

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

FACULTATEA DE MEDICINĂ

**ROLUL ECOGRAFIEI CU SUBSTANȚĂ DE
CONTRAST ÎN ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC AL
LEZIUNILOR SPLENICE**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. ILIESCU ELENA LAURA

Student-doctorand:

OZARCHEVICI IOANIȚESCU ELENA IULIA SIMONA

2022

CUPRINS

LISTA CU LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE	pag 4
LISTA CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI.....	pag 6
INTRODUCERE.....	pag 7
I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	pag 10
1. Ecografia cu substanță de contrast.....	pag 11
1.1. Avantaje și limite ale CEUS.....	pag 12
1.2. Agenții de contrast ultrasonografici.....	pag 13
1.3. Siguranța utilizării agenților de contrast.....	pag 16
1.4. Terminologie.....	pag 17
1.5. Tehnici ultrasonografice în imagistica agenților de contrast.....	pag 20
1.6. Calitatea imaginii CEUS.....	pag 24
1.7. Aplicații clinice ale CEUS.....	pag 28
2. Splina.	pag 35
2.1. Particularități anatomice și angioperfuzionale.....	pag 35
2.2. Tehnica de examinare. Aspect normal.....	pag 41
2.3. Aplicații clinice validate.....	pag 47
II. CONTRIBUȚII PERSONALE.....	pag 65
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	pag 66
4. Pacienți și metode.....	pag 68
4.1. Selecția lotului.....	pag 68
4.2. Metodele folosite.....	pag 69
4.2.1. Colectarea datelor.....	pag 69
4.2.2. Instrumente tehnice.....	pag 71
4.2.3. Instrumente de analiză statistică.....	pag 73
5. Rezultate obținute.....	pag 74
5.1. Analiza descriptivă a lotului de studiu.....	pag 74
5.1.1. Evaluarea prin CEUS a leziunilor splenice benigne.....	pag 94
5.1.2. Evaluarea prin CEUS a leziunilor splenice de tip vascular.....	pag 110
5.1.3. Evaluarea prin CEUS a leziunilor splenice maligne	pag 124
5.2. Corelații între patologia de fond și leziunilor focale splenice.....	pag 140

5.3. Corelații între aspectul ecografic și caracterele leziunilor focale splenice.....	pag 148
6. Discuții	pag 163
7. Concluzii și contribuții personale.....	pag 174
BIBLIOGRAFIE.....	pag 176
ANEXE.....	pag 199

INTRODUCERE

Ecografia convențională este, de departe, metoda imagistică de primă intenție în explorarea cavității abdominale și implicit a splinei, datorită avantajelor sale: este accesibilă, neinvazivă, portabilă și poate oferi în scurt timp informații foarte importante pentru managementul terapeutic al pacientului. Printre marile sale avantaje se numără lipsa iradierii, ceea ce o face repetabilă ori de câte ori este necesar pe parcursul evoluției bolii. Informațiile oferite sunt însă limitate atât de statusul ponderal al pacientului și de experiența examinatorului, cât și de faptul că, în special în diagnosticul maselor tumorale, metoda este utilă în principal pentru detecția inițială a leziunii și diferențierea solid-lichid, fără a avea însă performanța necesară unei caracterizări tumorale complete în vederea unui diagnostic final. Caracterizarea tumorală și implicit diagnosticul diferențial impun descrierea patului vascular tumoral la nivel de microcirculație.

Date asupra perfuziei capilare au fost obținute inițial prin scintigrafie cu hematii marcate cu Crom-51 sau cu Technetiu-99, înlocuită ulterior, în cea mai mare parte, prin explorări computer-tomografice (CT) sau prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) cu substanță de contrast [1,2]. Toate aceste metode, până acum indispensabile în diagnosticul patologiei abdominale, prezintă dezavantajul fie al iradierii, fie al toxicității agenților de contrast, pe lângă o accesibilitate mai redusă (implicit timp de așteptare mai lung), lipsa portabilității și o durată mai mare a procedurii (ca în cazul RMN).

De aici a apărut necesitatea introducerii în practică a unor agenți de contrast pentru ecografie, care să ofere informații similare celor pentru CT sau RMN, dar lipsiți de efectele adverse ale acestora.

În ultimul deceniu, o seamă de inovații au îmbunătățit considerabil performanțele metodei ecografice, lărgind gama de aplicații. Dintre acestea, introducerea agenților de

contrast vascular (AC) a avut, probabil, cel mai mare impact în practica clinică. Utilizarea acestora are ca efect creșterea intensității semnalului acustic de la nivelul vaselor sanguine, inclusiv de la nivelul microcirculației, îmbunătățind calitatea imaginii percepute și evidențiind astfel modelul vascular intralezional prin comparație cu parenchimul normal. Al doilea mare avantaj al metodei este capacitatea aprecierii în timp real a încărcării și spălării AC de la nivelul patului vascular lezional.

Ecografia cu substanță de contrast (CEUS – contrast-enhanced ultrasonography) este, deci, un mod de explorare ultrasonografică în timp real ce permite caracterizarea microcirculației intralezionale într-o manieră comparabilă explorărilor CT și RMN cu contrast, păstrând avantajele examinării ultrasonografice convenționale. Examinarea se poate efectua în continuarea explorării ecografice convenționale și este o procedură repetitivă, atât în sensul că se pot efectua mai multe administrări de contrast în cadrul aceleiași examinări, dar și pentru că procedura se poate efectua de mai multe ori pe parcursul evoluției bolii. Un alt avantaj major al metodei îl reprezintă ușurința integrării sale în circuitul diagnostic al unei clinici. Aparatura nu necesită spații special amenajate, putând fi folosită și la patul pacientului.

În ultimii 10 ani, odată cu apariția agenților de contrast AC de generația a doua, metoda a cunoscut o mare dezvoltare, mai ales în cazul ficatului, unde acuratețea diagnosticului este situată în jurul valorilor de 85-90%, mult superioară acurateței de 50-60% obținută prin examinarea în modul B și Doppler color [3,4]. Pornind de la caracterizarea nodulilor hepatici, o serie largă de aplicații pe alte organe și-au dovedit sau nu utilitatea, iar altele sunt în prezent în studiu.

Odată cu acumularea datelor, s-a impus o sistematizare, care s-a concretizat printr-o serie de ghiduri europene și mondiale care reglementează utilizarea CEUS în principal în aplicații hepatice, dar și non-hepatice [5–8]. În prezent, țara noastră este singura țară membră a EFSUMB care a elaborat și publicat un ghid național de recomandări de bună practică pentru utilizarea CEUS [9], la care și-a adus contribuția și Clinica de Medicină Internă Fundeni prin autoarea acestei teze.

Cu aceste premise am ales ca obiectiv general al tezei de doctorat studiul eficienței metodei în practica clinică curentă și al acurateței diagnostice a CEUS pentru diferite tipuri de patologii splenice. Scopul final se dorește a fi introducerea metodei în algoritmul de diagnostic și screening terapeutic al leziunilor splenice, cu impact asupra creșterii performanței diagnostice, în paralel cu îmbunătățirea confortului pacienților prin evitarea manoperelor invazive inutile.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Capitolul 1 al acestei lucrări își propune o trecere în revistă a tehnicii ecografiei cu contrast și a aplicațiilor sale. Ultrasonografia este tehnica imagistică utilizată „per primam” pentru explorarea cavității abdominale. Ea permite vizualizarea structurilor biologice atât în variantă morfologică (examinarea în scara gri, modul B), cât și funcțională, prin modurile de explorare vasculară și elastografică. Două principii fizice diferite stau la baza explorării vasculare: principiul Doppler și principiul armonic, fiecare având caracteristici și limite specifice, ceea ce le face atât complementare, cât și parțial superpozabile.

Spre deosebire de examinarea Doppler, ecografia cu substanță de contrast are la bază emisia de ecouri armonice de către microbulele de agent de contrast în mișcare situate intravascular, prin vibrații sub acțiunea fasciculului de ultrasunete. Explorarea se poate efectua pe toate tipurile de vase, inclusiv vasele mici și microcirculație, nefiind dependentă de viteza de deplasare a hematiilor ci doar de prezența agentului de contrast la nivel vascular, inclusiv capilar. În timp ce modul Doppler este actualmente prezent pe majoritatea ecografelor, fiind o parte importantă a examinării ecografice „convenționale”, CEUS necesită agent de contrast, ecografe performante cu soft special care să permită examinarea cu un indice mecanic (IM) redus (0.09 – 0.11) și transductoare dedicate, cu bandă largă de frecvențe. Imaginea CEUS are rolul de a evidenția anumite structuri anatomice prin raportare la altele, considerate de referință, permițând, de exemplu, vizualizarea mult mai rapidă a tumorilor. Dar explorarea CEUS în sine este în primul rând o examinare dinamică ce se desfășoară într-un interval de timp definit (de regulă 4-5 minute) și care pune în evidență modul de tranzitare a patului circulator al unei regiuni de interes (ROI) de către agentul de contrast, permițând astfel diferențierea structurilor anatomice într-o manieră comparabilă cu examinările CT sau RMN cu contrast. Spre deosebire de aceste tehnici imagistice, prin înregistrarea examinării, CEUS permite o evaluare continuă a modului de tranzitare a ROI de către agentul de contrast, iar un diagnostic CEUS corect este pus pe baza analizei întregii examinări și nu pe o singură imagine.

Metoda cunoaște o serie de avantaje incontestabile. Fiind o metodă dinamică, desfășurată în timp real, permite o apreciere corectă a fazei arteriale, esențială pentru diagnosticul diferențial benign-malign. Se poate efectua în continuarea examinării ecografice convenționale, la nevoie chiar la patul pacientului, și este capabilă să furnizeze imediat informații importante, care scurtează timpul necesar diagnosticului. Este neiradiantă,

iar agentul de contrast prezintă foarte rar reacții adverse și este lipsit de toxicitate renală sau hepatică, astfel încât procedura se poate repeta ori de câte ori este nevoie, inclusiv la pacienți cu insuficiență renală, hepatică sau cu implanturi metalice. Dar cunoaște aceleași limite ca ecografia standard, fiind dependentă de o fereastră ecografică cât mai bună, oferind informații reduse în cazul steatozei, interpoziției intestinale sau în prezența cicatricelor. CEUS este, precum ecografia convențională, o tehnică operator-dependentă. Pentru practicarea corectă a metodei este necesară o formare robustă a ecografistului într-un centru de ultrasonografie terțiar specializat, echipament adecvat, agent de contrast la dispoziție și practică medicală susținută. Un alt dezavantaj este lipsa vederii de ansamblu, fiind limitată la aria de interes, dezavantaj care poate fi însă surmontat prin efectuarea a mai multe examinări succesive, fiecare axată pe o altă arie de interes. CEUS este dependentă de durata de viață a microbulelor. O acumulare sau o distrugere excesivă a acestora poate crea artefacte de imagine, mimând tumori. Agenții de contrast ultrasonografici au specificitate vasculară, ceea ce poate fi atât un avantaj, cât și un dezavantaj, deoarece nu permit aprecierea filtrării glomerulare sau a difuziei tisulare. Faptul că pentru o examinare este necesară o cantitate foarte mică de AC este un mare avantaj, dar este limitat de viabilitatea scurtă a microbulelor după preparare (câteva ore), ceea ce ne obligă la corelarea mai multor (2-3) examinări pentru a utiliza eficient întreg flaconul de AC și a reduce costurile procedurii. Metoda permite efectuarea de analize cantitative, dar acestea sunt dificil de standardizat. O limită importantă este lipsa unor așteptări corecte din partea CEUS. Este foarte important de precizat și de avut tot timpul în minte faptul că nu există diagnostic CEUS de sine stătător, izolat și că diagnosticul ultrasonografic este suma mai multor moduri de lucru, care includ și CEUS. Informațiile CEUS se corelează cu cele obținute prin alte tehnici imagistice, față de care este, de obicei, o metodă complementară și se integrează în tabloul clinico-biologic al pacientului, ajungând astfel să se formuleze diagnosticul final.

Agenții de contrast ultrasonografici sunt microbule de gaz inert învelite într-o membrană stabilizantă. Au dimensiuni foarte mici. Diametrul ideal este între 2 μm și 8 μm , mai mic decât cel al hematiilor, ceea ce le permite să traverseze intacte vasele capilare pulmonare și sistemice și să se recircule. Gazele din structura microbulelor au rolul de a crește impedanța acustică cu până la 20–30 dB, îmbunătățind astfel calitatea imaginii ecografice. Gazul este responsabil de solubilitatea, și, în mare măsură, de proprietățile acustice ale microbulelor. Natura gazului face diferența între AC de generația I și cei de generația a II-a. Cei din generația I conțin aer sau azot, care, având o solubilitate bună în apă și capacitate de difuzie mare, determină o stabilitate redusă a microbulelor și un timp de

circulație scurt. AC de generația a doua conțin perfluorobutan, octafluoropropan, perfluorocarburi, hexafluorură de sulf sau o combinație a acestora [10,11]. Aceste gaze au greutate moleculară mare, solubilitate scăzută în sânge și capacitate mică de difuzie, având o biocompatibilitate bună, nefiind absorbite în circulația sistemică și fiind îndepărtate rapid pe cale respiratorie [12,13]. Cu ajutorul lor se obțin microbule cu un timp de înjumătățire de câteva minute, suficient pentru a permite o examinare ecografică diagnostică completă.

Membrana are rolul de a proteja microbulele, de a le crește durata de viață, le conferă rigiditate mecanică și reduce compresibilitatea gazului, iar tipul învelișului și grosimea acestuia controlează elasticitatea bulei și prin aceasta răspunsul acustic. Astfel, există două tipuri de microbule, cu membrană rigidă și cu membrană elastică. Microbulele cu membrană elastică sunt cele mai utilizate, deoarece au proprietăți oscilatorii superioare la expunerea la indici mecanici scăzuți. Materialele cele mai folosite sunt fosfolipidele și agenții tensioactivi. Printre AC cu membrană fosfolipidică se numără Definity®/Luminity® (gaz perflutren) și SonoVue®/Lumason® (gaz hexafluorura de sulf). Microbule stabilizate cu agenți tensioactivi intră în compoziția produselor Imagent®, Levovist®, Echogen® [12]. Este foarte important de menționat faptul că microbulele intacte sunt agenți de contrast exclusiv intravasculari, care nu traversează endoteliul și nu difuzează în spațiul interstițial, ceea ce îi deosebește semnificativ de agenții de contrast pentru CT și RMN. Singurul AC aprobat pentru uz la nivelul Uniunii Europene (deci și în România) este SonoVue® [14,15]. Studiile au demonstrat că agenții de contrast ultrasonografici (dintre care cel mai utilizat pe scară largă în practica clinică este SonoVue®) au un profil de siguranță foarte bun, cu o incidență redusă a efectelor adverse [16–20]. Conform American College of Radiology (ACR) Guidelines, severitatea reacțiilor adverse la SonoVue® a fost clasificată astfel [20,21] : a. ușoare, care se rezolvă de obicei fără un tratament specific: greață ușoară sau vomă, roșeața feței, prurit, urticarie ușoară, cefalee; b. moderate, care necesită consult medical și tratament specific: urticarie marcată, vomă severă, bronhospasm, edem facial, edem laringian, reacție vasovagală, hipotensiune ușoară; c. severe: șoc anafilactic, edem laringian sever, stop respirator, stop cardiac, edem pulmonar, confuzie, convulsii, comă, deces. Cel mai adesea, evenimentele adverse au fost ușoare și s-au rezolvat spontan într-un timp scurt, fără sechele. Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost dureri de cap (2,1%), greață (0,9%), dureri toracice (0,8%) și disconfort toracic (0,5%). Toate celelalte reacții adverse au avut o frecvență mai mică de 0,5% [22]. Majoritatea cazurilor de reacții alergice și hipotensiune arterială au apărut la câteva minute după injectarea AC. Rata efectelor adverse severe sau chiar fatale este extrem de redusă, fiind raportată o incidență a reacțiilor anafilactoide majore

de 0,0086% - 0,04% [16,19,23–25], un procent semnificativ mai mic în comparație cu rata reacțiilor anafilactoide întâlnită la AC pe bază de iod (0,035% 0,095%) [26] și la reacțiile anafilactoide asociate cu substanțe de contrast pe bază de gadolinu (6,3%) [27]. Un lucru remarcabil: nu s-a înregistrat niciun deces într-un studiu de peste 23000 pacienți, publicat în 2006 [28].

Odată cu apariția AC de generația a doua și cu răspândirea CEUS pe plan mondial, a apărut nevoia unei sistematizări a terminologiei și a tehnicii de examinare, pentru a crește performanța diagnostică a metodei. Au fost publicate recomandări de bună practică în toate Ghidurile CEUS ale EFSUMB și WFUMB, precum și de către grupul ACR CEUS LI-RADS [5,8,29–32]. Toate aceste recomandări au fost adunate, în 2017, într-un review intitulat „How to perform CEUS”, care standardizează tehnica de examinare CEUS în funcție de dovezile publicate și de experiența personală a experților EFSUMB, WFUMB și din grupul de lucru CEUS LI-RADS al ACR [18].

Pe durata examinării CEUS se evaluează în dinamică, în timp real, fazele de încărcare (captare) și spălare a agentului de contrast ultrasonografic, timp de câteva minute. Aceste faze vasculare sunt stabilite în mod convențional [29,31].

În prezent se folosesc tehnici cu indici mecanici scăzuți ($IM < 0,2$), care minimizează cantitatea de microbule distruse, prelungind perioada de examinare continuă peste 5 minute. [31]. Imaginea CEUS este creată prin sumarea semnalelor non-liniare provenite de la nivelul microbulelor și anularea semnalelor liniare produse de țesuturi [33]. Aceste tehnici necesită utilizarea unor transductori capabili să emită și să recepționeze o bandă largă de frecvențe, pentru colectarea unei game cât mai largi de frecvențe armonice [34].

Pe majoritatea ecografelor se afișează o imagine duală, care expune în paralel imaginea CEUS și imaginea în modul B. Pe imaginea CEUS, atenuarea țesuturilor, dependentă de IM și de „gain” (care controlează gradul de intensificare a ecourilor reprezentate pe ecran) trebuie să fie cât mai pronunțată, percepându-se doar câteva semnale acustice de la structurile intens reflectogene. Trebuie remarcat faptul că, pe majoritatea ecografelor, calitatea imaginii în modul B în afișajele cu imagini duale este inferioară celei obținute cu aceleași setări în modul fără contrast [18]. Se mai poate folosi afișarea unei singure imagini, în care imaginea CEUS se suprapune peste imaginea în modul B [31].

Pentru obținerea unei imagini CEUS de calitate, trebuie să ținem cont, pe de o parte, de capacitatea de supresie tisulară (dependentă de valoarea IM) și de sensibilitatea transductorilor de a recepționa semnalul armonic în bandă largă, iar pe de altă parte de intensitatea semnalului agentului de contrast (direct proporțională cu doza de contrast și cu

gradul de perfuzie a țesutului), precum și de fenomenul de atenuare și distrugere a microbulelor.

După cum am menționat anterior, primele aplicații ale metodei au apărut în cardiologie, fiind urmate de patologia focală hepatică. De aici, tehnica și-a diversificat continuu, în timp, gama de aplicații, ajungând să fie folosită în aproape toate domeniile în care se folosește ultrasonografia convențională.

Capitolul al 2-lea al acestei teze constituie o prezentare largă a particularităților, anatomice, structurale și funcționale ale splinei, precum și a patologiilor splenice pentru care CEUS și-a dovedit utilitatea. Splina, cel mai voluminos organ al sistemului limfatic, este adesea implicată în afecțiuni vasculare, neoplazice sau traumatice, în timp ce patologia sa proprie este foarte rară. Adesea, leziunile organului apar în contexte patologice complexe, cu afectare sistemică, monitorizarea splinei putând avea o semnificație importantă în monitorizarea acestor afecțiuni, în principal cronice. Numeroase leziuni pot fi asimptomatice sau cu simptomatologie discretă, deși nu arareori potențialul lor evolutiv este sever. Analiza lor include un întreg portofoliu de investigații, alcătuit din probele funcțional-biochimice, tehnicile imagistice, examenul histologic, acolo unde este necesar, totul corelat cu tabloul clinic al pacientului.

Splina este un organ parenchimos intraperitoneal localizat în hipocondrul stâng, subdiafragmatic, în raport anatomic direct cu rebordul costal (coastele 9-11), marea curbură a stomacului, flexura splenică a colonului, coada pancreasului și rinichiul stâng. Are o poziție oblică, cu polul superior orientat spre posterior și polul inferior spre anterior. Hilul vascular este situat pe fața medială a splinei.

Splina are o vascularizație de aport unică, prin artera splenică. Aceasta este ramul cel mai lung și mai tortuos al trunchiului celiac, are un traiect de regulă pe versantul postero-superior al pancreasului și intră în hil prin ligamentul spleno-renal. Prezintă multiple variante anatomice legate de origine, traiect, ramificațiile terminale și raporturile cu pancreasul și vena splenică [35]. În paralel cu divizarea arterei splenice în ramuri primare și secundare, parenchimul splenic se împarte la rândul său în lobi și segmente. Majoritatea ramurilor arteriale segmentare nu prezintă anastomoze, circulația splenică fiind o circulație de tip terminal, anastomoze intersegmentare fiind observate în studii doar la 14% dintre cazuri [35–47].

Drenajul venos al splinei este realizat prin vena splenică, rezultată prin unirea - în afara hilului - a 2-3 trunchiuri venoase. Vena splenică (VS) este dispusă în paralel cu artera, și, spre deosebire de aceasta, urmează un traiect drept, posterior de segmentele corporeo-

caudale ale pancreasului. În dreptul gâtului pancreatic se unește cu vena mezenterică superioară, intrând în alcătuirea venei porte. Spre deosebire de arteră, vena nu cunoaște anomalii, până în prezent fiind publicat doar un caz de malformație congenitală, cu vena splenică situată anterior de pancreas [48]. Are ca tributare venele gastrice scurte, vena gastroepiploică stângă, vena mezenterică inferioară și venele pancreatice.

Vasele limfatice au traiect paralel cu arterele și ramurile acestora. La nivelul hilului se anastomozează cu vase limfatice care drenează aria fornixului gastric și coada pancreatică, îndreptându-se ulterior spre ganglionii pancreaticolienali, situați de-a lungul marginii superioare a pancreasului și mai departe spre ganglionii celiaci. Inervația splinei este asigurată de plexul splenic (lienal), format din fibre cu originea în plexul celiac, ganglionul celiac stâng și din nervul vag drept. Filetele nervoase ajung până la nivelul trabeculelor splenice, unde vor inerva vasele și fibrele musculare netede de la acest nivel, cu rol în splenocontractie.

Splina este delimitată la exterior de o capsulă compusă din țesut fibros dens, fibre elastice și mușchi neted. Este alcătuită din 4 componente majore: țesutul de susținere, pulpa albă, pulpa roșie și sistemul vascular. În esență, splina este organizată ca un „arbore” de vase arteriale ramificate [49]. În interiorul splinei există două tipuri de circulație: o circulație lentă (circulație „deschisă”) care funcționează ca un filtru pentru eritrocite, în care arteriolele de tip terminal se deschid în rețeaua reticulară a pulpei roșii, sângele fiind apoi colectat în sinusoidale splenice și o circulație rapidă (circulație „închisă”), în care arteriolele sunt conectate direct cu sinusurile venoase splenice, evitând rețeaua reticulară. Până la 90% din fluxul total de sânge splenic călătorește prin sinusurile venoase adiacente, ocolind rețeaua reticulară a pulpei roșii [50]. Aceste trăsături specifice ale microvascularizației sunt vizibile la examinările imagistice cu contrast, inclusiv la explorarea CEUS.

În practica clinică de rutină, majoritatea ecografiștilor măsoară doar diametrul longitudinal maxim, deoarece un studiu publicat de Lamb în 2002 a dovedit o bună corelație între lungimea splinei măsurată în decubit lateral drept și volumul, măsurat prin computer-tomografie [51]. Același studiu a concluzionat că măsurarea lungimii splenice în practica clinică curentă este un indicator foarte bun al mărimii reale a splinei [51]. Pe lângă măsurarea diametrului, s-a sugerat să fie calculată și cea mai mare suprafață. Un alt studiu, care descrie hipertensiunea portală la pacienții cu ciroză, a definit o splină normală ca având o suprafață < 45 cm², o splină moderat mărită cu suprafața între 45-65 cm² și o splenomegalie marcată având o arie > 65 cm² [52].

Examinarea ultrasonografică a splinei se face de elecție a jeun, cu pacientul în decubit dorsal sau lateral dreapta, în abord coronal intercostal stâng la nivelul celui de-al nouălea spațiu intercostal. Pentru examinarea splinei se folosește de obicei un transductor convex, cu bandă largă de frecvențe, de 2-5 MHz și setări specifice optimizate pentru CEUS [18]. Este foarte importantă examinarea în totalitate a splinei, pentru a putea detecta leziuni de mici dimensiuni. În acest caz, pentru detecția microleziunilor focale distribuite difuz, ca în cazul patologiilor hematologice sau al suspiciunii de microabcese fungice, se recomandă utilizarea de transductori liniari cu frecvențe de transmisie mai mari, de regulă 5-12 MHz, care permit vizualizarea planurilor superficiale la o rezoluție spațială mai mare. Dacă se optează ulterior pentru utilizarea sondelor liniare la examinarea CEUS, dozele de AC trebuie crescute, de regulă dublate, datorită ritmului de distrugere mai rapid al microbulelor sub acțiunea ultrasunetelor cu frecvență crescută.

În mod normal trebuie găsit un compromis între doza de AC administrată și setările specifice ale ecografului, dintre care cele mai importante sunt IM și frecvența de transmisie a ultrasunetelor. Acest lucru creează un echilibru între intensitatea și penetrabilitatea semnalului, pe de o parte, și stabilitatea microbulelor, pe de altă parte [18]. Un IM mai mare are ca rezultat un semnal acustic mai puternic și o penetrabilitate mai bună a ultrasunetelor, dar și o distrugere crescută a microbulelor. În funcție de doza de AC se reglează intensitatea semnalului acustic provenit de la nivelul microbulelor în faza arterială (pentru prevenirea suprasaturării structurilor și apariția atenuării posterioare) și durata de încărcare cu contrast (pentru a se asigura o concentrație suficientă a agentului de contrast în faza tardivă).

O regiune de interes la nivelul splinei poate fi localizată sau difuză. Poate să constituie o ROI (și implicit o indicație pentru explorare): a. orice anomalie structurală net sau imprecis delimitată care ridică suspiciunea existenței unei posibile formațiuni tumorale (obiectivele explorării fiind reprezentate de o mai bună vizualizare a leziunii și de caracterizarea naturii acesteia); b. un focar cu anomalii circulatorii evidențiate Doppler color (cu suspiciunea de malformație vasculară, tumoră vasculară sau fistulă arterio-venoasă dobândită); c. modificări structurale ambigue în context de afecțiune sistemică limfo sau mieloproliferativă (cu suspiciunea de infiltrat celular sau infarctare de parenchim); d. modificare structurală hipo/hiperecogenă cu baza orientată către capsula splenică (pentru identificarea modelului circulator și consolidarea diagnosticului de infarct); e. anomalii structurale apărute după traumatism abdominal forte (cu suspiciunea de dilacerare de parenchim); e. acumulare lichidiană subcapsulară posttraumatică (sugerând existența unui hematom subcapsular); f. sindrom dureros localizat la nivelul hipocondrului stâng,

persistent, asociat cu splenomegalie semnificativă (se va suspiciiona o infarctare de parenchim); g. stare septică asociată cu splenomegalie și durere iradiată în umărul stâng (cu suspiciunea de abces splenic sau subfrenic stâng).

Substanța de contrast se vizualizează rapid la nivelul arterelor splenice, la maxim 10-12 secunde de la injectare. Încărcarea cu contrast este neomogenă, datorită vitezelor diferite de curgere a sângelui la nivelul pulpei albe și pulpei roșii. Se creează așa-numitul aspect denumit „zebra pattern”, tipic dinamicii vasculare a splinei, pe care îl regăsim și la examinările CT și RMN cu contrast. Splina devine omogenă la 50-60 de secunde de la injectare, iar această încărcare omogenă cu contrast persistă până la 5-7 minute. Faza arterială durează între secundele 10-35 de la injectare și este urmată de faza venoasă, cu durata până la 2 minute. După 2 minute, AC dispare din venele splenice, dar rămâne sechestrat la nivelul sinusoidelor splenice mai mult decât la nivelul celorlalte organe. Venele apar transonice și pot mima lacerării [53,54]. Este important ca acest factor de eroare să fie cunoscut de către practician, iar în cazurile neclare să se realizeze o nouă injectare de AC pentru reanalizarea ariei suspecte [54]. La fel ca și în cazul altor organe, și în cazul splinei faza arterială va fi centrată pe aria de interes. Explorarea acesteia va fi continuă pe durata fazei arteriale, apoi intermitentă, pentru a evita distrugerea prea rapidă a microbulelor. Fazele arterială și tardivă sunt cele mai importante pentru diagnostic [6]. Faza arterială este importantă pentru caracterizarea formațiunilor focale, iar faza parenchimotoasă permite o delimitare netă a acestora sau a leziunilor traumatiche, precum și aprecierea gradului de spălare al AC intralezional.

În continuare am prezentat principalele patologii splenice, subliniind rolul CEUS în diagnosticul sau monitorizarea respectivelor patologii. Dintre patologiile prezentate în acest capitol sunt de menționat: patologia splenică difuză, splina accesorie sau splenoza, traumatismele splenice, infarctul splenic, abcesele bacteriene sau fungice, chisturile splenice, limfangioamele, pelioza, nodulii splenici solizi, hemangioamele și hamartoamele splenice, leziunile granulomatoase, tumorile benigne, maligne, sau borderline (limfoamele, metastazele splenice, angiosarcomul, tumorile vasculare epitelioidale, angiomul cu celule litorale), tromboza de venă splenică, anevrismul de arteră splenică, fistula arterio-venoasă.

CONTRIBUȚII PERSONALE

Ipoteza de lucru și obiectivele specifice

Scopul studiului nostru este de a demonstra utilitatea CEUS în practica clinică curentă, evaluând modelul diferit de încărcare cu AC al leziunilor splenice și acuratețea diagnostică a CEUS în diagnosticul pozitiv și diferențial al diferitelor tipuri de leziuni splenice, în comparație cu standardele de referință (RS).

Obiectivele specifice pe care le-am urmărit sunt următoarele:

- Prezentarea diferitelor tipuri de leziuni care pot fi evidențiate la evaluarea ecografică de rutină și care se pretează la analiză prin CEUS;
- Descrierea aspectului CEUS al leziunilor vasculare ale splinei, situație în care această examinare poate stabili diagnosticul pozitiv;
- Descrierea aspectului CEUS al țesutului splenic ectopic, situație în care această examinare poate, de asemenea, stabili diagnosticul pozitiv;
- Descrierea aspectului CEUS al leziunilor splenice cu caracter incert și analiza timpilor de încărcare și spălare ai AC la nivelul leziunilor focale splenice, precum și a timpului de tranzitare al leziunii de către AC (calculat din momentul apariției primelor microbule intralezional până la debutul spălării AC), în corelație cu alte evaluări imagistice sau histopatologice, evidențiind valoarea prognostică a CEUS pentru diagnosticul final al pacienților.

Pacienți și metode

Am realizat un studiu observațional, retrospectiv, de cohortă, care a inclus 189 de pacienți la care s-a efectuat CEUS pentru evaluarea unor leziuni splenice, în 5 clinici universitare din România (București, Cluj-Napoca, Timișoara, Craiova) în perioada ianuarie 2016-decembrie 2021.

Printre criteriile de includere folosite au fost: efectuarea unei examinări ecografice abdominale convenționale cu decelarea a cel puțin unei leziuni sau neomogenități splenice și efectuarea unei examinări CEUS cu protocol dedicat pentru leziunile splenice detectate sau efectuarea unei examinări CEUS cu scopul dedicat de a detecta leziuni splenice sau tromboze vasculare. Au fost excluși pacienții cu leziuni splenice la care nu s-a efectuat CEUS, la care înregistrarea CEUS a fost incompletă sau la care nu s-a putut stabili un diagnostic cert.

Datele au fost colectate din dosarul electronic al pacienților, precum și prin evaluarea înregistrărilor ecografice. Datele demografice au fost colectate din fișele de evaluare, notându-se vârsta și sexul pacienților. De asemenea, au fost colectate date de anamneză referitoare la comorbiditățile pacienților, prezența simptomatologiei sugestive pentru o patologie cu afectare splenică, descoperirea incidentală a unei leziuni splenice.

Datele privind evaluarea ultrasonografică convențională s-au colectat conform unui protocol stabilit de comun acord de către toți examinatorii. S-a urmărit:

- evaluarea inițială a cavității abdominale, pentru identificarea unor elemente referitoare la patologia curentă a pacientului (adenopatii, ascită, mase tumorale etc.);
- evaluarea dimensiunilor splinei, notând diametrul bipolar și folosind clasificarea standard pentru splenomegalie;
- aspectul general al splinei (omogen/neomogen);
- prezența unor arii sau noduli cu aspect patologic sau a unor leziuni de tip vascular (tromboză arterială sau venoasă);
- evaluarea aspectului formațiunii/formațiunilor patologice notându-se localizarea, numărul, dimensiunile, aspectul ecografic, prezența sau absența semnalului Doppler, permeabilitatea arterei și a venei splenice;

În final, analiza imaginilor obținute a permis emiterea unei ipoteze diagnostice pentru tipul de leziune: vasculară, incertă, incertă cu caractere de benignitate, incertă cu caractere de malignitate. Imaginile au fost evaluate în cadrul unor sesiuni interdisciplinare, analizând atât aspectul ecografic cu stabilirea ipotezei diagnostice, cât și datele paraclinice și comorbiditățile pacienților.

CEUS a urmărit dinamica și modelul de încărcare și spălare al leziunii în fazele arterială, venoasă și tardivă, notându-se aspectele de hipo, izo, hiper sau non-captare. Au fost notate, de asemenea, localizarea leziunilor, dimensiunile, conturul și ecostructura acestora, pentru a compara aspectul la examinarea CEUS cu datele obținute prin ecografia standard. La pacienți selecționați s-a analizat timpul de tranzitare al leziunii de către AC și durata de timp până la spălarea substanței de contrast, în vederea unei corelații cu tipul de formațiune. Au fost selectate examinările la care acești timpi au putut fi stabiliți în urma vizualizării înregistrărilor.

S-au urmărit posibilitatea ca CEUS să fie concludentă, să stabilească un diagnostic pozitiv corect (leziuni maligne vs leziuni benigne), și să influențeze atitudinea terapeutică.

S-a notat, de asemenea, evoluția în timp a pacienților, precum și efectuarea unei examinări CEUS la distanță și diagnosticul final al pacienților.

După colectarea tuturor datelor, pentru fiecare pacient a fost întocmită o fișă de lucru. Datele au fost apoi introduse într-un fișier Microsoft Excel 2019™ și analizate statistic cu ajutorul programului SPSS versiunea 26 (SPSS Inc., Chicago, 91 IL, SUA).

Rezultate obținute

În total au fost incluși în studiu 189 de pacienți cu vârste cuprinse între 14 și 89 ani, vârsta medie fiind de 57,62 +/- 37 ani. Am remarcat o ușoară predominanță a sexului feminin (96 pacienți, reprezentând 50,79%) față de sexul masculin (93 pacienți, 49,21%).

Din punct de vedere al istoricului medical, majoritatea pacienților evaluați au prezentat comorbidități cronice – ciroză hepatică, infecție cronică VHB sau VHC, boală renală cronică (44,44% dintre pacienți). 33 pacienți (17,46%) nu prezentau un istoric medical semnificativ. Un total de 50 de pacienți, reprezentând 26,45%, aveau istoric de neoplazie, fie în sfera hematologică (9,52%), incluzând limfoame Hodgkin și non-Hodgkin, leucemii limfocitare cronice, fie neoplazii solide (16,93%) incluzând tumori renale, colonice sau hepatice. Toți pacienții au efectuat ecografie abdominală înainte de examinarea CEUS, decelându-se un total de 202 leziuni splenice. Majoritatea pacienților prezentau dimensiuni normale ale splinei, cu un diametru bipolar sub 13 cm (44,97%). În cazul a 3 pacienți splenectomizați s-au decelat formațiuni intraabdominale care au ridicat suspiciunea de splină ectopică. De asemenea, cei mai mulți pacienți evaluați prezentau un aspect omogen al splinei, cu evidențierea unei leziuni incerte (73,01%). La 25,39% dintre pacienți s-a remarcat neomogenitatea splinei asociată cu prezența unei formațiuni, iar la 1,58% dintre pacienți ecografia clasică nu a putut stabili cu exactitate prezența unui nodul.

Leziunile splenice decelate ecografic au fost caracterizate ca leziuni de tip nodul (80,95% dintre pacienți), arie neomogenă (14,28% dintre pacienți) sau leziuni de tip vascular (4,76% dintre pacienți). Dintre cele 202 leziuni decelate prin ecografie convențională, în cazul a 15 dintre ele, localizarea nu a fost precizată cu exactitate. Un număr de 64 de leziuni aveau distribuție difuză (31,68%), 19,30% dintre ele se aflau la polul inferior, 19,30% erau localizate central, 13,86% erau localizate la polul superior. Cei mai mulți pacienți (115 pacienți, reprezentând 56,93%) prezentau o singură leziune, în timp ce 14,85% prezentau mai puțin de 5 leziuni, iar 21,78% prezentau mai mult de 5 leziuni splenice. În cazul a 13 pacienți (6,43%) nu s-au identificat leziuni. În ceea ce privește dimensiunile, cele mai multe leziuni decelate prin ecografia convențională aveau un diametru maxim de peste 2 cm

(45,04%). Doar 19,80% aveau diametrul maxim mai mic de 1 cm, iar la 8,91% dintre cazuri la ecografia convențională nu s-a determinat diametrul exact sau nu au existat leziuni.

Cele mai multe leziuni decelate prezentau un contur net (68,31%), în timp ce 14,35% dintre formațiuni nu aveau un contur definit, evidențiable ecografic. Cea mai mare parte a formațiunilor decelate aveau un aspect ecografic neomogen (49,50%), iar 36,63% prezentau un aspect ecografic omogen. Aspectul ecografic nu a fost clar caracterizat la 13,86% dintre pacienți. Comparând aspectul formațiunilor întâlnite cu aspectul ecografic al parenchimului splenic normal, constatăm faptul că 49,50% dintre formațiuni erau hipocogene iar 21,28% hiperecogene. Au mai fost descrise 11,88% formațiuni izocogene, 5,44% formațiuni transonice, 1,98% formațiuni heterogene. La evaluarea Doppler a leziunilor splenice s-au decelat 24,25% leziuni cu semnal Doppler absent și 21,28% leziuni cu semnal Doppler prezent. La un procent de 54,45% din leziuni evaluarea semnalului Doppler nu a adus informații semnificative, din motive tehnice.

În urma evaluării prin ecografie convențională, majoritatea leziunilor splenice au avut caracter incert (59,40%). Doar 5 leziuni prezentau caractere certe de benignitate (2,47%) iar alte 29 leziuni aveau un aspect sugestiv pentru benignitate (14,35%). 6,93% dintre leziuni aveau un caracter sugestiv pentru neoplazie, în timp ce 16,83% reprezentau leziuni vasculare.

Evaluarea prin CEUS a evidențiat faptul că, în faza arterială a procedurii, majoritatea leziunilor au fost non-captante (26,73%) sau izocaptante (23,76%). În timpul venos al examinării s-au remarcat 26,73% dintre formațiuni non-captante. 16,33% dintre formațiuni nu prezentau spălare. Comparativ cu faza arterială, o leziune s-a menținut hipocaptantă, cu non-captare centrală. 18 leziuni (8,91%) s-au menținut izocaptante și 14 leziuni (6,93%) s-au menținut hipocaptante, cu un aspect similar timpului arterial al examinării. În timpul parenchimos al examinării, leziunea hipocaptantă cu non-captare centrală și-a menținut aspectul. 27,22% din leziuni au prezentat aspect de non-captare iar 12,87% nu au prezentat spălare. Ecografia cu contrast a evidențiat leziuni multiple, dispuse difuz în 30,19% din cazuri. Comparativ cu examinarea convențională, CEUS a demonstrat absența de leziuni patologice la 20 de pacienți (10,58%), la care examinarea a avut rolul de a detecta prezența nodulilor. În 60,84% din cazuri s-au identificat leziuni unice, în 15,34% din cazuri s-au identificat mai puțin de 5 leziuni, iar în 20,1% din cazuri s-au identificat peste 5 leziuni splenice. Examinarea CEUS a precizat conturul exact al formațiunilor în majoritatea cazurilor (86,13%). Evaluarea CEUS a decelat 66,83% leziuni splenice omogene și 17,32% leziuni neomogene.

Din punctul de vedere al spălării substanței de contrast, au fost întâlnite mai multe tipare. Astfel, 17,82% dintre leziuni prezentau încărcare arterială, fără spălare venoasă sau tardivă, 8,91% prezentau spălare moderată, 12,87% prezentau spălare discretă tardivă, 18,81% prezentau spălare precoce și rapidă, 31,69% nu prezentau încărcare sau spălare diferită de parenchimul splenic normal. În 9,90% din cazuri (10,58% pacienți fără leziuni vizibile) nu a fost descris un pattern.

Diagnosticul de leziune de tip vascular (permeabilitate vasculară/ hematom/ infarct splenic) a fost stabilit în 21,28% dintre leziunile splenice decelate. 38,11% dintre leziuni au avut caractere certe de benignitate și doar 1,48% au avut caractere certe de malignitate. 29,23% dintre leziunile întâlnite au rămas cu etiologie incertă după examinarea CEUS, iar în 9,90% din cazuri (10,58% pacienți) examenul CEUS a infirmat prezența unor leziuni splenice.

Dintre cei 182 de pacienți cu leziuni confirmate prin CEUS, la 145 de pacienți (79,67%) leziunile au fost descoperite incidental. 82 de pacienți erau simptomatici (pentru patologia de fond). În cazul a 37 de pacienți, leziunile nu au fost descoperite incidental, iar majoritatea pacienților (89,18%) prezentau simptome ale patologiei de fond.

După evaluarea cazurilor, am constatat că examinarea CEUS a dus la stabilirea diagnosticului în 70,79% din cazuri. În 3,96% din cazuri, diagnosticul a fost pus pe baza datelor de laborator iar în 0,9% din cazuri a fost nevoie de monitorizarea imagistică a pacientului pentru stabilirea diagnosticului final. Diagnosticul final a fost pus pe baza imagisticii CT în 5,94% din cazuri, pe baza RMN în 5,44% din cazuri sau pe examenul histopatologic în 12,87% din cazuri (Figura 1).

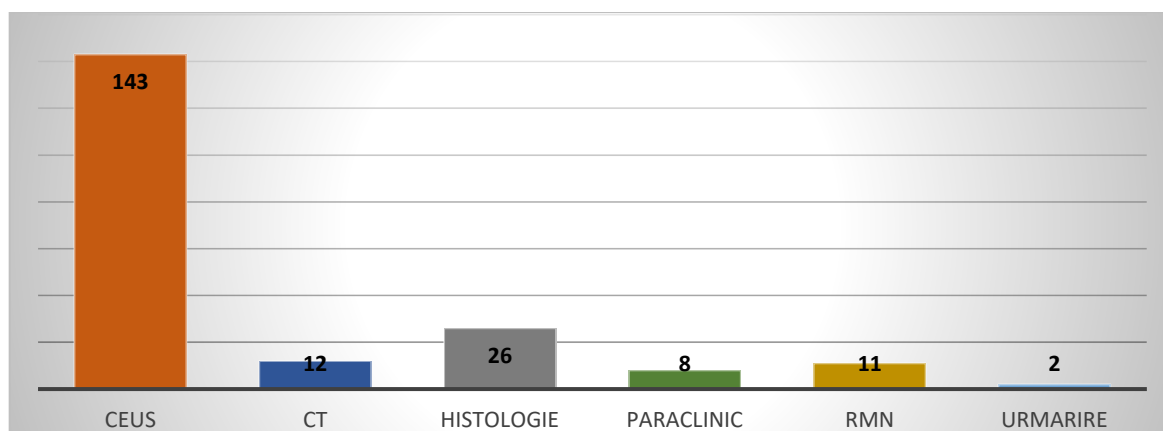


Figura 1. Metodele de stabilire a diagnosticului pozitiv pentru leziunile splenice în lotul de studiu.

În 72,77% dintre cazuri, examinarea CEUS a fost considerată concludentă pentru diagnostic. Mai mult decât atât, în 81,18% din cazuri s-a considerat că CEUS a influențat atitudinea terapeutică. Diagnosticul pozitiv a fost stabilit prin CEUS în 100% din cazurile cu patologie de tip vascular. CEUS nu a reușit să stabilească diagnosticul de malignitate în 30 de cazuri (90,90% din cazurile de malignitate din lotul de studiu). De asemenea, în 29 de cazuri nu a fost stabilită etiologia benignă a formațiunilor splenice (reprezentând 27,35% din totalul formațiunilor cu caracter benign) (Figura 2).

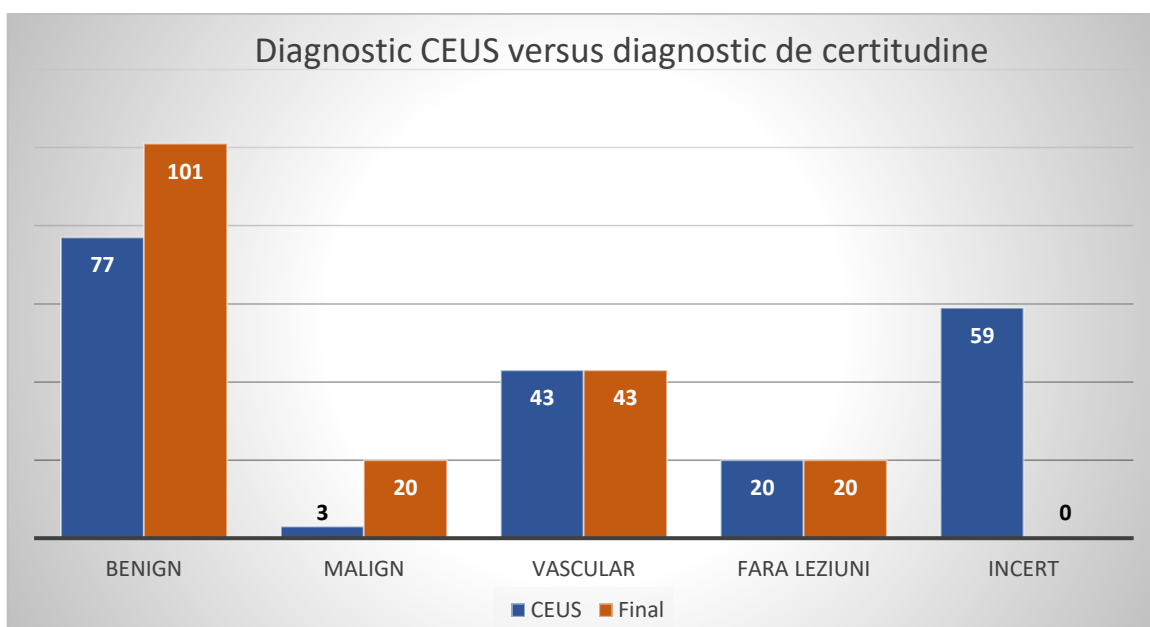


Figura 2. Compararea diagnosticelor stabilite prin CEUS cu diagnosticile de certitudine.

Din totalul leziunilor evaluate, diagnosticul final, confirmat prin datele clinice, imagistice și/sau histologice, a fost de benignitate în 106 cazuri (52,47%) întâlnite la un număr de 100 de pacienți. Vârsta medie a pacienților a fost de 56.3 ± 13.7 ani. Urmărind distribuția acestor pacienți în funcție de sex, se remarcă o ușoară predominanță a sexului feminin, fără semnificație statistică. În ceea ce privește antecedentele personale patologice ale pacienților, se remarcă predominanța pacienților cu infecții sau stări inflamatorii cronice, de tipul infecțiilor cu virusuri hepatitice, ciroză hepatică (46%), patologii autoimune sau infecțioase acute (12%). De remarcat că 17% din acest lot de pacienți prezentau în istoric neoplazii solide sau hematologice. 22% dintre pacienți nu aveau un istoric medical semnificativ. Dintre cele 106 leziuni splenice benigne diagnosticate, 83,96% au fost decelate incidental la US. De asemenea, 55,66% dintre leziuni au fost decelate la pacienți

asimptomatici. Majoritatea pacienților asimptomatici aveau ca patologie de fond infecții sau stări inflamatorii cronice (hepatite, ciroză hepatică) sau nu aveau o patologie de fond.

Leziunile benigne au fost întâlnite preponderent la pacienți cu splina de dimensiuni normale (52,83%) sau cu splenomegalie ușoară (23,58%). În trei cazuri (2,83%), leziunile au fost decelate la pacienți splenectomiți - leziuni de tipul splenoză.

În majoritatea cazurilor cu leziuni benigne (84,90%) ecostructura splinei a fost omogenă, cu nodul vizibil. Aspectul la ecografia convențională al leziunilor splenice benigne a fost preponderent de tip nodul (98,11%), doar două cazuri prezentând aspect de tip arie neomogenă.

Localizarea leziunilor splenice benigne a fost similar distribuită între zonele centrală și polare ale splinei (19,21%, 25,27%, respectiv 22,64%). Au fost întâlnite preponderent leziuni focale splenice unice (61,98%), leziunile multiple peste sau sub 5 la număr fiind întâlnite în proporții aproximativ egale (15,09% și respectiv 13,20%). Cele mai multe leziuni benigne splenice aveau dimensiuni peste 2 cm (43,39%), sau între 1 și 2 cm (34,90%). Doar 21,69% dintre leziuni aveau dimensiuni sub 1cm. Majoritatea leziunilor splenice benigne prezentau contur net, regulat la examinarea ecografică convențională (87,73%). În cazul a 4 leziuni (3,77% din cazuri), conturul nu a fost precizat la US convențională. Se remarcă o proporție ușor mai mare a leziunilor focale neomogene, comparativ cu cele omogene (53,77% versus 50%). Am observat predominanța leziunilor hipoecogene (45,28%) printre leziunile splenice benigne.

Evaluarea ecografică convențională a reușit să stabilească un caracter cert de benignitate pentru doar 4,71% dintre leziuni. 25,47% aveau caractere de benignitate fără a se putea preciza cu exactitate tipul de leziune, iar majoritatea leziunilor (60,37%) nu au putut fi încadrate ca posibil benigne sau maligne. Indicația de CEUS la pacienții cu leziuni cu diagnostic final de benignitate a constat în principal din descoperirea incidentală a unui nodul splenic în timpul efectuării ecografiei abdominale convenționale (66,98%). Alte două indicații frecvente au fost caracterizarea unor formațiuni splenice la pacienți cu istoric de neoplazie (13,20%) sau la pacienți cu patologie infecțioasă acută (7,54%).

La examinarea CEUS nu s-au constatat diferențe semnificative statistic față de examinarea convențională în ceea ce privește localizarea și numărul de noduli evidențiați ecografic. Se constată o similitudine a rezultatelor obținute convențional față de rezultatele obținute prin CEUS, atât în cazul nodulilor unici, cât și în cazul nodulilor multipli. Examinarea CEUS a evaluat mult mai exact conturul leziunilor focale splenice. Și în ceea

ce privește evaluarea ecostructurii formațiunilor splenice se constată faptul că examinarea CEUS relevă o ecostructură omogenă în majoritatea cazurilor de leziuni benigne (70,75%).

În timpul arterial al CEUS se constată că cele mai multe formațiuni benigne sunt izocaptante în comparație cu parenchimul înconjurător (32,07%) sau nu captează deloc contrastul (15,09%). Evaluarea nodulilor în faza venoasă relevă faptul că cele mai multe leziuni nu prezintă spălare (26,41%) sau prezintă spălare discretă (20,75%). Aspectul de izocaptare se menține la 14 dintre cei 34 de pacienți cu izocaptare în faza arterială, la fel ca și aspectul de non-captare. De remarcat că 8 leziuni (7.55%) au prezentat spălare rapidă, precoce și pronunțată iar 5 leziuni (4.7%) au prezentat spălare progresivă. În faza tardivă, cele mai multe leziuni benigne au prezentat spălare discretă (24,52%) sau absența spălării (19,81%). Cele 16 formațiuni non-captante și-au menținut aspectul și în faza tardivă (15,09%). Doar 11 leziuni (10,37% din leziunile benigne) au prezentat spălare pronunțată în faza tardivă, iar pentru 9 leziuni (8.5%) s-a remarcat spălarea progresivă, continuă. Dintre cazurile urmărite, s-a reușit evaluarea timpului de tranzitare al leziunii de către AC la 59 de leziuni (55,66%). Cele mai multe formațiuni splenice benigne au prezentat un timp de încărcare prelungit, peste 120 secunde (42,38% dintre formațiuni), în timp ce 35.6% dintre formațiuni au avut un timp de încărcare cuprins între 0 și 40 de secunde. De notat că pentru 20,33% dintre leziuni, acest timp s-a încadrat în intervalul 0-20 de secunde.

Pentru stabilirea diagnosticului pozitiv al formațiunilor benigne, CEUS a fost suficientă în 74,52% din cazuri. 12,26% din cazuri au necesitat explorări imagistice suplimentare (CT sau RMN) în timp ce în 7,54% din cazuri diagnosticul a fost pus pe baza datelor histologice obținute prin splenectomie sau biopsie splenică. Pentru restul cazurilor, diagnosticul final s-a bazat pe date de laborator sau urmărire imagistică.

Examinarea CEUS a fost considerată concludentă în 74,52% din cazuri. Mai mult decât atât, în 84,90% din cazuri s-a considerat că CEUS a adus informații suplimentare relevante pentru diagnostic și a influențat atitudinea terapeutică în cazul leziunilor benigne.

La nivelul lotului de pacienți au fost identificate 43 de leziuni de tip vascular, reprezentând 20,87%. Vârsta medie a pacienților a fost de 56,25 ani, cu extremele 14 și 80 ani. Se remarcă predominanța pacienților de sex masculin (58,13%). În ceea ce privește patologia de fond există o preponderență a pacienților cu istoric de patologie hepatică cronică (44,18%), ceea ce este în concordanță cu profilul clinicilor care au participat la studiu. În cazul celor mai mulți pacienți, leziunea vasculară splenică a fost decelată incidental (72,09%). Se remarcă faptul că majoritatea pacienților prezentau simptomatologie sugestivă pentru boala de fond (74,41%).

Leziunile de tip vascular s-au regăsit la pacienți cu splină de dimensiuni normale (37,29%) sau cu splenomegalie ușoară (25,58%). Cei mai mulți pacienți prezentau un aspect ecografic omogen (53,48%) sau neomogen al splinei (41,86%), cu evidențierea unei formațiuni splenice; doar în două cazuri (4,65%) ecografia convențională nu a putut preciza cu exactitate existența leziunii splenice. În doar 20,9% din cazuri leziunile au fost localizate la nivelul lumenului vascular, cele mai multe (32,55%) fiind localizate intraparenchimos difuz. În rest s-a observat o proporție relativ egală între distribuția polară inferioară sau centrală a leziunilor. Leziunile urmărite au fost în principal de tip arie (51,16%). Cei mai mulți pacienți prezentau leziuni unice (62,79%) sau mai puțin de 5 leziuni (23,25%). În cazul a 67,44% dintre pacienți, leziunile descrise ecografic aveau dimensiuni mai mari de 2 cm, în timp ce doar 6,97% aveau dimensiuni de sub 1cm. US convențională a decelat un contur șters al leziunilor vasculare în 46,51% din cazuri și un contur regulat, bine delimitat, în 44,18% din cazuri. Totodată, cele mai multe leziuni prezentau un aspect ecografic neomogen – 72,09%. Cele mai multe leziuni vasculare erau hipoecogene față de parenchimul splenic adiacent (53,48%), iar 18,60% erau izoecogene în comparație cu parenchimul înconjurător. Pentru cele mai multe leziuni nu s-a putut identifica semnal Doppler. La finalul investigației ecografice convenționale, 72,09% din leziuni prezentau aspecte înalt sugestive pentru leziuni de tip vascular, în timp ce diagnosticul a 27,90% dintre leziuni a rămas incert.

Nu s-au constatat diferențe semnificative în ceea ce privește localizarea și numărul de leziuni decelate după CEUS în comparație cu ecografia convențională. CEUS a permis delimitarea mai precisă și măsurarea mai exactă a dimensiunilor leziunilor vasculare. Totodată, la examinarea CEUS toate formațiunile decelate prezentau contur net delimitat, în comparație cu doar 44,18% din cazuri la ecografia convențională.

În faza arterială a CEUS, majoritatea leziunilor nu au captat AC (88,37%), sugerând leziuni de tip ischemic sau necrotic. Acest aspect s-a menținut și în fazele venoasă și tardivă pentru toate leziunile non-captante (88,37%) Au existat și trei cazuri particulare de hipocaptare pe toată durata examinării, aspect corespunzător unor contuzii splenice.

În 100% din cazuri CEUS a reușit stabilirea diagnosticului de certitudine în ceea ce privește leziunile de tip vascular (infarcte splenice, tromboză de venă splenică, necroză splenică post-embolizare). Diagnosticile au fost confirmate prin metode alternative în 81,39% din cazuri. Pentru restul cazurilor s-a considerat că nu este nevoie de confirmare.

Leziuni splenice maligne au fost diagnosticate cu certitudine în 32 de cazuri. Vârsta medie a pacienților a fost de 60.8 ± 13.7 ani. Se remarcă o predominanță a sexului feminin în acest subgrup de pacienți - 62,5%. Cei mai mulți pacienți aveau ca patologie subiacentă

hepatopatii cronice (34,37%), neoplazii parenchimotoase (25%) sau nu aveau un istoric relevant (25%). Jumătate dintre leziunile maligne au fost decelate incidental, însă 96,87% dintre pacienți prezentau simptomatologie.

Ecografia convențională a evidențiat dimensiuni crescute ale splinei la pacienții cu leziuni de tip malign, 31,25% dintre ei prezentând splenomegalie severă. În cele mai multe cazuri, noduli suspecti au fost clar vizibili la ecografia convențională, în asociere cu o splină omogenă (46,87%) sau neomogenă (46,87%). Majoritatea leziunilor identificate la ecografia convențională au fost de tip nodul – 90,62%. Totodată, cele mai multe leziuni au fost localizate difuz (62,5%). Cei mai mulți pacienți prezentau mai mult de 5 leziuni splenice (56,25%), în timp ce 31,25% prezentau leziuni unice. În lotul pacienților cu leziuni maligne, repartiția leziunilor a fost aproape egală între leziunile mai mari sau mai mici de 2 cm, cu o ușoară predominanță a leziunilor cu diametrul mai mare de 2 cm (53,12%). Cele mai multe leziuni maligne (65,62%) prezentau un contur net, bine delimitat, regulat. Se remarcă preponderența formațiunilor cu ecostructură neomogenă (56,25%) în sublotul leziunilor maligne; cele mai multe formațiuni au fost hipocogene. Examinarea Doppler a fost concludentă pentru 8 din cele 32 de formațiuni, 5 dintre ele fiind fără semnal Doppler iar 3 prezentând semnal Doppler. După examinarea ecografică convențională s-a constatat că 84,37% dintre formațiuni prezentau un aspect ecografic incert, în timp ce 15,62% aveau unele date care sugerau malignitatea.

Remarcăm că, deși cele mai multe leziuni au fost descoperite incidental (13 leziuni – 40,62%), reprezentând momentul primului diagnostic al unei patologii maligne, un număr de 15 leziuni (46,87%) au fost identificate la pacienți cu istoric de malignitate, dintre care 6 (18,75%) cunoscuți cu patologie hematologică malignă, iar 9 (28,12%) cu malignitate solidă. De asemenea, mai remarcăm că indicațiile s-au referit în principal la caracterizarea unor noduli splenici (29 leziuni – 90,62%), doar în 2 cazuri (6,25%) a fost vorba despre caracterizarea unei arii splenice.

Examinarea CEUS nu a decelat diferențe în ceea ce privește localizarea, numărul și dimensiunile leziunilor decelate prin ecografie convențională, cu 2 excepții. CEUS a reușit caracterizarea mai corectă a unei formațiuni splenice polinodulare, văzută ca nodul unic la evaluarea convențională. De asemenea, într-unul din cazuri, dimensiunile prin ecografia convențională au fost supraestimate comparativ cu CEUS. Am remarcat faptul că CEUS a permis delimitarea mult mai clară a conturului formațiunilor splenice.

În faza arterială a CEUS se poate observa variabilitatea tiparelor de captare a contrastului dar în faza venoasă a CEUS au predominat spălarea rapidă și precoce (40,62%)

și spălarea progresivă (28,12%). De asemenea, în faza tardivă a CEUS persistă aspectele de spălare pronunțată (56,25%) sau progresivă (18,75%). 6 formațiuni hipocaptante în timp arterial și-au menținut aspectul în faza venoasă și tardivă. În cazul a 17 formațiuni s-a calculat timpul de tranzitare al leziunii de către AC, valoarea medie situându-se la 14,16 secunde. Majoritatea leziunilor (14 leziuni – 82,35%) au avut un timp de tranzitare în intervalul 0-20 de secunde, 2 leziuni (11,76%) au avut un timp de tranzitare în intervalul 20-40 de secunde, iar pentru o singură leziune (un caz foarte rar de leiomiosarcom primar splenic [55], intervalul a fost între 40-120 de secunde.

După efectuarea CEUS, diagnosticul a rămas incert în 84,37% din cazuri. În doar 4 cazuri (12,5%) s-a stabilit diagnosticul cert sau posibil de malignitate. În majoritatea cazurilor, diagnosticul pozitiv a fost stabilit pe baza examenului histopatologic (56,25%). Examinarea CEUS a fost considerată concludentă în 34,37% din cazuri și a influențat atitudinea terapeutică în 75% din cazuri.

Folosind aplicația student test din cadrul programului SPSS am căutat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește datele demografice, datele obținute prin ecografia convențională și datele obținute prin CEUS, la pacienții cu leziuni splenice benigne și maligne.

Am constatat că în ceea ce privește vârsta pacienților nu există diferențe semnificative între cele două loturi de pacienți. Descoperirea incidentală a formațiunilor splenice este sugestivă mai degrabă pentru etiologia lor benignă, în timp ce prezența simptomatologiei ridică suspiciunea unei leziuni de etiologie neoplazică; amândouă aceste asocieri beneficiază de semnificație statistică ($p < 0.05$).

În ceea ce privește ecografia convențională, am căutat corelarea dimensiunilor splinei, a numărului, conturului, ecostructurii și a semnalului Doppler de la nivelul leziunilor cu caracterul malign sau benign al formațiunilor splenice. Se remarcă faptul că dimensiuni normale sau ușor crescute ale splinei se corelează cu prezența formațiunilor benigne, în timp ce splenomegalia importantă apare în asociere cu formațiunile tumorale maligne. Totodată, prezența formațiunilor unice sugerează leziuni cu caracter de benignitate, în timp ce prezența a mai mult de 5 noduli sugerează caracter de malignitate.

Referitor la examinarea CEUS, se constată asociații pozitive între numărul de noduli, aspectul venos și tardiv al leziunilor evaluate, modul de spălare și indicația CEUS cu diagnosticul de malignitate/benignitate (Tabel 1).

Tabel 1. Corelații între aspectele CEUS și caracterul malign sau benign al leziunilor splenice.

	Benign	Malign	Valoare P
CEUS			
Dimensiuni noduli			0.33
< 1 cm	22 (21%)	9 (29%)	
1-2 cm	38 (36.2%)	7 (22.6%)	
> 2 cm	45 (42.9%)	15 (48.4%)	
Contur noduli			0.22
Net, bine delimitat, regulat	100 (100%)	28 (96.6%)	
Șters	0 (0%)	1 (3.4%)	
Număr noduli			<0.001
Unic	75 (71.4%)	9 (29%)	
Multipli < 5	14 (13.3%)	4 (12.9%)	
Multipli > 5	16 (15.2%)	18 (58.1%)	
Ecostructură noduli			0.11
Omogen	74 (70.5%)	17 (54.7%)	
Neomogen	23 (21.9%)	10 (32.3%)	
NA	8 (7.6%)	4 (3.8%)	
Încărcare arterială			0.10
hipercaptare completă omogenă	5 (4.8%)	1 (3.2%)	
hipercaptare completă neomogenă	4 (3.8%)	0 (0%)	
hipercaptare inelară, hipocaptare centrală	7 (6.7%)	2 (6.5%)	
izocaptare	33 (31.4%)	6 (19.4%)	
hipocaptare omogenă	9 (8.6%)	6 (19.4%)	
hipocaptare neomogenă	4 (3.8%)	3 (9.7%)	
non-captare	16 (15.2%)	0 (0%)	
non-captare periferică, hipercaptare centrală	1 (1%)	0 (0%)	
hipercaptare a peretelui, non-captare în interior	4 (3.8%)	1 (3.2%)	
hipercaptare completă dinspre periferie	7 (6.7%)	2 (6.5%)	
hipercaptare completă dinspre centru	0 (0%)	0 (0%)	

hipocaptare	3 (2.9%)	3 (9.7%)	
hipocaptare discretă	5 (4.8%)	1 (3.2%)	
hipercaptare	1 (1%)	2 (6.5%)	
hipercaptare neomogenă, cu arii necrotice în interior	2 (1.9%)	4 (12.9%)	
hipocaptare, non-captare centrală	1 (1%)	0 (0%)	
hipercaptare în spițe de roată, dinspre centru și periferie	2 (1.9%)	0 (0%)	
hipocaptare a peretelui, non-captare în interior	1 (1%)	0 (0%)	
Aspect în faza venoasă			<0.001
fără spălare	27 (25.7%)	0 (0%)	
spalare rapidă, precoce, pronunțată	8 (7.6%)	13 (40.6%)	
spălare discretă	22 (21%)	2 (6.3%)	
non-captare	16 (15.2%)	0 (0%)	
spălare progresivă	5 (4.8%)	9 (28.1%)	
spălare discretă rapidă	1 (1%)	0 (0%)	
spalare progresivă a peretelui, non-captare în interior	1 (1%)	0 (0%)	
fără spălare la nivelul peretelui, non-captare în interior	3 (2.9%)	1 (3.1%)	
hipocaptare	7 (6.7%)	6 (18.8%)	
izocaptare	14 (13.3%)	0 (0%)	
hipocaptare, non-captare centrală	1 (1%)	0 (0%)	
Aspect în faza tardivă			<0.001
fără spalare	21 (20%)	0 (0%)	
spălare pronunțată	11 (10.5%)	18 (56.3%)	
spălare discretă	26 (24.8%)	0 (0%)	
non-captare	17 (16.2%)	0 (0%)	
spălare progresivă	9 (8.6%)	6 (18.8%)	
spălare progresivă a peretelui, non-captare în interior	1 (1%)	0 (0%)	

fără spălare la nivelul peretelui, non-captare în interior	3 (2.9%)	1 (3.1%)	
hipocaptare	7 (6.7%)	6 (18.8%)	
izocaptare	9 (8.6%)	0 (0%)	
hipocaptare, non-captare centrală	1 (1%)	0 (0%)	
Indicație CEUS			<0.001
1. splină neomogenă - suspiciune leziune splenică	2 (1.9%)	2 (6.3%)	
2. descoperirea întâmplătoare a unui nodul splenic/tromb vase splenice	71 (67.6%)	13 (40.6%)	
3. caracterizarea unui nodul splenic la un pacient oncologic	13 (12.4%)	9 (28.1%)	
4. caracterizarea unui nodul splenic la un pacient hematologic	1 (1%)	6 (18.8%)	
5. caracterizarea unui nodul splenic la un pacient cu infecție	8 (7.6%)	1 (3.1%)	
6. monitorizare post embolizare de arteră splenică sau post-chirurgical	1 (1%)	0 (0%)	
7. suspiciune splină ectopică/splenoză	7 (6.7%)	0 (0%)	
8. 8. verificare permeabilitate vase mari sau prezența necrozei intraparenchimos	0 (0%)	0 (0%)	
9. pentru detecția determinărilor secundare splenice la un pacient oncologic	0 (0%)	0 (0%)	
10. evaluare splina posttraumatic	1 (1%)	0 (0%)	
11. detecție noduli splenici la pacienți hematologici/infecțioși	1 (1%)	1 (3.1%)	
Mod de spălare			<0.001
Non-captare	25 (24%)	1 (3.2%)	
Spălare rapidă și precoce	11 (10.6%)	27 (87.1%)	
Spălare discretă și tardivă	25 (24%)	0 (0%)	
Spălare moderată	15 (14.4%)	3 (9.7%)	
Încărcare, fără spălare	28 (26.9%)	0 (0%)	
Durata încărcării	32 (0 - 225)	13 (9 - 16)	0.07

Ca și în cazul ecografiei convenționale, decelarea prin CEUS a unei singure leziuni splenice se asociază cu caracterul benign, în timp ce decelarea a peste 5 formațiuni se asociază cu caracterul malign.

Aspectul leziunilor în faza venoasă poate sugera caractere de malignitate. Astfel, leziunile care prezintă spălare precoce, pronunțată sau progresivă sunt mai probabil neoplazice, în timp ce leziunile non sau izo-captante sunt mai probabil de etiologie non-tumorală. Totodată, aspectul în faza tardivă a CEUS sugerează etiologia formațiunilor splenice, similar cu faza venoasă. Astfel, spălarea pronunțată reprezintă un important caracter de malignitate. Se constată faptul că timpul arterial al CEUS nu este suficient pentru stabilirea unei suspiciuni diagnostice, însă modul de spălare al formațiunii poate indica o leziune de tip neoplazic.

Am încercat o corelație între timpul în care AC tranzitează leziunea și benignitate/malignitate, însă nu s-a atins limita de semnificație statistică ($p=0,07$).

În tabelul 2 sunt prezentate sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă și negativă pentru variabilele studiate. Astfel, constatăm faptul că dimensiunile normale ale splinei prezic o leziune benignă cu o acuratețe de 56,9%, iar splenomegalia severă are o acuratețe de 76,6% în predicția formațiunilor maligne. Numărul mare de noduli splenici prezice caracterul malign al acestora cu o acuratețe de 77% în ecografia convențională și 78% în CEUS. Modul de spălare prezintă cea mai mare sensibilitate în caracterizarea leziunilor maligne, până la 100%. Descoperirea incidentală are o specificitate înaltă pentru leziunile benigne; în schimb, prezența simptomatologiei este specifică pentru nodulii maligni (92,4% și respective 96,8%).

Tabelul 2. Valori predictive pentru formațiunile maligne sau benigne.

	Predicție	Se (95%IC)	Sp (95%IC)	VPP (95%IC)	VPN (95%IC)	Acuratețe (95%IC)
Dimensiuni splină						
Splină normală	Benign	52.4% (42.4- 62.2%)	71.9% (53.2- 6.2%)	85.9% (77.3- 91.6%)	31.5% (25.5- 38.2%)	56.9% (48.2- 65.3%)
Splenomegalie severă	Malign	31.2% (16.1- 50%)	90.5% (83.2- 5.3%)	50% (31.4- 68.6%)	81.2% (77.2- 84.6%)	76.6% (68.7- 83.4%)

Nr. noduli > 5	Malign	54.8% (36-72.7%)	83.8% (75.3-90.3%)	50% (36.8-63.2%)	86.3% (80.9-90.3%)	77.2% (69.2-83.9%)
Nr. noduli > 5 (CEUS)	Malign	58% (39.1-75.5%)	84.8% (76.4-91%)	52.9% (39.6-65.9%)	87.2% (81.8-91.3%)	78.7% (70.8-85-2%)
Aspect venos (CEUS)						
Non-captare	Benign	15.2% (9-23.6%)	100% (88.8-100%)	100% (98-100%)	25.8% (24.3-27.4%)	34.5% (26.6-43.2%)
Spălare progresivă	Malign	29% (14.2-48%)	95.2% (89.2-98.4%)	64.3% (39.4-83.3%)	81.9% (78.3-85.1%)	80.1% (72.4-86.5%)
Spălare rapidă, precoce, pronunțată	Malign	59% (36.3-79.3%)	92.4% (85.5-96.6%)	61.9% (43.4-77.5%)	91.5% (86.7-94.7%)	86.6% (79.4-92%)
Aspect tardiv (CEUS)						
Spălare pronunțată	Malign	58% (39-75.5%)	89.5% (82-94.6%)	62% (46.5-75.5%)	87.8% (82.6-91.7%)	82.3% (74.9-88.3%)
Mod spălare (CEUS)						
Încărcare, fără spălare	Benign	26.7% (18.5-36.2%)	100% (88.8-100%)	100% (98-100%)	28.7% (26.4-31.1%)	43.4% (34.9-52.2%)
Spălare rapidă și precoce	Malign	87.1% (70.2-96.4%)	89.5% (82-94-6%)	71% (58-81.3%)	95.9% (90.4-98.3%)	89% (82.5-93.7%)
Incidentalom	Benign	92.4% (85.5-96-6%)	48.4% (30.2-66.9%)	85.8% (81.1-89.5%)	65.2% (46.7-80%)	82.3% (75-88.4%)

Simptomatologie	Malign	96.8% (83.3%- 99.9%)	51.4% (41.5- 61.3%)	37% (32.3- 41.9%)	98.2% (88.6- 99.7%)	61.8% (53- 69.9%)
------------------------	---------------	-----------------------------------	----------------------------------	--------------------------------	----------------------------------	--------------------------------

*Sp= specificitate, Se= sensibilitate, VPP= valoare predictivă pozitivă, VPN= valoare predictivă negativă.

Discuții

Studiul nostru multicentric a urmărit demonstrarea acurateții diagnostice a CEUS pentru diagnosticul leziunilor splenice în practica clinică curentă la nivel de medicină terțiară, în 5 centre universitare cu profil de medicină internă și gastroenterologie. În studiul nostru, CEUS s-a dovedit o foarte utilă metodă de diagnostic a leziunilor splenice, cu un profil de siguranță excelent al AC, nefiind raportate reacții adverse. Au fost incluși în studiu 189 de pacienți, cu 202 leziuni splenice. Examinarea CEUS a demonstrat absența de leziuni patologice în 20 de cazuri (10,58% dintre pacienți), la care examinarea a avut rolul de a detecta prezența nodulilor.

Așa cum am arătat, per global, CEUS a pus diagnosticul în 70,79% din cazuri. În afară de 31 de cazuri, infarcte splenice sau noduli cu caractere certe de benignitate, la care s-a considerat că diagnosticul este cert și nu este nevoie de confirmare, restul leziunilor au beneficiat de confirmare imagistică, histologică, biologică sau prin monitorizare imagistică. Pe de altă parte, examinarea CEUS a exclus prezența leziunilor splenice în 20 de cazuri în care aspectul ecografic convențional a fost neconcludent, ceea ce a condus la un diagnostic rapid și la eliminarea necesității unor examene mai costisitoare și grevate de riscuri (CT, RMN).

Dacă analizăm separat categoriile de leziuni, remarcăm că 43 (20,87%) au fost leziuni vasculare. În această categorie au fost incluse infarctele sau ischemiile splenice, hematoame, laceratii sau tromboze vasculare diagnosticate per primam sau în cadrul monitorizărilor postembolizare sau postchirurgical. De asemenea, aici a fost inclusă și verificarea permeabilității arterei sau a venei splenice, postprocedural sau în cadrul algoritmului de diagnostic al pancreatitelor acute.

Majoritatea leziunilor parenchimotoase vasculare au fost descoperite incidental (72%) la pacienți cu simptomatologie prezentă pentru boala de fond (74,41%). Mai mult de 60% au survenit pe spline normale sau cu splenomegalie ușoară. La ecografia convențională au apărut în mai mult de 50% din cazuri ca arii și mai puțin sub formă pseudonodulară, mai

mult unice decât multiple, cele mai multe neomogene, cu dimensiuni mai mari de 2 cm. Este cunoscut faptul că ecostructura în modul B variază cu vechimea ariei infarctate sau a hematomului. În studiul nostru, majoritatea leziunilor au fost hipoecogene. La examinarea CEUS, ariile infarctate, necrozele, lacerările, hematoamele și trombozele benigne nu au captat deloc AC pe toată durata explorării, în timp ce contuziile au apărut cu diferite grade de hipocaptare. Prin izocaptare au fost descrise vasele permeabile. Dacă în urma ecografiei convenționale s-a suspiciat o leziune vasculară în 72.1% din cazuri, restul rămânând incerte, CEUS a pus diagnosticul de certitudine în 100% dintre leziunile vasculare parenchimotoase și a stabilit cu certitudine permeabilitatea vasculară și tipul trombozelor (benigne sau maligne). Mai mult, a permis o delimitare și măsurare mult mai precisă a infarctelor, necrozelor, hematoamelor și ariilor ischemice. De notat că o parte din cazurile care nu au mai necesitat confirmare a diagnosticului au fost cele pentru care CEUS a avut rolul de a verifica permeabilitatea vasculară.

O altă situație în care CEUS a dovedit o acuratețe diagnostică de 100% a fost în diagnosticul țesutului splenic ectopic (spline accesorii sau splenoză). În studiul nostru au existat 7 cazuri (3,46%) în care CEUS a trebuit să facă diagnosticul diferențial între țesut ectopic sau mase abdominale (tumori sau adenopatii). În 3 cazuri a fost vorba de pacienți cu splenectomie posttraumatică în antecedente, în restul de 4 cazuri a fost vorba despre spline accesorii cu dispoziție atipică sau pentru diagnosticul diferențial cu adenopatii la pacienți neoplazici. La examinarea CEUS, elementul caracteristic a fost reprezentat de persistența AC intranodular pe o durată de timp mai mare de 5 minute, la fel ca în parenchimul splenic normal, spre deosebire de adenopatii sau neoplazii maligne, la care spălarea AC are loc mai devreme de 2 minute [56].

În studiul nostru au predominat leziunile benigne (106 leziuni întânite la 100 pacienți), într-un procent de 52,47%, în comparație cu cele maligne (32 leziuni). Statistic a existat o ușoară diferență de vârstă între loturi, leziunile benigne fiind descoperite la pacienți mai tineri, dar remarcăm că leziunile maligne au apărut preponderent după vârsta de 50 de ani, într-un procent de 87.5%. Notăm preponderența femeilor (62%) în lotul pacienților maligni, în timp ce leziunile benigne au avut o distribuție oarecum simetrică între sexe. Un alt lucru de remarcat este că în 17% din cazuri, nodulii benigni au fost diagnosticați la pacienți cu istoric de malignitate sau cu malignitate prezentă, ceea ce întărește faptul că determinările secundare splenice nu sunt o regulă la pacienții neoplazici. 83.96% dintre leziunile benigne au fost descoperite incidental, iar 55,66% dintre pacienți au fost asimptomatici la momentul diagnosticului. În comparație, 50% dintre leziunile maligne au

fost descoperite incidental, dar remarcăm faptul că 96.87% dintre pacienți erau simptomatici la momentul diagnosticului.

În ceea ce privește examinarea ecografică convențională, 73.5% dintre leziunile benigne s-au regăsit la pacienți cu splină normală sau cu splenomegalie ușoară, în timp ce 71.87% dintre pacienții cu leziuni maligne au prezentat splenomegalie, din care 31% au avut splenomegalie severă. Nodulii benigni au fost unici într-un procent de 61.98%, în timp ce nodulii maligni doar în proporție de 31,25%. Ambele categorii de noduli au avut preponderent dimensiuni mai mari de 1 cm și contur net, neomogenitatea fiind mai frecvent întâlnită la leziunile maligne. În ceea ce privește ecostructura, leziunile benigne au fost preponderent hipoecogene într-un procent de 45.28% și hiperecogene 31.13%. Pe de altă parte, procentul leziunilor hiperecogene și izoecogene a fost de 40.57%. În schimb, în lotul pacienților cu leziuni maligne, leziunile au fost preponderent hipoecogene într-un procent mult mai mare (75%).

În urma ecografiei convenționale, diagnosticul a rămas incert la 60.37% dintre leziunile benigne și la majoritatea leziunilor maligne.

În urma analizei fazei arteriale a CEUS, remarcăm modul diferit de încărcare cu AC la nivelul leziunilor, atât benigne, cât și maligne. Notăm pentru leziunile benigne nu mai puțin de 18 moduri diferite de încărcare cu AC, dintre care, cele mai frecvente au fost izocaptarea, la 34 de cazuri și noncaptarea, la 16 cazuri. Dacă, însă, urmărim leziunile cu diferite moduri de hipercaptare, acestea sumează 32 de leziuni, iar cele hipocaptante, 23 de leziuni. Același tipar diferit de încărcare cu contrast se regăsește și în cazul leziunilor maligne, dintre care lipsesc leziunile noncaptante. Totuși, în studiul nostru, există o ușoară predominanță a leziunilor hipocaptante și izocaptante. Lucrurile stau diferit în ceea ce privește faza venoasă, unde remarcăm lipsa spălării AC, izocaptare sau spălare discretă într-un procent de 60,32% dintre leziunile benigne. Totuși, patternul de spălare rapidă, spălare progresivă sau hipocaptare se regăsește la 18.9% din cazuri. În faza tardivă, acest pattern de spălare rapidă, progresivă sau hipocaptare este prezent la un sfert dintre leziunile benigne (25.5%). În schimb, toate leziunile maligne vor prezenta spălare rapidă și progresivă în majoritatea cazurilor în faza venoasă și tardivă, în două cazuri de determinări secundare spălarea a fost mai puțin intensă în faza venoasă, dar a devenit pronunțată în faza tardivă, iar o leziune cu conținut lichidian, nu a prezentat spălare la nivelul peretelui nici în faza venoasă, nici tardiv. Analiza timpului de tranzitare al leziunii s-a putut efectua doar pentru 59 de leziuni benigne și 17 maligne. Leziunile benigne pentru care timpul de tranzitare al leziunii a fost între 0 și 20 de secunde au fost: în 6 cazuri leziuni granulomatoase, 2 leziuni multiple

apărute în context de infecție acută, care au dispărut rapid sub tratament, un caz de noduli hemosiderotici, un caz de limfangiom, un caz hamartom, un caz hemangiom atipic. Leziunile benigne pentru care timpul de tranzitare al leziunii a fost între 20 și 40 de secunde au fost: 4 cazuri de leziuni granulomatoase, 2 hemangioame, un caz de noduli hemosiderotici, 2 cazuri de noduli benigni, dar cu etiologie incertă, unul dintre aceștia fiind descoperit la un pacient cu posibil istoric traumatic. Toate leziunile la care timpul de tranzitare a depășit 40 de secunde au fost leziuni de tip hemangiom/hamartom. În ceea ce privește leziunile maligne, leziunea cu timp de tranzitare între 40 și 120 de secunde este un caz de leiomiiosarcom splenic [55], iar cele 2 leziuni cu timp de tranzitare între 20 și 40 de secunde sunt determinări secundare splenice. Restul leziunilor, încadrabile în intervalul 0-20 de secunde, sunt reprezentate în principal de leziuni hematologice, dar și de metastaze splenice.

În urma analizei statistice, am stabilit mai multe corelații semnificative. Astfel, în ceea ce privește datele demografice, am constatat că o leziune splenică identificată incidental este mai probabil benignă, cu atât mai mult dacă este descoperită la un pacient asimptomatic. Corelația dintre descoperirea incidentală și caracterul benign al leziunii prezintă o sensibilitate (Se) de 92.4% (85.5-96.6%), dar o specificitate de doar 48.4% (30.2-66.9%), având o valoare predictivă pozitivă (VPP) de 85.8% (81.1- 89.5%), o valoare predictivă negativă (VPN) de 65.2% (46.7-80%) și o acuratețe diagnostică de 82.3% (75-88.4%). Prezența simptomatologiei este întâlnită la cea mai mare parte dintre pacienții cu leziuni maligne, având o Se crescută, de 96.8% (83.3%-99.9%), cu o Sp de 51.4% (41.5-61.3%) și o VPP de doar 37% (32.3-41.9%), dar o VPN de 98.2% (88.6-99.7%) și o acuratețe diagnostică de 61.8% (53-69.9%) pentru diagnosticul de malignitate.

În ceea ce privește ecografia convențională, am identificat corelații semnificative statistic ale caracterului benign sau malign cu dimensiunile splinei și numărul nodulilor. Astfel, o splină de dimensiuni normale sau ușor mărită se corelează cu benignitatea, în timp ce splenomegalia, în special cea severă, se corelează cu malignitatea.

Se remarcă anumite tipare înalt sugestive pentru benignitate sau malignitate. Lipsa completă a încărcării la nivel lezional este înalt sugestivă pentru benignitate, cu o Sp de 100% (88.8-100%) și o VPP de 100% (98-100%), dar prezintă o Se de doar 15.2% (9- 23.6%), o VPN de 25.8% (24.3- 27.4%) și o acuratețe diagnostică de 34.5% (26.6-43.2%), deoarece acest pattern este tipic și leziunilor vasculare, de tipul infarctelor, hematoamelor sau trombozelor vasculare. Patternul de încărcare cu contrast, fără spălare în faza venoasă sau tardiv prezintă, de asemenea, o Sp de 100% (88.8-100%) și o VPP de 100% (98-100%) pentru caracterul de benignitate. Patternul de spălare precoce, intensă și rapidă a AC prezintă

o Se de 87.1% (70.2-96.4%), o Sp de 89.5% (82-94-6%), o VPP de 71% (58-81.3%), o VPN de 95.9% (90.4-98.3%) și o acuratețe diagnostică de 89% (82.5-93.7%) pentru diagnosticul de malignitate.

Un studiu recent a evaluat aspectul CEUS pentru leziunile splenice maligne, aspectele definitorii constatate fiind: leziuni hipoecogene, cu margini nedefinite, fără zone chistice sau necrotice, asociind splenomegalie. La examinarea CEUS s-au constatat hipocaptare arterială, washout precoce, și prezența vascularizației intralezionale. În analiza prin regresia logistică multivariată, asocierea pattern-ului hipoecogen, hipocaptării arteriale și prezența vascularizației s-au dovedit a fi factori independenți pentru malignitate, cu o specificitate de 100%, dar cu o sensibilitate de doar 55% [57]. Datele sunt concludente cu rezultatele studiului de față, la care însă calcularea timpului de tranzitare al leziunii a dus la creșterea sensibilității detecției leziunilor maligne.

Un alt studiu care a evaluat 50 de pacienți cu leziuni splenice a constatat importanța CEUS în diferențierea leziunilor maligne sau benigne, cu o sensibilitate de 100%, specificitate de 98%, valoare predictivă pozitivă de 83% și valoare predictivă negativă de 100%, folosind, la fel ca în studiul prezentat în această lucrare, corelarea datelor obținute prin CEUS cu diagnosticul histologic și monitorizarea în dinamică a pacienților [58].

În ceea ce privește corelația dintre descoperirea incidentală, lipsa simptomatologiei și benignitate, aceasta a fost semnalată prima oară de către experții WFUMB într-un articol publicat în 2021 [59], dar nu s-au publicat până acum date statistice.

Ținând cont de datele existente în literatură, concordante cu cele obținute din cercetarea noastră, și asociind particularitățile ecografice menționate, propunem următorul algoritm de evaluare a leziunilor splenice, în vederea diagnosticului diferențial benign-malign, algoritm ce are ca scop creșterea eficienței diagnostice și prioritizarea accesului la alte investigații invazive (Figura 3).

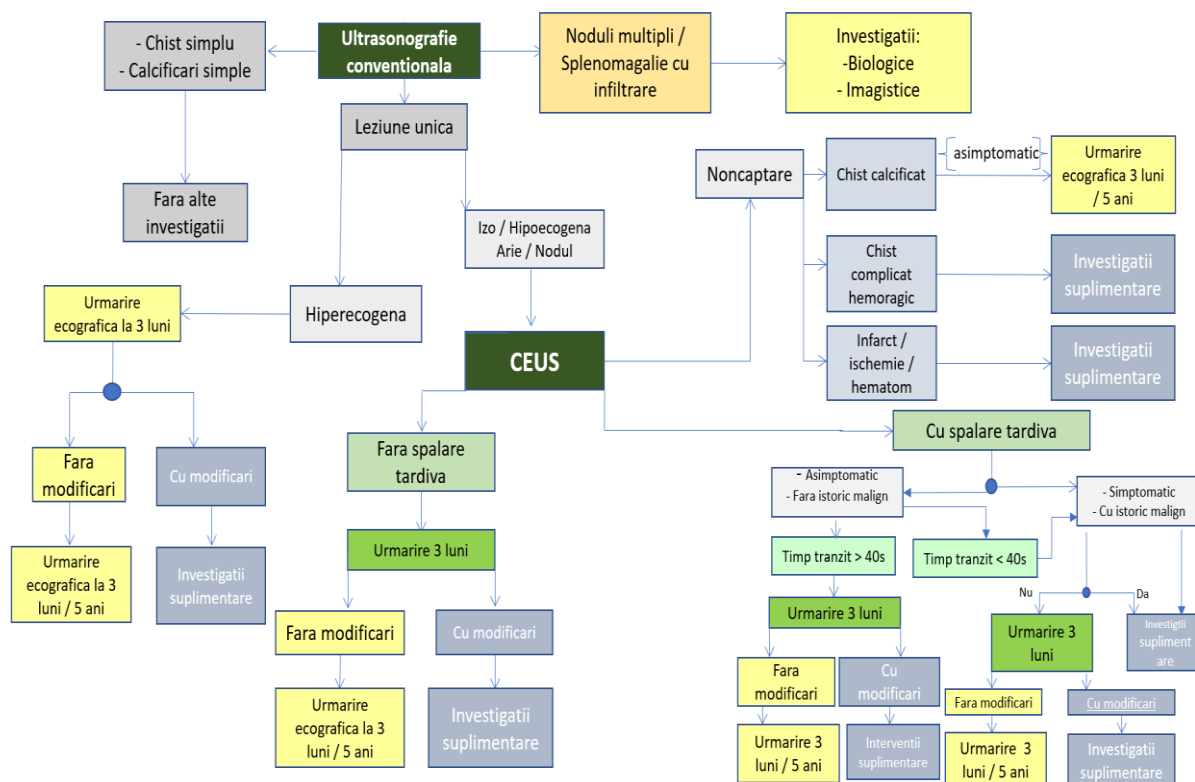


Figura 3. Algoritmul propus pentru diagnosticul leziunilor splenice, ținând cont de particularitățile CEUS.

Concluzii

CEUS s-a dovedit o tehnică imagistică de mare valoare în managementul pacienților cu leziuni splenice, fiind mai accesibilă și beneficiind de costuri mai reduse în comparație cu alte metode imagistice. Se poate efectua pe loc, în continuarea (firească) a unei ecografii convenționale, scurtând timpul necesar diagnosticului, la nevoie chiar la patul pacientului. Este non-iradiantă, iar AC este lipsit de toxicitate hepatică, renală și nu conține iod, putând fi folosit la pacienții cu insuficiență renală cronică. Riscurile de reacții adverse sunt semnificativ mai reduse în comparație cu alți AC.

În studiul nostru, CEUS a reușit să stabilească un diagnostic pozitiv în peste 70% din cazuri, orientând rapid atitudinea terapeutică și necesitatea unor investigații suplimentare. Leziuni vasculare, precum infarcte splenice, hematoame, arii necrotice sau tromboze vasculare, noduli splenici benigni sau țesut splenic ectopic au beneficiat de un diagnostic de certitudine. Metoda a permis selecția pacienților care au necesitat alte investigații, inclusiv diagnostic histologic.

Reamintind obiectivele propuse la începutul cercetării, constatăm eficiența CEUS în detecția leziunilor splenice de tip vascular, prin caracteristici clare. Totodată, luând în considerare aspectele captării arteriale și modalitățile de spălare, precum și, în mod particular, timpul de tranzitare al leziunilor, am putut elabora un algoritm facil pentru creșterea acurateții CEUS în diagnosticul leziunilor splenice.

O limitare importantă a studiului o reprezintă numărul relativ mic de pacienți evaluați, cu leziuni splenice diverse, ceea ce a împiedicat posibilitatea descrierii cu exactitate a aspectului tipic pentru fiecare tip de leziune, beneficiind de semnificație statistică. De asemenea, în ciuda eforturilor făcute, au existat date inconsecvente sau incomplete în evaluarea ecografică a pacienților (de menționat în special timpii de evaluare CEUS); acest fapt constituie o explicație pentru lipsa de semnificație statistică a unor parametri, al căror trend grafic este evident.

În perspectivă, voi propune evaluarea algoritmului propus pentru diagnosticul leziunilor splenice în vederea validării sale clinice precum și pentru a încuraja efectuarea CEUS în cât mai multe centre și pentru patologii variate, ținând cont de avantajele de necontestat ale acestei metode. Validarea algoritmului ar permite completarea ghidului actual privind leziunile splenice, constituind baza unui diagnostic rapid și eficient, precum și a unui management eficient din punct de vedere al costurilor și riscurilor. Consituirea unei baze de date la nivel național (sau universitar, pentru început) ce combină imagistica ecografică, cu alte metode de diagnostic - paraclinic, histologic, precum și cu datele clinice ale pacienților poate fi o oportunitate importantă pentru diseminarea, dar și standardizarea folosirii CEUS în practica curentă pentru diagnosticul leziunilor splenice. Analiza exhaustivă a unei astfel de baze de date ar permite elaborarea de noi protocoale diagnostice și terapeutice într-o varietate de patologii ce afectează direct sau indirect splina.

BIBLIOGRAFIE

1. Hall JT, Kim EE, Charnsangavej C, Wallace S, Haynie TP. Variable patterns of technetium-99m MAA perfusion in the therapeutically embolized liver. *J Nucl Med.* 1989 Jun;30(6):1012–7.
2. Groshar D, Embon OM, Frenkel A, Front D. Renal function and technetium-99m-dimercaptosuccinic acid uptake in single kidneys: The value of in vivo SPECT quantitation. *J Nucl Med.* 1991;32(5):766–8.
3. Honda T, Kumada T, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Comparison of contrast-enhanced harmonic ultrasonography and power Doppler ultrasonography for depicting vascularity of hepatocellular carcinoma identified by angiography-assisted CT. *Hepatol Res.* 2003 Dec;27(4):315–22.
4. Quai E, Calliada F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L, et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology.* 2004 Aug;232(2):420–30.
5. Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich CF, Cosgrove DO, Gilja OH, Bachmann Nielsen M, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med.* 2012 Feb;33(1):33–59.
6. Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, Bartels E, et al. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version). *Ultraschall der Medizin.* 2018;39(2):e2–44.
7. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsøe CP, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver--update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultraschall Med.* 2013 Feb;34(1):11–29.
8. Dietrich CF, Nolsøe CP, Barr RG, Berzigotti A, Burns PN, Cantisani V, et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver-Update 2020 WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultrasound Med Biol.* 2020 Oct;46(10):2579–604.

9. Sporea I, Badea R, Brisc C, Ioanițescu S, Moga T, Popescu A, et al. Romanian National Guidelines on Contrast Enhanced Ultrasound in clinical practice. *Med Ultrason*. 2017 Nov;19(4):401–15.
10. Correas JM, Bridal L, Lesavre A, Méjean A, Claudon M, Héléron O. Ultrasound contrast agents: Properties, principles of action, tolerance, and artifacts. *Eur Radiol*. 2001;11(8):1316–28.
11. Ignee A, Atkinson NSS, Schuessler G, Dietrich CF. Ultrasound contrast agents. *Endosc ultrasound*. 2016;5(6):355–62.
12. Paefgen V, Doleschel D, Kiessling F. Evolution of contrast agents for ultrasound imaging and ultrasound-mediated drug delivery. *Front Pharmacol* [Internet]. 2015;6. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2015.00197>
13. Marshall G, Sykes A, Berry J, Jonker L. The “humble” bubble: Contrast-enhanced ultrasound. *Radiography* [Internet]. 2011;17(4):345–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1078817411000538>
14. Lim AKP, Patel N, Eckersley RJ, Taylor-Robinson SD, Cosgrove DO, Blomley MJK. Evidence for spleen-specific uptake of a microbubble contrast agent: a quantitative study in healthy volunteers. *Radiology*. 2004 Jun;231(3):785–8.
15. Forsberg F, Goldberg BB, Liu JB, Merton DA, Rawool NM, Shi WT. Tissue-specific US contrast agent for evaluation of hepatic and splenic parenchyma. *Radiology*. 1999 Jan;210(1):125–32.
16. Piscaglia F, Bolondi L, Aiani L, Luigi Angeli M, Arienti V, Barozzi L, et al. The safety of Sonovue® in abdominal applications: Retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol*. 2006;32(9):1369–75.
17. Geleijnse ML, Nemes A, Vletter WB, Michels M, Soliman OII, Caliskan K, et al. Adverse reactions after the use of sulphur hexafluoride (SonoVue) echo contrast agent. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2009 Jan;10(1):75–7.
18. Dietrich C, Averkiou M, Bachmann Nielsen M, Barr R, Burns P, Calliada F, et al. How to perform Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) Affiliations An introduction to terminology. *Ultrasound Int Open*. 2017;3:E2–15.
19. Tang C, Fang K, Guo Y, Li R, Fan X, Chen P, et al. Safety of Sulfur Hexafluoride Microbubbles in Sonography of Abdominal and Superficial Organs: Retrospective Analysis of 30,222 Cases. *J ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2017 Mar;36(3):531–8.
20. Main ML. Ultrasound Contrast Agent Safety. From Anecdote to Evidence. *JACC*

- Cardiovasc Imaging [Internet]. 2009;2(9):1057–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.05.008>
21. Hu C, Feng Y, Huang P, Jin J. Adverse reactions after the use of SonoVue contrast agent: Characteristics and nursing care experience. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(44):e17745.
 22. Authority R. Revised safety information for SonoVue issued in Europe. *Reactions*. 2014;1527:6–15.
 23. Fischer C, Kunz P, Strauch M, Weber M-A, Doll J. Safety Profile of Musculoskeletal Contrast-Enhanced Ultrasound with Sulfur Hexafluoride Contrast Agent. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:269–80.
 24. Kitzman DW, Goldman ME, Gillam LD, Cohen JL, Aurigemma GP, Gottdiener JS. Efficacy and safety of the novel ultrasound contrast agent perflutren (definity) in patients with suboptimal baseline left ventricular echocardiographic images. *Am J Cardiol*. 2000 Sep;86(6):669–74.
 25. Wilson SR, Burns PN. Microbubble-enhanced US in body imaging: what role? *Radiology*. 2010 Oct;257(1):24–39.
 26. Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW. Trends in adverse events after IV administration of contrast media. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 Jun;176(6):1385–8.
 27. Hunt CH, Hartman RP, Hesley GK. Frequency and severity of adverse effects of iodinated and gadolinium contrast materials: retrospective review of 456,930 doses. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Oct;193(4):1124–7.
 28. Piscaglia F, Bolondi L. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol*. 2006 Sep;32(9):1369–75.
 29. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsoe CP, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver - Update 2012. *Ultraschall der Medizin*. 2013;34(1):11–29.
 30. Albrecht T, Blomley M, Bolondi L, Claudon M, Correas JM, Cosgrove D, et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound: January 2004. *Ultraschall der Medizin*. 2004;25(4):249–56.
 31. Paul Sidhu AS, Cantisani V, Dietrich CF, Helge Gilja O, Saftoiu A, Bartels E, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017

- (Long Version) Die EFSUMB-Leitlinien und Empfehlungen für den klinischen Einsatz des kontrastverstärkten Ul. EFSUMB Guidel Ultraschall Med [Internet]. 2018;39:2–44. Available from: <https://doi.org/10.1055/a-0586-1107>
32. ACR. CEUS LI-RADS® v2017 CORE 2017 [cited 2018 28.01.]. In. Available from: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS/CEUS-LI-RADS-v2017>.
 33. Simpson DH, Chin CT, Burns PN. Pulse inversion Doppler: a new method for detecting nonlinear echoes from microbubble contrast agents. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 1999;46(2):372–82.
 34. Whittingham TA. Broadband transducers. *Eur Radiol*. 1999;9 Suppl 3:S298-303.
 35. Manatakis DK, Piagkou M, Loukas M, Tsiaoussis J, Delis SG, Antonopoulos I, et al. A systematic review of splenic artery variants based on cadaveric studies. *Surg Radiol Anat*. 2021 Aug;43(8):1337–47.
 36. Bhivate V, Suresh R, Kharate R, Pandey N. Study of diameter, length, tortuosity of splenic artery and its branches with its clinical implications. *J Res Med Dent Sci*. 2014;2(4):22.
 37. Rajasekhar P, Hemasankar C. IJCRR STUDY ON ORIGIN , COURSE , BRANCHING PATTERN AND MORPHOMETRY OF SPLENIC ARTERY AND ITS BRANCHES SUPPLYING THE SPLEEN-A CADAVERIC STUDY. 2014;6(18).
 38. García-Porrero JA, Lemes A. Arterial segmentation and subsegmentation in the human spleen. *Acta Anat (Basel)*. 1988;131(4):276–83.
 39. Gupta CD, Gupta SC, Arora AK, Singh PJ. Vascular segments in the human spleen. *J Anat*. 1976 Jul;121(Pt 3):613–6.
 40. Ignjatovic D, Stimec B, Zivanovic V. The basis for splenic segmental dearterialization: A post-mortem study. *Surg Radiol Anat*. 2005;27(1):15–8.
 41. Katritsis E, Parashos A, Papadopoulos N. Arterial segmentation of the human spleen by post-mortem angiograms and corrosion-casts. *Angiology*. 1982 Nov;33(11):720–7.
 42. Liu DL, Xia S, Xu W, Ye Q, Gao Y, Qian J. Anatomy of vasculature of 850 spleen specimens and its application in partial splenectomy. *Surgery*. 1996 Jan;119(1):27–33.
 43. Rendina E, Pescarmona E, Marinozzi G. Comparative Study of the Arterial and Venous Segmental Circulation in the Human Spleen. *Vasc Surg* [Internet]. 1984 Sep

- 1;18(5):283–8. Available from: <https://doi.org/10.1177/153857448401800504>
44. Silva LFA, Silveira LMA, Timbó PS, Pinheiro SR, Barros LV, da Silva Filho AR. Morfometric study of arterial branching of the spleen compared to radiological study. *Rev Col Bras Cir.* 2011;38(3):181–5.
 45. Sow ML, Dia A, Ouedraogo T. Anatomic basis for conservative surgery of the spleen. *Surg Radiol Anat.* 1991;13(2):81–7.
 46. Swamy VL, D S, D JS, R ZB, N PM, Chaitanya K. Study of prehilum branches of splenic artery by dissection method. *Int J Med Res Heal Sci.* 2013;2(3):620.
 47. Dixon JA, Miller F, McCloskey D, Siddoway J. Anatomy and techniques in segmental splenectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1980 Apr;150(4):516–20.
 48. Lal H, Boruah DK, Yadav A, Samal A. Anteriorly Placed Splenic Vein: a Case Report. *Indian J Surg.* 2015;77(April):135–6.
 49. Mebius RE, Kraal G. STRUCTURE AND FUNCTION OF THE SPLEEN. 2005;(June):606–16.
 50. Schmidt EE, MacDonald IC, Groom AC. Comparative aspects of splenic microcirculatory pathways in mammals: The region bordering the white pulp. *Scanning Microsc.* 1993;7(2):613–28.
 51. Lamb PM, Lund A, Kanagasabay RR, Martin A, Webb JAW, Reznick RH. Spleen size: How well do linear ultrasound measurements correlate with three-dimensional CT volume assessments? *Br J Radiol.* 2002;75(895):573–7.
 52. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, D’Errico A, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol.* 1997 Dec;27(6):979–85.
 53. Miele V, Piccolo CL, Galluzzo M, Ianniello S, Sessa B, Trinci M. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in blunt abdominal trauma. *Br J Radiol.* 2016;89(1061).
 54. Valentino M, Serra C, Pavlica P, Barozzi L. Contrast-Enhanced Ultrasound for Blunt Abdominal Trauma. *Semin Ultrasound, CT MRI.* 2007;28(2):130–40.
 55. Ioanițescu ES, Grasu M, Toma L. Primary splenic leiomyosarcoma - Case report and literature review. *Med Ultrason.* 2022;24(1):114–6.
 56. Ioanitescu ES, Copaci I, Mindrut E, Motoi O, Stanciu AM, Toma L, et al. Various aspects of Contrast-enhanced Ultrasonography in splenic lesions - a pictorial essay. *Med Ultrason.* 2020;22(3):2521.
 57. Yang R, Lu Q, Xu J, Huang J, Gao B, Zhang H, et al. Value of Contrast-Enhanced

- Ultrasound in the Differential Diagnosis of Focal Splenic Lesions. *Cancer Manag Res.* 2021;13:2947–58.
58. Lerchbaumer MH, Kleemann T, Jung E-M, Nagel S, Hamm B, Fischer T. Vascular pattern and diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in spleen alterations. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020;75(2):177–88.
 59. Trenker C, Görg C, Freeman S, Jenssen C, Dong Y, Caraianni C, et al. WFUMB Position Paper—Incidental Findings, How to Manage: Spleen. *Ultrasound Med Biol.* 2021;00(00).

LISTA CU LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

- 1. Elena Simona Ioaniteșcu**, Ionel Copaci, Eugenia Mindrut, Otilia Motoi, Adriana Mercan Stanciu, Letitia Toma, Elena Laura Iliescu. Various aspects of Contrast-enhanced Ultrasonography in splenic lesions – a pictorial essay. *Medical Ultrasonography* 2020, Volum 22, No 3, pg 356-363, DOI: 10.11152/mu-2521
<https://www.medultrason.ro/medultrason/index.php/medultrason/article/view/2521/1639>
Factor de impact 1.611
- 2. Elena Simona Ioanițeșcu**, Mugur Grasu, Letiția Toma. Primary splenic leiomyosarcoma – case report and literature review. *Medical Ultrasonography* 2022, Volum 24, No 1, pg 114-116, DOI: 10.11152/mu-3325
<https://medultrason.ro/medultrason/index.php/medultrason/article/view/3325>
Factor de impact 1.611
- 3.** Corinna Trenker, Christian Görg, Simon Freeman, Christian Jenssen, Yi Dong, Cosmin Caraiani, **Elena Simona Ioanițeșcu**, Christoph F. Dietrich. WFUMB POSITION PAPER—INCIDENTAL FINDINGS, HOW TO MANAGE: SPLEEN. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2021, Volum 47, No 8, 2017-2032.
doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2021.03.032
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301562921001538>
Factor de impact 2.998
- 4.** Ioan Sporea, Radu Badea, Ciprian Brisc, **Simona Ioanițeșcu**, Tudor Moga, Alina Popescu, Adrian Săftoiu, Larisa Săndulescu, Zeno Spârchez, Roxana Șirli. Romanian National Guidelines on Contrast Enhanced Ultrasound in clinical practice. *Medical Ultrasonography* 2017, Volum 19, No 4, pg 401-415. DOI: 10.11152/mu-1349
<https://www.medultrason.ro/medultrason/index.php/medultrason/article/view/1349/1075>
Factor de impact 1.611