lung și îmbunătățirea aderenței la tratament și a complianței [8]. În acest sens, este esențială o monitorizare frecventă, o comunicare optimă medic-pacient și aderență bună la tratament. Aceste aspecte pot fi îmbunătățite prin înlocuirea când și în măsura în care este posibil a investigațiilor invazive precum colonoscopia cu tehnici non-invazive, ușor acceptate de pacienți, sigure și cost eficiente, precum ecografia și elastografia intestinală.

4. Ecografia intestinală

Ecografia intestinală are avantajul de a fi non iradiantă, non-invazivă, bine tolerată, ieftină și cu repetabilitate foarte bună. Prin intermediul ecografiei intestinale poate fi evaluată grosimea și arhitectura peretelui intestinal, vascularizația de la acest nivel, motilitatea segmentelor, afectarea țesuturilor înconjurătoare și prezența adenopatiilor. Aproape toate segmentele colonului și intestinului subțire pot fi evaluate, cel mai greu vizualizabile ecografic fiind jejunul și rectul din cauza structurilor învecinate [8].

Cel mai important parametru pentru evaluarea ecografică a activității bolilor inflamatorii intestinale este grosimea peretelui intestinal, care este crescută în cazul inflamației. Studiile existente până în acest moment au dovedit o corelație pozitivă între diametrul peretelui intestinal și aspectul colonoscopic, precum și scorurile clinice de tipul Harvey Bradshaw Index (HBI) și Crohn's Disease Activity Index (CDAI), atât pentru diagnosticul, cât și pentru monitorizarea bolii Crohn [9, 10]. Cu toate că grosimea peretelui intestinal este cel mai utilizat parametru

pentru evaluarea inflamației intestinale, nu există încă valori cut-off și măsurători standardizate, fapt ce explică variabilitatea crescută inter observatori.

Un alt parametru ultrasonografic este reprezentat de arhitectura peretelui intestinal, care, de obicei, este conservată în cazul colitei ulcerative, cele 5 straturi fiind bine vizibile și diferențiate [11]. Pe de altă parte, în cazul bolii Crohn, stratificarea peretelui intestinal este dezorganizată ca urmare a inflamației active [12]. De asemenea, evaluarea structurilor învecinate este foarte importantă deoarece proliferarea țesutului adipos mezenteric din apropierea segmentului intestinal afectat este un semn de boală Crohn activă [12]. De obicei, toate aceste semne descrise mai sus dispar sau se ameliorează pe perioada remisiunii [13, 14].

Accentuarea vascularizației intramurale este un alt semn ecografic sugestiv pentru boala inflamatorie intestinală activă și poate fi evaluată prin ecografie intestinală Doppler și cuantificată prin scorul Limberg [15]. Uneori, cuantificarea gradului de inflamație în funcție de vascularizația parietală poate fi dificilă din cauza factorilor externi ce o pot influența, unul dintre aceștia fiind ingestia alimentelor.

5. Elastografia

Actualmente, există un interes crescut în ceea ce privește utilizarea elastografiei intestinale pentru diagnosticul și monitorizarea bolilor inflamatorii intestinale. Ultimele studii au avut rezultate promițătoare referitoare la abilitatea acestei investigații de a diferenția între țesutul inflamator și cel fibrotic, între recădere (inflamație) și remisiune (perete intestinal normal) și de a evidenția complicații precum stenozele fibroase ce pot apărea în boala Crohn [16, 17]. Cu toate acestea, nu există un consens în ceea ce privește măsurătorile elastografice, nefiind disponibile valori cut-off, iar rolul elastografiei în managementul bolilor inflamatorii intestinale nu este încă elucidat, fiind necesare mai multe date în acest sens. Spre deosebire de organele parenchimatose care pot fi foarte bine evaluate prin tehnici elastografice, intestinul prezintă motilitate intrinsecă ce nu poate fi abolită în timpul efectuării ecografiei sau elastografiei intestinale, făcând ca aceste investigații să fie mai dificil de realizat în această situație [18]. Cu toate acestea, în cazul bolilor inflamatorii intestinale, motilitatea intestinală este mai diminuată, iar existența unor software-uri speciale pentru atenuarea peristaltismului poate fi utilă. De

asemenea, investigațiile elastografice au avantajul de a fi noninvasive, ușor acceptate de pacienți, ușor reproductibile și cost eficiente.

Cele mai utilizate tehnici elastografice pentru evaluarea pacienților cu boli inflamatorii intestinale sunt elastografia strain și elastografia shear wave. Elastografia shear wave măsoară viteza de forfecare indusa de o forță acustică denumita acoustic radiation force impulse (ARFI), elasticitatea țesutului fiind cuantificată prin estimarea vitezei de forfecare în metri pe secundă. Avantajul elastografiei shear wave este faptul că măsurătorile sunt obiective și nu depind de structurile învecinate, spre deosebire de măsurătorile elastografiei strain. Datele disponibile până acum legate de importanța elastografiei shear wave în managementul pacienților cu boli inflamatorii intestinale sunt puține, dar cea mai recentă metaanaliză în acest sens a arătat că această investigație poate juca un rol important în diagnosticul stenozelor intestinale fibroase la subiecții cu boala Crohn și poate avea un impact uriaș asupra deciziilor terapeutice în cazul acestor pacienți [19].

II. Obiective

Scopul acestui studiu a fost de a evalua semnificația clinică a ecografiei intestinale și elastografiei shear wave în monitorizarea pacienților cu boli inflamatorii intestinale și de a identifica o metodă neinvazivă ideală pentru diagnosticul acutizării bolilor inflamatorii intestinale, metodă capabilă să înlocuiască cât mai multe endoscopii digestive inferioare în cadrul monitorizării acestor pacienți. Cu acest scop s-a încercat dezvoltarea un scor ultrasonografic non invaziv pentru predicția activității bolii la pacienții cu boală Crohn și colită ulcerativă.

Obiectivele au fost reprezentate de:

- identificarea modificărilor ecografice de la nivelul peretelui intestinal (grosimea peretelui intestinal, prezența inflamației, alterarea arhitecturii peretelui și vascularizația de la acest nivel) care apar la pacienții cu boli inflamatorii intestinale comparativ cu lotul de control format din pacienți sănătoși
- identificarea modificărilor elastografice de la nivelul peretelui intestinal (rigiditatea peretelui intestinal) care apar la pacienții cu boli inflamatorii intestinale comparativ cu lotul de control

stabilirea capacității acestor parametrii singulari sau asociați cu alți parametrii de a fi încorporați într-un scor de severitate care să poată diferenția forma activă de remisiune în cazul pacienților cu boli inflamatorii intestinale

III. Metodologia de cercetare

72 de pacienți cu boli inflamatorii intestinale dovedite histopatologic (31 de pacienți cu boala Crohn și 41 de pacienți cu colită ulcerativă) au fost înrolați inițial în acest studiu. Dintre aceștia, 7 pacienți cu boală Crohn cu afectarea a intestinului subțire au fost excluși, rămânând în studiu doar pacienți cu boală Crohn cu afectare exclusiv colonică. 6 pacienți cu colită ulcerativă – proctită au fost excluși, de asemenea, din cauza dificultății explorării ecografice a rectului. În final, am evaluat 59 de subiecți cu boală inflamatorie intestinală dovedită histopatologic (24 cu boala Crohn colonică și 35 cu colită ulcerativă), care au efectuat ecografie intestinală și elastografie shear wave în perioada ianuarie 2017- februarie 2020. Toți pacienții incluși în studiu au fost evaluați conform protocolului general al studiului ce a constat în anamneza, examen clinic, probe biologice și investigații paraclinice (imagistice, endoscopice).

Activitatea bolii a fost evaluată prin HBI la pacienții cu boala Crohn și scorul Mayo la cei cu colită ulcerativă. HBI a fost obținut din următoarele criterii:

- **starea generală a pacientului** (0= foarte bună; 1= ușor afectată; 2= mediocră; 3= gravă; 4= foarte gravă);
- **durerea abdominală** (0= absentă; 1= ușoară; 2= moderată, 3=severă);
- **numărul de scaune semilegate sau apoase** (0=0-1 scaune; 1=2-3 scaune; 2=4-5 scaune; 3=6-7 scaune; 4=8-9 scaune; 5=10+scaune);
- **palparea unor formațiuni abdominale** (0=niciuna; 1= posibilă formțiune; 2= formațiune palpabilă; 3= formațiune palpabilă dureroasă);
- **complicații** (un punct fiecare).

Un scor de 1-4 puncte a fost considerat definitiv pentru remisiune, 5-7 puncte pentru activitate ușoară, 8-16 puncte pentru activitate moderată și > 16 puncte pentru formă severă. În cadrul studiului, HBI<3 puncte a fost considerat definitiv pentru remisiune și ≥ 3 puncte pentru recădere.

Scorul Mayo a fost calculat prin însumarea următoarelor criterii:

- **frecvența scaunelor** (0= normal; 1= cu 1-2 scaune/zi mai mult decât normal; 2= cu 3-4 scaune/zi mai mult decât normal; 3= cu 5 sau mai multe scaune/zi mai mult decât normal);

- **prezența rectoragiilor** (0= fără rectoragii; 1= sânge în mai puțin de jumătate din numărul scaunelor; 2= sânge în jumătate din numărul scaunelor sau mai mult; 3= hematochezie);

- **aspectul colonoscopic al mucosei colonului** (0= normal/remisiune; 1= formă ușoară (eritem, desen vascular șters, friabilitate ușoară); 2= formă moderată (eritem marcat, absența desenului vascular, friabilitate, eroziuni); 3= formă severă (ulcerații, sângerare spontană));

- **aprecierea clinică a medicului curant** (0= normal, 1= formă ușoară, 2= formă moderată, 3= formă severă).

Un scor de 0-2 puncte a fost considerat definitiv pentru remisiune, 3-5 puncte pentru formă ușoară, 6-10 puncte – formă medie și > 10 puncte – formă severă. În protocolul studiului, Mayo ≤ 2 puncte a fost considerat definitiv pentru remisiune, iar Mayo > 2 puncte pentru recădere.

Toți subiecții au efectuat ecografie intestinală și Doppler la nivelul colonului după 15 min de repaus și la cel puțin 6 ore postprandial. Procedura a fost efectuată de un medic gastroenterolog, cu mai mult de 5 ani experiență în domeniul ecografiei și elastografiei intestinale cu un transductor de 3-10 Mhz. Evaluarea peretelui intestinal a fost realizată cu transductorul convex, iar pentru detalii suplimentare a fost folosit și transductorul linear. A fost examinată întreaga lungime a colonului iar la nivelul celui mai afectat segment a fost măsurată grosimea peretelui intestinal. De asemenea, a fost evaluată ecografic extensia bolii. O abordare sistematică a colonului a fost obținută începând de la nivelul fosei iliace drepte în sensul acelor de ceasornic către fosa iliaca stângă pentru a identifica porțiuni de perete colonic îngroșat. Au fost evaluate stratificarea și ecogenitatea peretelui intestinal pe toate lungimea examinată.

Vascularizația intramurală a fost evaluată prin ecografie Doppler și cuantificată prin scorul Limberg: **grad 0** = fără îngroșare a peretelui intestinal, fără vascularizație (fără semnal Doppler); **grad 1**= îngroșarea peretelui intestinal, perete intestinal hipocogen, fără vascularizație (fără semnal Doppler); **grad 2**= îngroșarea peretelui intestinal cu porțiuni scurte de vascularizație sub formă de puncte; **grad 3**= îngroșarea peretelui intestinal cu porțiuni lungi de vascularizație; **grad 4**= îngroșarea peretelui intestinal cu porțiuni mai lungi de vascularizație ce ajung până la nivelul mezenterului) [170]. Toate măsurătorile au fost realizate în secțiune longitudinală pe perioada unei pauze respiratorii.

Întinderea bolii a fost stabilită în funcție de segmentelor intestinale cu perete îngroșat, cu pierderea stratificării și ecogenității normale a peretelui intestinal și cu vascularizație modificată.

Pentru stabilirea rigidității peretelui intestinal, a fost ales segmentul cel mai afectat și a fost folosit transductorul convex. Au fost efectuate cel puțin 10 măsurători la nivelul celui mai afectat segment colonic, denumit regiune de interes (region of interest (ROI)) de către același ecografist cu un transductor 4C1, după ecografia intestinală și Doppler, valoarea finală reprezentând media celor 10 masuratori. ROI a fost poziționată la nivelul segmentului cu grosime maximă și cu pierderea stratificării normale a peretelui, de obicei la ora 3 sau 9, încorporând cât mai mult perete intestinal, fără țesuturi înconjurătoare sau lumen. Rezultatele au fost exprimate în metri pe secundă.

Pentru validarea rezultatelor, am inclus în studiu un lot martor format din 20 de pacienți cu caracteristici similare cu ale lotului se studiu (vârstă, sex, status socio-economic), fără afecțiuni gastrointestinale sau alte boli cu potențial de a modifica grosimea și caracteristicile peretelui intestinal.

Analiza statistică

Caracteristicile demografice ale pacienților și valorile parametrilor ultrasonografici au fost exprimate ca medie \pm deviație standard, respectiv mediană și interval. În situația în care deviația standard a fost mai mare decât jumătate din valoarea mediei, datele au fost raportate ca mediană și interval pentru o mai bună evaluare a datelor distribuite necorespunzător. Pentru a evalua corelațiile între variabilele liniare a fost utilizat coeficientul de corelație Pearson (r), iar pentru a compara mediile grupurilor (recădere vs remisiune) a fost efectuat testul student t-test. Testarea diferenței pentru mai mult de două medii s-a realizat cu ajutorul analizei Anova unifactorială. Pentru validarea rezultatelor, s-a folosit un lot martor care a fost format din 20 de pacienți cu caracteristici similare cu ale lotului se studiu (vârstă, sex, status socio-economic), fără afecțiuni gastrointestinale sau alte boli cu potențial de a modifica grosimea și caracteristicile peretelui intestinal. Parametrii ultrasonografici care s-au dovedit a fi eficienți în evaluarea activității bolii (cu corelații pozitive cu scoruri de severitate care includ aspectul colonoscopic – gold standardul de evaluare – precum scorul Mayo pentru colita ulcerativă și HBI pentru boala Crohn) au fost încorporați într-un scor ecografic (Scorul Composite). Acest scor a fost testat

pentru predicția activității bolii prin utilizarea ariei de sub curba ROC (AUROC - area under the receiver operating characteristic curve) cu interval de confidență 95% (95% CI). Au fost calculate sensibilitatea și specificitatea. O valoare $p < 0.05$ a fost sugestivă pentru o corelație sau o diferență semnificativă statistic.

Datele au fost colectate în Microsoft Office Excel 2019. Pentru a calcula valorile cut-off, AUROC a fost calculată prin utilizarea tabelor pivot (Microsoft Office Excel). Analiza statistică a fost efectuată în EpiInfo, versiunea 7.2.4.2020.

IV. Rezultate și discuții

Lotul de pacienți cu boli inflamatorii intestinale inclus în acest studiu a avut o vârstă medie de 47.3 ± 17.43 (49.13 ± 17.58 cei cu boala Crohn și 46.20 ± 17.48 cei cu colită ulcerativă), cu o medie a vârstei de debut de 45.5 ± 16.69 (46.79 ± 16.55 cei cu boala Crohn și 44.62 ± 16.97 cei cu colită ulcerativă). 65,5 % dintre subiecții incluși în studiu se aflau în decada 3 și 4 de viață la momentul diagnosticului. Aceste aspecte sugerează faptul că majoritatea pacienților au vârste tinere și medii, vârste de angajare. 78% dintre aceștia provin din mediul urban. Aceste date accentuează impactul socio-economic negativ al bolilor inflamatorii intestinale.

Dintre toți parametrii ecografici studiați, grosimea peretelui intestinal a avut cele mai multe rezultate. Datele disponibile la acest moment în ceea ce privește rolul grosimii intestinale în aprecierea activității bolilor inflamatorii intestinale sunt destul de variabile. S-a demonstrat că o grosime a peretelui intestinal crescută s-a corelat cu activitatea bolii evaluată prin scoruri clinice și endoscopice și prin markeri inflamatori biologici, precum proteina C reactivă și calprotectina fecală în cazul bolii Crohn [9, 20]. Cu toate acestea, nu au fost găsite mereu corelații strânse între grosimea peretelui intestinal și markerii inflamatori. Unele studii au evidențiat doar corelații slabe între grosimea peretelui intestinal și proteina C reactivă sau calprotectina fecală în cazul bolii Crohn și nicio corelație în cazul colitei ulcerative [21, 22].

Studii recente au demonstrat, însă, că o grosime semnificativ crescută a peretelui intestinal (≥ 7 mm) poate fi un bun predictor pentru riscul de intervenție chirurgicală al bolii Crohn [10, 23]. De asemenea, grosimea peretelui intestinal s-a dovedit a fi un indicator sigur pentru recurența severă postoperatorie a bolii Crohn, având o corelație semnificativă cu scorul Rutgeerts ($r=0.67$, $p=0.0001$) [24]. Comparativ cu boala Crohn, importanța ecografiei intestinale și a grosimii peretelui intestinal în colita ulcerativă, este mult mai puțin studiată. Cu toate acestea, mai multe studii au dovedit corelații bune între gradul grosimii peretelui intestinal și activitatea colitei ulcerative evaluată clinic, biologic și endoscopic [25, 26]. Mai mult, normalizarea grosimii peretelui intestinal și răspunsul clinic după 12 săptămâni de tratament au prezentat corelații semnificative [27].

În studiul de față, grosimea peretelui intestinal a avut corelații semnificative statistice cu HBI în cazul subiecților cu boala Crohn și cu scorul Mayo în cazul celor cu colită ulcerativă, demonstrând, astfel, faptul că acest parametru ecografic este strâns legat de tabloul clinic,

markerii inflamatori biologici și aspectul colonoscopic al bolilor inflamatorii intestinale, parametrii incluși în scorurile de activitate anterior menționate. Mai mult, a fost găsită o conexiune strânsă între grosimea peretelui intestinal și markerii inflamatori biologici (proteina C reactivă și calprotectina fecala), grosimea peretelui intestinal fiind factor de risc pentru boala activă. Corelațiile obținute au fost mai bune pentru boala Crohn ($r=0.73$, $p<0.0001$) decât pentru colita ulcerativă ($r=0.55$, $p=0.0003$), fapt ce poate fi explicat de afectarea transmurală prezentă în boala Crohn comparativ cu colita ulcerativă care este limitată la mucoasă.

În ceea ce privește valoarea cut-off a grosimii peretelui intestinal, din datele noastre a reieșit ca fiind 5.7 mm, având o sensibilitate de 79.4% și o specificitate de 82.28% pentru diagnosticarea formei active de boală. La acest moment, nu există în literatură o valoare standard care să facă diagnosticul diferențial între remisiune și recădere. Cu toate acestea, o meta-analiză recentă a arătat o sensibilitate și specificitate de 88% și, respectiv, 93% pentru cu valoare cut-off de 3 mm și 75%, respectiv 98% pentru 4 mm [28]. Având în vedere faptul că studiul nostru a fost efectuat pe un număr mai mic de pacienți, am ținut cont și de rezultatele din literatură, și am împărțit valorile dimensiunii peretelui intestinal în funcție de severitate într-un scor conform tabelului 1 de mai jos.

Inflamația determină la nivelul intestinului capacitatea de a dezvolta noi vase de sânge prin angiogeneză. Date recente susțin faptul că severitatea bolilor inflamatorii intestinale se leagă de gradul de vascularizație intramurală al peretelui intestinal [29, 30]. Hiperemia intramurală poate fi evaluată prin ecografie Doppler și cuantificată prin intermediul scorului Limberg. Evaluarea gradului de vascularizație poate fi, însă, dificilă la nivel intestinal având în vedere că aceasta depinde de mai mulți factori, inclusiv de ingestia de alimente. De aceea, am efectuat investigațiile ultrasonografice după 15 minute de repaus și minim 6 ore postprandial. În studiul de față, scorul Limberg a avut corelații semnificative cu scorurile de severitate ce includ tabloul clinic și aspectul endoscopic (HBI și Mayo) și cu markerii inflamatori biologici (proteina C reactivă și calprotectina fecală). De asemenea, aria de sub curba ROC a avut o valoare de 0.78, demonstrând o performanță bună pentru evaluarea acestor afecțiuni. Astfel, am concluzionat că vascularizația intramurală crescută apreciată prin scorul Limberg poate fi un semn de boală activă și poate fi utilizată pentru evaluarea severității bolilor inflamatorii intestinale.

La momentul de față, există un interes crescut în ceea ce privește tehnicile elastografice pentru managementul pacienților cu boli inflamatorii intestinale. Cu toate că datele în acest sens sunt încă insuficiente, rezultatele sunt promițătoare, sugerând abilitatea elastografiei de intestin de a face diagnosticul diferențial între inflamație și fibroză și de a evalua severitatea inflamației [31, 32]. În lucrarea de față, am utilizat elastografia ARFI deoarece este considerată a fi superioară elastografiei strain; s-au obținut corelații semnificative ale valorilor ARFI atât cu scorurile de severitate ale bolilor inflamatorii intestinale (HBI și Mayo), cât și cu markerii biologici (proteina C reactivă și calprotectina fecală). Rigiditatea peretelui intestinal obținută prin elastografie ARFI a avut valori mai bune ale indicelui de corelație cu scorul HBI ($r=0.60$, $p=0.001$) decât cu scorul Mayo ($r=0.43$, $p=0.007$), prin urmare, acuratețea elastografiei ARFI fiind mai bună pentru boala Crohn decât pentru colita ulcerativă. De asemenea, aria de sub curba ROC în cazul rigidității peretelui intestinal la lotul de pacienți cu boli inflamatorii intestinale evaluat în această lucrare, a avut o valoare a ariei de sub curba ROC de 0.84, cu o sensibilitate de 61.76% și o specificitate de 96.15% de a diferenția boala activă de remisiune la o valoare cut off de 2.8 m/s. La fel ca în cazul grosimii peretelui intestinal, ținând cont de faptul că studiul este făcut pe un număr mic de subiecți, am ținut cont și de datele din literatura atunci când am formulat scorul rigidității peretelui intestinal conform tabelului 1.

Având în vedere corelațiile semnificative ale parametrilor ecografici testați cu metode gold standard de monitorizare ale bolilor inflamatorii intestinale (HBI, scorul Mayo, proteina C reactivă și calprotectina fecală) și performanța bună de a face diagnosticul diferențial între recădere și remisiune cu valori ale ariei de sub curba ROC apropiate de 1, i-am încorporat pe toți într-un scor ultrasonografic – scorul Composite. În final, acesta a inclus scorul grosimii peretelui intestinal, scorul Limberg, scorul ARFI și scorul extensiei bolii (tabelul 1) și a obținut corelații semnificative statistic atât cu scorurile de severitate ale bolilor inflamatorii intestinale, scoruri care conțin inclusiv evaluarea endoscopică a severității afecțiunii, cât și cu markeri inflamatori biologici consacrați, precum proteina C reactivă și calprotectina fecală. Pentru boala Crohn, o valoare cut-off de 9 puncte a scorului Composite a avut o sensibilitate de 87.5% și o specificitate de 88.88% pentru a diferenția recăderea de remisiune, iar în cazul colitei ulcerative, o valoare cut-off de 8 puncte a avut o sensibilitate de 77% și o specificitate de 94% pentru diagnosticul bolii active (figura 1,2). Scorul Composite include parametrii ecografici și

elastografici și se poate folosi atât în cazul bolii Crohn, cât și în cazul colitei ulcerative, dar nu se poate utiliza în cazul afectării intestinului subțire sau a rectului.

Tabel 1. Caracteristicile scorului ecografic Composite pentru evaluarea bolilor inflamatorii intestinale

<i>Rezultat</i>	<i>Grosimea peretelui intestinal</i>	<i>Scorul Limberg</i>	<i>ARFI</i>	<i>Extensia bolii</i>
<i>0p</i>	< 4 mm	0p	<2 m/s	Fără extensie (colon normal)
<i>1p</i>	4-6 mm	1p	2-2.5 m/s	Afectarea unui singur segment al colonului
<i>2p</i>	6-8 mm	2p	2.5-3 m/s	Afectarea a două segmente colonice
<i>3p</i>	>8 mm	3p	>3 m/s	Pancolită pentru colita ulcerativă/ Boala Crohn cu leziuni extinse la nivelul tuturor segmentelor colonice
<i>4p</i>		4p		

Scorul Total = 13p (suma tuturor parametrilor)

Figura 1. Acuratețea scorului Composite pentru diagnosticul diferențial al recăderii și remisiunii la pacienții cu boala Crohn

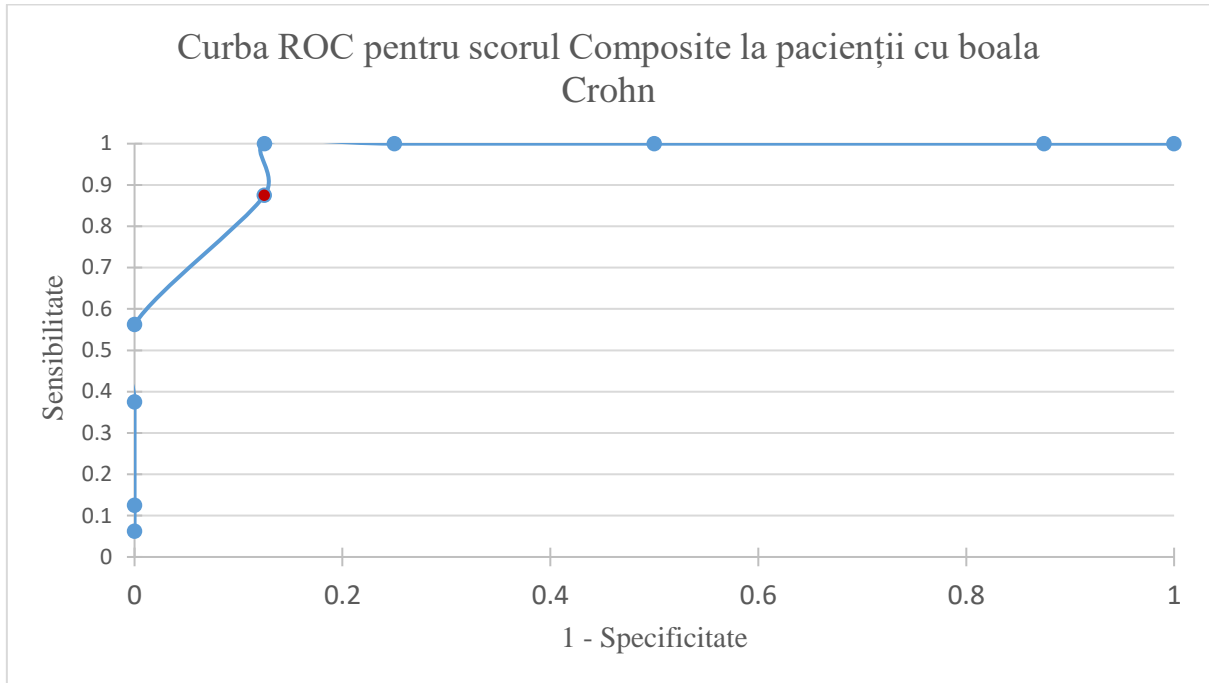
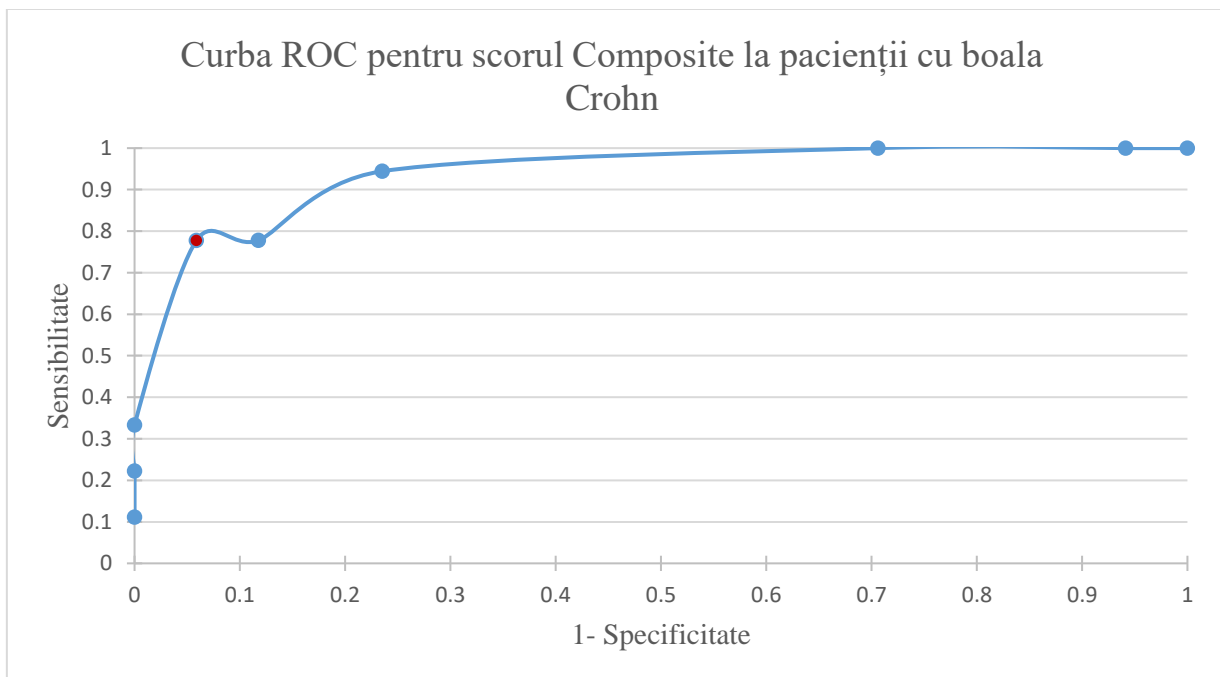


Figura 2. Acuratețea scorului Composite pentru diagnosticul diferențial al recăderii și remisiunii la pacienții cu colită ulcerativă



Printre limitele studiului se numără lotul mic de pacienți și implicarea unui singur ecografist cu mai mult de 5 ani experiență în domeniul ultrasonografiei intestinale pentru efectuarea ecografiei și a elastografiei ARFI intestinale. Din cauza lipsei unor tehnici standardizate de măsurare și a disponibilității reduse a trainingului în acest sens, unele studii au avut cel puțin 2 profesioniști pentru evaluarea ecografică și elastografică a intestinului. Prin urmare, dacă am fi avut 2 specialiști, valorile ar fi fost, probabil, mai de încredere.

O altă limită a acestui studiu este legată de investigarea extensiei bolii prin intermediul ecografiei intestinale din cauza faptului că nu toate segmentele tractului gastrointestinal sunt vizibile ecografic. Regiunea ileo-cecală și colonul sigmoid sunt mereu vizibile; colonul ascendant și descendent pot fi vizualizate în majoritatea cazurilor, dar flexurile (în principal, flexura splenică) sunt mai dificil de evaluat deoarece sunt fixate de diafragm prin intermediul ligamentelor. În ceea ce privește colonul transvers, o evaluare completă este dificil de obținut din cauza anatomiei variabile. În cadrul scorului Composite, extensia bolii a fost scorificată ca 0 puncte pentru colon normal, 1 punct pentru sigmoidită, 2 puncte pentru colită stângă și 3 puncte pentru afectarea a peste 2 segmente ale colonului pentru boala Crohn și pancolită pentru colita ulcerativă (tabelul 1). Prin urmare, acest scor este fezabil doar pentru pacienți cu boală Crohn colonică, ceea ce reprezintă o limită a scorului în cazul managementului bolii Crohn care poate afecta orice segment al tractului gastro-intestinal spre deosebire de colita ulcerativă care interesează strict colonul. Mai mult, acest scor nu este fezabil nici pentru pacienții cu forma de proctită a colitei ulcerative; acești pacienți au fost excluși din studiu din cauza vizibilității reduse a rectului la ecografie. Ecografia transrectală este gold standardul imagistic pentru evaluarea rectului, însă disponibilitatea acestei investigații este destul de redusă; prin urmare, acest lucru pune bazele unor viitoare studii care să combine ecografia intestinală și ecografia transrectală pentru evaluarea tractului gastrointestinal și pentru a crește importanța tehnicilor ultrasonografice în managementul bolilor inflamatorii intestinale. Cu toate acestea, scorul extensiei bolii utilizat în cadrul studiului a avut corelații semnificative statistice cu proteina C reactivă, calprotectina fecală, HBI și scorul Mayo.

V. Contribuții personale

Pornind de la impactul bolilor inflamatorii intestinale asupra statusului socio-economic, de la incidența și prevalența crescute în rândul subiecților tineri a acestor afecțiuni și de la evoluția ciclică a bolii cu necesitatea monitorizării frecvente și a comunicării optime medic-pacient, începând cu acest studiu, am avut drept obiectiv general identificarea unui “standard of care” neinvaziv pentru pacienții cu boli inflamatorii intestinale, având în vedere că nu există protocoale de monitorizare individualizate în funcție de severitate și de starea clinică și biologică a pacientului.

La acest moment nu există un protocol pentru monitorizarea ecografică a acestor pacienți pentru că nu este cunoscut care sunt cei mai buni parametrii ultrasonografici de evaluare a severității bolii. Studiile în acest sens sunt eterogene, iar rezultatele nu sunt încă standardizate.

În acest context, am evaluat parametrii ecografici (grosimea peretelui intestinal, vascularizația peretelui intestinal cuantificată prin scorul Limberg, extensia bolii evaluată ecografic și rigiditatea peretelui intestinal) în ceea ce privește corelațiile acestora cu scoruri consacrate de severitate (HBI pentru boala Crohn și scorul Mayo pentru colita ulcerativă) și markeri de inflamație (proteina C reactivă și calprotectina fecală) și am apreciat sensibilitatea și specificitatea acestora. Contribuția personală finală a constat în încercarea de a crește sensibilitatea și specificitatea acestor parametrii prin asocierea lor pentru aprecierea severității afecțiunii într-un scor capabil de a diferenția între recădere și remisiune. Astfel, acest scor ce conține parametrii mai sus menționați a putut face diagnosticul diferențial între boala activă și remisiune cu sensibilitate și specificitate mai mari decât cele ale fiecărui parametru singular.

Prin urmare, acest studiu poate contribui la stabilirea unor ghiduri de monitorizare a pacienților cu boli inflamatorii intestinale și la diminuarea numărului de endoscopii digestive inferioare necesare pentru evaluarea evoluției acestor afecțiuni atât de imprevizibile. Prin scăderea numărului de colonoscopii efectuate de pacienții cu boală Crohn și colită ulcerativă și înlocuirea acestora când este posibil cu investigații non invazive, sigure și ieftine cum sunt ecografia și elastografia intestinală se pot scădea costurile și impactul socio-economic al acestor afecțiuni, se poate crește calitatea vieții pacienților și poate crește aderența la o monitorizare atentă și frecventă și la tratament.

VI. Elemente de originalitate și perspective

Elementul de originalitate al acestui studiu îl reprezintă încorporarea parametrilor ecografici de apreciere a severității bolilor inflamatorii intestinale intens studiate în ultimii ani într-un scor pentru a le crește sensibilitatea și specificitatea. Acest scor ultrasonografic neinvaziv este o alternativă de monitorizare și chiar de diagnostic la investigațiile endoscopice mult mai dificil de realizat, mai scumpe, mai greu suportate de pacient, cu riscuri asociate și, în anumite cazuri, imposibil de efectuat în contextul contraindicațiilor.

Ca perspective, acest studiu și scorul Composite (ce conține grosimea peretelui intestinal, vascularizația de la acest nivel evaluată prin scorul Limberg, extensia bolii evaluată ecografic și rigiditatea peretelui intestinal) poate contribui la stabilirea unor ghiduri și standarde de evaluare neinvazivă ultrasonografică a pacienților cu boli inflamatorii intestinale. Având în vedere evoluția ciclică a acestor afecțiuni și necesitatea evaluărilor frecvente, oferirea unor alternative neinvazive la investigațiile endoscopice gold standard poate crește aderența pacienților la managementul corect al afecțiunii și la tratament. Cu toate acestea, este nevoie de studii mai mari, pe loturi mai mari de pacienți și metaanalize care să evalueze rezultatele și să standardizeze valorile cut off și parametrii utilizați pentru aprecierea severității bolii Crohn și colitei ulcerative.

De asemenea, sensibilitatea și specificitatea crescute ale scorului Composite precum și neinvazivitatea și absența riscurilor metodelor ultrasonografice utilizate pentru obținerea lui poate ridica un semnal pentru necesitatea personalului instruit în acest sens și pentru o accesibilitate mai largă a elastografiei în practica medicală curentă. Actualmente, ecografia abdominală și elastografia sunt folosite în principal pentru organe parenchimotoase. Utilizarea acestora pentru evaluarea afecțiunilor intestinale nu este larg răspândită și este rezervată în mare parte centrelor de cercetare din cauza faptului că nu există metode standardizate de examinare și valori cut-off bine cunoscute și stabilite în ceea ce privește parametrii și măsurătorile la nivelul peretelui intestinal.

Astfel, formularea unor ghiduri în acest sens este esențială pentru introducerea ecografiei și elastografiei în practica clinică curentă de evaluare a pacienților cu boli inflamatorii intestinale și pentru instruirea personalului medical în vederea utilizării aceste investigații non-invazive pentru evaluarea severității afectării peretelui intestinal.

V. Concluzii

1. Bolile inflamatorii intestinale afectează în principal subiecții tineri din mediul rural, însă conform ultimelor date din literatură incidența lor este în creștere și în zonele în curs de dezvoltare.

2. Afectarea preponderentă a persoanelor tinere, aflate la vârsta profesării, caracterul cronic al bolii, cu evoluție ciclică, potențialul invalidant cu evoluția spre complicații sau manifestări sistemice și costurile ridicate legate de spitalizări frecvente, de necesitatea monitorizării continue, multidisciplinare, de tratamentul costisitor, împreună cu absenteismul și necesitatea concediului medical prelungit fac ca aceste boli să aibă un impact socio-economic important, în ciuda incidenței și prevalenței scăzute, dar în creștere față de anii precedenți. Astfel, o abordare activă a acestor pacienți, cu monitorizări frecvente poate fi baza unui management corect, cu prevenirea sau întârzierea recăderii, cu tratamentul corespunzător și prompt al perioadelor de boală activă și cu prevenirea complicațiilor și manifestărilor extraintestinale. Aceste aspecte ar putea avea drept rezultat scăderea costurilor și a impactului social al acestor afecțiuni.

3. Grosimea peretelui intestinal este un marker ecografic cu o performanță bună pentru evaluarea bolilor inflamatorii intestinale și prezintă corelații semnificative statistic cu markerii biologici de inflamație (proteina C reactivă și calprotectina fecală) și cu scorurile clasice de evaluare a severității ce conțin parametrii clinici, biologici și endoscopici (scorul HBI în cazul bolii Crohn și scorul Mayo în cazul colitei ulcerative).

4. Vascularizația peretelui intestinal evaluată ecografic și cuantificată prin scorul Limberg are o performanță bună pentru evaluarea bolilor inflamatorii intestinale și prezintă corelații semnificative statistic cu markerii biologici de inflamație (proteina C reactivă și calprotectina fecală) și cu scorurile clasice de evaluare a severității (scorul HBI în cazul bolii Crohn și scorul Mayo în cazul colitei ulcerative).

5. Extensia bolii evaluată ecografic prin aprecierea segmentelor colonice afectate în funcție de grosimea peretelui intestinal, dezorganizarea stratificării peretelui intestinal și intensificarea vascularizației transmurale a avut corelații semnificative statistic cu markerii biologici de inflamație și cu scorurile clasice de evaluare a severității (scorul HBI în cazul bolii Crohn și scorul Mayo în cazul colitei ulcerative).

6. Rigiditatea peretelui intestinal evaluată prin elastografie ARFI a avut o performanță bună pentru evaluarea bolilor inflamatorii intestinale și a prezentat corelații semnificative statistic cu markerii biologici de inflamație (proteina C reactivă și calprotectina fecală) și cu scorurile clasice de evaluare a severității ce conțin parametrii clinici, biologici și endoscopici (scorul HBI în cazul bolii Crohn și scorul Mayo în cazul colitei ulcerative).

7. Astfel, ecografia intestinală și elastografia ARFI sunt metode non-invazive ce pot fi utilizate pentru monitorizarea pacienților cu boli inflamatorii intestinale.

8. Scorul Composite, format din parametrii ce țin de grosimea peretelui intestinal, hipervascularizația transmurală evaluată prin scorul Limberg, extensia bolii și rigiditatea peretelui intestinal măsurată prin elastografie ARFI, poate fi folosit pentru monitorizarea pacienților cu boli inflamatorii intestinale și pentru diagnosticarea bolii active, având o performanță mai bună pentru aprecierea severității și diagnosticul diferențial al recăderii de remisiune decât parametrii ecografici individuali.

9. Scorul Composite include măsurători ecografice și elastografice și are avantajul de a fi cost-eficient, ușor de acceptat de către pacienți, simplu, non-invaziv, neirandiant și cu o repetabilitate și reproductibilitate bune. Cu toate acestea, este necesar training avansat pentru evaluarea ecografică a intestinului, care la momentul de față nu este general disponibil, ci doar în centre specializate. De asemenea, este nevoie de mai multe studii, pe loturi mai mari de pacienți și metaanalize pentru a standardiza aceste proceduri, valorile măsurătorilor și pentru a putea, în final, să fie introduse în practica clinică curentă.

10. Coroborarea parametrilor ecografici cu alte metode neinvazive de apreciere a severității precum markerii biologici ar putea fi o perspectivă pentru viitoare studii mai ample și o variantă neinvazivă mai performantă de evaluare a acestor afecțiuni, posibil cu scăderea numărului de endoscopii digestive inferioare efectuate de-a lungul istoriei naturale a bolilor inflamatorii intestinale.

Bibliografie

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54 e42; quiz e30.
2. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-94.
3. Vatn MH. Natural history and complications of IBD. *Current gastroenterology reports*. 2009;11(6):481-7.
4. Latella G, Papi C. Crucial steps in the natural history of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18(29):3790-9.
5. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Sandborn WJ. Early Crohn disease: a proposed definition for use in disease-modification trials. *Gut*. 2010;59(2):141-7.
6. Modesto I, Perricone G, Orlando A, Cottone M. Methodology for high-quality studies on course and prognosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18(29):3800-5.
7. Stone CD. The economic burden of inflammatory bowel disease: clear problem, unclear solution. *Digestive diseases and sciences*. 2012;57(12):3042-4.
8. Mehta F. Report: economic implications of inflammatory bowel disease and its management. *The American journal of managed care*. 2016;22(3 Suppl):s51-60.
9. Drews BH, Barth TF, Hanle MM, Akinli AS, Mason RA, Mucbe R, et al. Comparison of sonographically measured bowel wall vascularity, histology, and disease activity in Crohn's disease. *Eur Radiol*. 2009;19(6):1379-86.
10. Rigazio C, Ercole E, Laudi C, Daperno M, Lavagna A, Crocella L, et al. Abdominal bowel ultrasound can predict the risk of surgery in Crohn's disease: proposal of an ultrasonographic score. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(5):585-93.
11. Kilcoyne A, Kaplan JL, Gee MS. Inflammatory bowel disease imaging: Current practice and future directions. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):917-32.
12. Kucharzik T, Kannengiesser K, Petersen F. The use of ultrasound in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(2):135-44.

13. Moreno N, Ripolles T, Paredes JM, Ortiz I, Martinez MJ, Lopez A, et al. Usefulness of abdominal ultrasonography in the analysis of endoscopic activity in patients with Crohn's disease: changes following treatment with immunomodulators and/or anti-TNF antibodies. *J Crohns Colitis*. 2014;8(9):1079-87.
14. Kucharzik T, Wittig BM, Helwig U, Borner N, Rossler A, Rath S, et al. Use of Intestinal Ultrasound to Monitor Crohn's Disease Activity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(4):535-42 e2.
15. Sasaki T, Kunisaki R, Kinoshita H, Kimura H, Kodera T, Nozawa A, et al. Doppler ultrasound findings correlate with tissue vascularity and inflammation in surgical pathology specimens from patients with small intestinal Crohn's disease. *BMC research notes*. 2014;7:363.
16. Marin A, Tribus L, Fierbinteanu-Braticevici C. The importance of intestinal ultrasound and elastographic techniques in inflammatory bowel diseases. *Medical ultrasonography*. 2018;20(2):228-36.
17. Pescatori LC, Mauri G, Savarino E, Pastorelli L, Vecchi M, Sconfienza LM. Bowel Sonoelastography in Patients with Crohn's Disease: A Systematic Review. *Ultrasound in medicine & biology*. 2018;44(2):297-302.
18. Fraquelli M, Branchi F, Cribiu FM, Orlando S, Casazza G, Magarotto A, et al. The Role of Ultrasound Elasticity Imaging in Predicting Ileal Fibrosis in Crohn's Disease Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(11):2605-12.
19. Vestito A, Marasco G, Maconi G, Festi D, Bazzoli F, Zagari RM. Role of Ultrasound Elastography in the Detection of Fibrotic Bowel Strictures in Patients with Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ultraschall in der Medizin*. 2019;40(5):646-54.
20. Haber HP, Busch A, Ziebach R, Stern M. Bowel wall thickness measured by ultrasound as a marker of Crohn's disease activity in children. *Lancet*. 2000;355(9211):1239-40.
21. Maconi G, Parente F, Bollani S, Cesana B, Bianchi Porro G. Abdominal ultrasound in the assessment of extent and activity of Crohn's disease: clinical significance and implication of bowel wall thickening. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(8):1604-9.

22. Mayer D, Reinshagen M, Mason RA, Mucic R, von Tirpitz C, Eckelt D, et al. Sonographic measurement of thickened bowel wall segments as a quantitative parameter for activity in inflammatory bowel disease. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2000;38(4):295-300.
23. Rispo A, Imperatore N, Testa A, Bucci L, Luglio G, De Palma GD, et al. Combined Endoscopic/Sonographic-based Risk Matrix Model for Predicting One-year Risk of Surgery: A Prospective Observational Study of a Tertiary Centre Severe/Refractory Crohn's Disease Cohort. *J Crohns Colitis*. 2018;12(7):784-93.
24. Calabrese E, Petruzzello C, Onali S, Condino G, Zorzi F, Pallone F, et al. Severity of postoperative recurrence in Crohn's disease: correlation between endoscopic and sonographic findings. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(11):1635-42.
25. Maconi G, Ardizzone S, Parente F, Bianchi Porro G. Ultrasonography in the evaluation of extension, activity, and follow-up of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34(11):1103-7.
26. Civitelli F, Di Nardo G, Oliva S, Nuti F, Ferrari F, Dilillo A, et al. Ultrasonography of the colon in pediatric ulcerative colitis: a prospective, blind, comparative study with colonoscopy. *The Journal of pediatrics*. 2014;165(1):78-84 e2.
27. Maaser C, Petersen F, Helwig U, Fischer I, Roessler A, Rath S, et al. Intestinal ultrasound for monitoring therapeutic response in patients with ulcerative colitis: results from the TRUST&UC study. *Gut*. 2020;69(9):1629-36.
28. Fraquelli M, Colli A, Casazza G, Paggi S, Colucci A, Massironi S, et al. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology*. 2005;236(1):95-101.
29. Ripolles T, Martinez MJ, Paredes JM, Blanc E, Flors L, Delgado F. Crohn disease: correlation of findings at contrast-enhanced US with severity at endoscopy. *Radiology*. 2009;253(1):241-8.
30. Romanini L, Passamonti M, Navarria M, Lanzarotto F, Villanacci V, Grazioli L, et al. Quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasonography of the bowel wall can predict disease activity in inflammatory bowel disease. *European journal of radiology*. 2014;83(8):1317-23.
31. Dong J, Wang H, Zhao J, Zhu W, Zhang L, Gong J, et al. Ultrasound as a diagnostic tool in detecting active Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur Radiol*. 2014;24(1):26-33.

32. Branchi F, Caprioli F, Orlando S, Conte D, Fraquelli M. Non-invasive evaluation of intestinal disorders: The role of elastographic techniques. *World J Gastroenterol.* 2017;23(16):2832-40.

Lista cu lucrările științifice publicate

Articole publicate în reviste de specialitate

- “Non-invasive ultrasonographic score for assessment of the severity of inflammatory bowel disease” **Andreea Maria Marin**, Ovidiu Paul Calapod, Alexandru Constantin Moldoveanu, Laura Carina Tribus, Carmen Fierbințeanu- Braticevici. *Ultrasound in Medicine and Biology*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301562920305354?dgcid=author>
- “Non-alcoholic fatty liver disease in diabetic patients as risk factor for poor prognosis of COVID-19: an update of potential mechanisms and treatment considerations” Ovidiu Paul Calapod, **Andreea Maria Marin**, Laura Carina Tribus, Carmen Fierbințeanu-Braticevici. *Farmacia*. 2020; vol. 68, 5 - <http://www.revistafarmacia.ro/202005/2020-05-art-02-Calapod Tribus Fierbinteanu-Braticevici 779-784.pdf>
- "The Development of a Non-Invasive Ultrasonographic Score to Assess Inflammatory Activity in Patients with Ulcerative Colitis" Carmen Georgeta Fierbinteanu-Braticevici, Alexandru C. Moldoveanu, Laura Tribus, Gabriela Oprea, Razvan Chirila, **Andreea Marin**, Ana Necula *Gastroenterology*. May 2019;156:S-855 - [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(19\)39102-4/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(19)39102-4/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2F)
- “Sarcopenia in cirrhosis: a systematic review” Ovidiu Paul Calapod, **Andreea Maria Marin**, Laura Carina Tribus, Carmen Fierbințeanu-Braticevici. *Romanian Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology*, volume 2, issue 2, July-December 2019. pp:125-129 - <https://content.sciendo.com/view/journals/rojost/2/2/article-p125.xml>
- "The importance of intestinal ultrasound and elastographic techniques in inflammatory bowel diseases" **Andreea Marin**, Laura Tribus, Carmen Fierbințeanu

Braticevici, Med Ultrason. 2018 May 2;20(2):228-236 -
<https://www.medultrason.ro/medultrason/index.php/medultrason/article/view/1346>

- “The role of bowel stiffness measurement in assessing the inflammatory activity in patients with ulcerative colitis” *Carmen Georgeta Fierbinteanu-Braticevici, Alexandru C. Moldoveanu, Razvan Chirila, Andreea Marin, Razvan Peagu, Laura Tribus.* Gastroenterology. 2018 May, volume 154, issue 6, supplement 1, S-598 -
[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(18\)32171-1/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(18)32171-1/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2F)

- “The severity of non-alcoholic fatty liver in type II diabetes” *Ovidiu Paul Calapod, Andreea Maria Marin, Laura Carina Tribus, Carmen Fierbințeanu-Braticevici.* Internal Medicine, volume 15, issue 6, 2019 March -
<https://content.sciendo.com/view/journals/inmed/15/6/article-p37.xml?product=sciendo>

- "Spleen Stiffness as Predictor of Esophageal Varices in Cirrhosis of Different Etiologies" *Carmen Fierbinteanu-Braticevici, Razvan Peagu, Andreea Marin, Ana Necula, Cristian Baicus, Alexandru Moldoveanu,* World Journal of Gastroenterology, 2018 -
<https://www.nature.com/articles/s41598-019-52407-y>