

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

GASTROENTEROLOGIE



**ROLUL EXAMINĂRII ECOGRAFICE ABDOMINALE ÎN
MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU BOLI
INFLAMATORII INTESTINALE (BOALĂ CROHN ȘI
RECTOCOLITĂ ULCERO-HEMORAGICĂ)**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. GHEORGHE CRISTIAN

Student-doctorand:

LEȘ ANDA-ELIZA

2022

Cuprins

INTRODUCERE.....	9
I. PARTEA GENERALĂ.....	16
1.BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE (BOALA CROHN ȘI RECTOCOLITA ULCERO-HEMORAGICĂ). DATE GENERALE.....	17
1.1 EPIDEMIOLOGIE ȘI DATE DEMOGRAFICE.....	17
1.2. ROLUL EXAMENELOR BIOLOGICE ÎN DIAGNOSTICUL ȘI MONITORIZAREA BII.....	20
1.2.1 Excluderea infecțiilor digestive.....	20
1.2.2 Teste serologice.....	20
1.2.3. Teste fecale.....	24
1.3. ROLUL ENDOSCOPIEI DIGESTIVE ÎN DIAGNOSTICUL ȘI MONITORIZAREA BII.....	28
1.3.1 Endoscopia digestivă în RCUH.....	28
1.3.2. Endoscopia digestivă în BC.....	29
1.3.3. Sisteme de clasificare a BII.....	30
1.4. ROLUL EXAMENELOR IMAGISTICE ÎN DIAGNOSTICUL ȘI MONITORIZAREA BII.....	36
1.4.1 Tomografia computerizată.....	36
1.4.2. Imagistica prin rezonanță magnetică.....	37
1.4.3 Ecografia intestinală transabdominală.....	40
II. CONTRIBUȚII PERSONALE.....	46
2. CORELAȚII ÎNTRE ECOGRAFIA INTESTINALĂ TRANSABDOMINALĂ ȘI MARKERI BIOLOGICI CU ROL ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOLI INFLAMATORII INTESTINALE.....	47

2.1. INTRODUCERE.....	47
2.2. OBIECTIVELE STUDIULUI.....	48
2.3. MATERIAL ȘI METODE.....	48
2.4. REZULTATE.....	51
2.5.DISCUȚII.....	117
3. COMPARAȚIE ÎNTRE CARACTERISTICI IMAGISTICE DECELANTE ECOGRAFIC INTESTINAL ȘI PRIN TOMOGRAFIE COMPUTERIZATĂ.....	122
3.1. INTRODUCERE.....	122
3.2. OBIECTIVELE STUDIULUI.....	122
3.3. MATERIAL ȘI METODE.....	122
3.4. REZULTATE.....	125
3.5. DISCUȚII.....	132
4. ELABORAREA UNUI SCOR DE PREDICȚIE A NECESITĂȚII INTENSIFICĂRII TRATAMENTULUI BAZAT PE CRITERII ECOGRAFICE INTESTINALE.....	135
4.1 INTRODUCERE.....	135
4.2. OBIECTIVELE STUDIULUI.....	135
4.3. MATERIAL ȘI METODE.....	136
4.4. REZULTATE.....	137
4.5. DISCUȚII.....	155
5. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE.....	160
5.1 CONCLUZII.....	160
5.2 CONTRIBUȚII PERSONALE.....	162
BIBLIOGRAFIE.....	164

Lista cu lucrările științifice publicate

Articole publicate in extenso în reviste de specialitate

1. **Anda Leș**, Răzvan Iacob, Roxana Saizu, Bogdan Cotruță, Adrian Ionuț Saizu, Speranța Iacob, Liliana Gheorghe, Cristian Gheorghe, Bowel ultrasound: a non-invasive, easy to use method to predict the need to intensify therapy in inflammatory bowel disease patients, *J Gastrointestin Liver Dis*, 2021;30(4), ahead of print, DOI: <http://dx.doi.org/10.15403/jgld-3726>

<https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/3726>

2. **Anda Leș**, Ion Băncilă, Anca Dimitriu, Razvan Iacob, Bogdan Cotruță, Iuliana Pîrvulescu, Ioana Lupescu, Cristian Gheorghe, Bowel ultrasound for acute diverticulitis - technical aspects in three different clinical settings, *Surg. Gastroenterol. Oncol.* 2021;26(2):143-150, DOI: 10.21614/sgo-26-2-351

https://www.sgo-iasgo.com/article/bowel-ultrasound-for-acute-diverticulitis-technical-aspects-in-three-different-clinical-settings_full-text

3. **Anda Leș**, Dimitriu Anca, Costache Roxana, Gheorghe Liana, Gheorghe Cristian, Ultrasonographic assessment of Crohn's disease patients: can be easier and more affordable for clinical practice?, *J Gastrointestin Liver Dis*, 2019; 28 (1): 129-132

Prezentări orale la manifestări științifice organizate de asociații profesionale naționale

1. **Anda Leș**, Cristian Gheorghe, Is bowel ultrasonography able to predict the need of step-up therapy in patients with IBD in real life?, 13th National Symposium on Inflammatory Bowel Diseases, Septembrie 2021, București, România

2. **Anda Leș**, Cristian Gheorghe, Diagnostic and therapy of Chronic pancreatitis according to UEG Guidelines, Bucharest Pancreatic Fest, Sep 2021, București, România

3. **Anda Leș**, Gheorghe Cristian, Transabdominal bowel sonography observations corresponding to parietal inflammation in inflammatory bowel diseases, prezentare orală, Congresul National de Coloproctologie, Dec 2020, București, România

4. **Anda Leș**, Gheorghe Cristian, Evaluarea ecografica transabdominala a tubului digestiv in bolile inflamatorii intestinale ,prezentare orală, Congresul National de Chirurgie, București, Noi 2020, București, România

5. **Anda Leș**, R. Iacob, Roxana Costache, Liana Gheorghe, C. Gheorghe, Tehnici moderne de imagistica in patologia digestiva: ecografia intestinala transabdominala, prezentare orală, Zilele Institutului Clinic Fundeni, Sep 2019, București, România

6. **Anda Leș**, R. Iacob, Roxana Costache, Liana Gheorghe, C. Gheorghe, Key features of bowel ultrasonography in managing inflammatory bowel disease patients, prezentare orală, 11th National Symposium on Inflammatory Bowel Diseases, Sep 2019, București, România

7. **Anda Leș**, Gheorghe Cristian, Correlation Between Sonographic Measurements in Inflammatory Bowel Diseases and Biological Markers of Disease Activity, prezentare orală, premiul pentru prezentarea de tip poster, 10th National Symposium on Inflammatory Bowel Diseases, Sep 2018, București, România

8. **Leș Anda**, Gheorghe Cristian, Transabdominal bowel sonography observations corresponding to parietal inflammation in inflammatory bowel, J Gastrointestin Liver Dis ,Vol 27, suppl.2, p15, Mai 2018

9. **Anda Leș**, Gheorghe Cristian, Bowel Ultrasonography in Inflammatory Bowel Diseases patients, prezentare orală, Școala de Vară a tinerilor gastroenterologi, Iul 2017, Paltinis, Romania

Postere la manifestări științifice organizate de asociații profesionale nationale

1.**Leș Anda**, Ana-Maria Sarbu, Radu Dumitru, Roxana Costache, Liana Gheorghe, Cristian Gheorghe, Comparison between bowel ultrasonography assessment and computed tomography in inflammatory bowel diseases patients: our experience, J Gastrointestin Liver Dis, Vol 28, suppl 2, p 154

2.Iacob Razvan, Bogdan Cotruță, Ion Băncilă, Monica Cojocar, Ionut Saizu, **Anda Leș**, Roxana Costache, Razvan Iacob, Cristian Gheorghe, Etiology and outcome of upper digestive bleeding in patients included in AP-ENDO program in a Tertiary Gastroenterology Center, J Gastrointestin Liver Dis, Vol 28, suppl 2, p 127

3.**Anda Leș**, Liana Gheorghe, G Becheanu, C. Gheorghe, Transabdominal bowel sonography observations corresponding to parietal inflammation in inflammatory bowel disease, J Gastrointestin Liver Dis, 2018, Vol 27, suppl 2, p 15

4. Bogdan Cotruță, R. Iacob, Antoaneta Stefan, **Anda Leș**, A. Saizu, C. Gheorghe, The Spectrum and the Mortality Rate of Upper Gastrointestinal Bleeding in a Tertiary Gastroenterology, J Gastrointestin Liver Dis, 2017, Vol 25, suppl 2, p 118

Postere la manifestări științifice organizate de asociații profesionale internaționale

1. **Anda Leș**, Bogdan Cotruță, Saizu Roxana, , Liana Gheorghe, Cristian Gheorghe, Bowel ultrasonography, a non invasive easy-to-use method to predict the need to step-up therapy in inflammatory bowel disease patients, Journal of Crohn and Colitis, 2021;15(1), S 409-S409

2. **Anda Leș**, Roxana Costache, Liana Gheorghe, Cristian Gheorghe, Ultrasonographic assessment in inflammatory bowel disease patients and fecal calprotectin levels: emerging tools in monitoring disease activity, United European Gastroenterology Journal, 2019; vol 7, no 8, suppl 1.

3. Roxana Elena Costache, **Anda Leș**, Ionut Adrian Saizu , Oana Stanciulea , Traian Dumitrascu, Razvan Iacob, Irinel Popescu, Liliana Simona Gheorghe, Cristian Gheorghe, Colectomy rates and postoperative complications with ulcerative colitis registered in a tertiary center, United European Gastroenterology Journal, 2019; vol 7, no 8, suppl 1

4. **Leș Anda**, Costache Roxana, Gheorghe Cristian, Correlation of faecal calprotectin levels and sonographic measurements in patients with inflammatory bowel diseases, Journal of Crohn's and Colitis, 2019; Vol 13, suppl 1, S220–S221

5. **Leș Anda**, Gheorghe Cristian, Correlation Between Sonographic Measurements in Inflammatory Bowel Diseases and Biological Markers of Disease Activity, Journal of Crohn's and Colitis, 2018; Vol 12, suppl 1, S249–S250

Partea generală

Boala Crohn (BC) și rectocolita ulcero-hemoragică (RCUH) sunt patologii ce fac parte din spectrul bolilor inflamatorii intestinale (BII) a căror etiopatogenie este complexă și multifactorială și cuprinde atât factori genetici cât și factori de mediu care provoacă un raspuns imun aberant ce alterează microbiota intestinală [1].

Aceste patologii, au o prevalență variabilă de la 1,5 la 213 cazuri la 100.000 de locuitori pentru boala Crohn [2,3] și de 2,4 la 294 de cazuri la 100.000 de locuitori pentru colita ulcerativă [2,4], fiind mult mai răspândite în Europa de Vest. Raportat la populația Europei, se apreciază că ar putea fi în prezent aproximativ 1,6 milioane de pacienți diagnosticați cu BC și 2,1 milioane de pacienți cu RCUH [5].

În România variabilele epidemiologice sunt printre cele mai scăzute din Europa [6] cu o incidență de 1/100.000 și prevalență de 2,54/100.000 pentru RCUH și de 0,5/100.000 respectiv 1,5/100.000 pentru BC [2].

Datele epidemiologice sunt prezentate pentru a evidenția amploarea BII atât la nivel mondial cât și național. Având în vedere evoluția acestor patologii până în prezent, ne putem aștepta la o ascensiune a incidenței în țara noastră ca urmare a creșterii nivelului de trai și adaptarea stilului de viață în consecință [7]. Lucrarea abordează subiectul BII în acest context al expansiunii epidemiologice de unde apare tocmai necesitatea elaborării unor metode de monitorizare a pacienților care să țină cont de evoluția îndelungată a bolii, de adeziunea pacientului la planul terapeutic pe termen lung și nu în ultimul rând de costurile asociate sistemului medical în tratarea acestor indivizi.

Diagnosticul în bolile inflamatorii intestinale este unul complex, la baza căruia stă ileo-colonosopia care trebuie coroborată cu valorile clinice, paraclinice și imagistice. De cele mai multe ori, stabilirea diagnosticului este o provocare pentru clinician, astfel că timpul până la diagnosticul pozitiv poate să varieze între 2 și 6 ani, în funcție de vârsta la care debutează simptomele [8].

Examinarea imagistică are un rol important în diagnosticul și monitorizarea pacienților cu BII cu atât mai mult cu cât 40 % dintre aceștia au manifestări extraintestinale [9] necesitând în istoria naturală repetate investigații imagistice. Peloquin și colaboratorii subliniază că pacienții cu boală Crohn primesc o doză de radiație secundară investigațiilor imagistice de 2,46 ori mai mare decât în cazul pacienților cu colită ulcerativă [10]. Doza de radiație anuală secundară investigațiilor primită de un pacient cu BC este de 3,1mSv/an iar a celui cu RCUH de 1,2mSv/an, echivalentul dozei de radiație ionizante naturale primită pe parcursul unui an, în medie, de un individ european [10]. S-au identificat anumiți factori de risc care sunt asociați cu doze înalte de radiație secundară expunerii medicale la acești pacienți: istoricul de rezecție, afectarea ileală, spitalizările multiple, tratamentul cu corticosteroizi sau biologic și fenotipul stenozant [11]. Majoritatea cancerelor și

leucemiile se asociază cu expunerea la radiații ionizante și există o relație dependentă de doză în oncogeneză. Riscul cel mai înalt este la persoanele expuse la vârste fragede iar acesta persistă toată viața. Aproximativ 2% din cancere ar putea fi atribuite radiației secundară investigațiilor imagistice[12]. Pacienții cu BII au un risc crescut de cancer de colon secundar bolii cronice iar la acest risc se adaugă și cel asociat tratamentului [13,14]. Tocmai în acest context, există la momentul actual o preocupare în vederea limitării expunerii la radiații ionizante prin investigații imagistice.

Ținta terapeutică în BII este vindecarea histologică. Pentru obținerea probelor histologice sunt necesare repetate examinări endoscopice care pot să limiteze complianța pacientului și care se pot asocia cu anumite complicații dintre care cea mai de temut este perforația[15]. Din nevoia limitării examenelor invazive și din abordarea centrată pe pacient cu scopul de a crește aderența la planul de monitorizare, au apărut alte metode de investigare cum sunt imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), ecografia abdominală sau metodele biologice de monitorizare a activității inflamatorii din care face parte calprotectina fecală.

Abordarea centrată pe nevoile pacientului trebuie să țină cont de reticența pacientului la efectuarea unei colonoscopii, procedură care este cel mai greu de acceptat de către pacient din considerente legate de disconfortul abdominal sau de rușinea resimțită de acesta. Ecografia abdominală, este în percepția pacientului metoda de investigație cea mai bine tolerată și ușor acceptată [16].

Datele referitoare la caracteristicile pacientului cu BII sunt menite să sublinieze fenotipul acestuia, fiind de cele mai multe ori individ tânăr cu nevoi și așteptări raportate la propria percepție despre boală, fapt ce poate limita complianța acestuia la investigații invazive repetate. În plus, având în vedere caracterul ondulant al acestor patologii cu multiple episoade de remisiune ce alternează cu pusee inflamatorii și ținând cont de evoluția cronică a acestora, este necesară folosirea investigațiilor imagistice ce folosesc radiații ionizante cu ponderație.

Ecografia intestinală trans-abdominală (EIT) capătă un rol din ce în ce mai important în abordarea patologiilor digestive luminale iar în ceea ce privește BII, aceasta devine un tip de investigație din ce în ce mai folosită în monitorizarea evoluției bolii. Astfel că, ghidurile actuale recomandă folosirea ecografiei intestinale transabdominale atât în diagnosticul cât și în monitorizarea pacienților cu BII împreună cu celelalte metode de evaluare imagistică și biologică [17,18].

De la începuturile tehnicii ecografice ce pornesc din secolul nouăsprezece până destul de recent, organele digestive non-parenchimotoase au fost excluse din examenul ecografic din cauza interferării gazului din lumenul digestiv deși Hauser și colaboratorii au atras atenția asupra potențialului EIT încă din 1974 [19].

Ecografia abdominală este printre primele metode de investigație în practica curentă și mai important, este ghidată de simptomatologia pacientului. Aceasta are numeroase avantaje prin faptul că este foarte accesibilă și larg răspândită, scurtând semnificativ timpul până la o investigație imagistică care ar întârzia altfel planul terapeutic în detrimentul pacientului. Un alt avantaj major al acestei proceduri este receptivitatea pacientului la această metodă nefiind una invazivă. Nu în ultimul rând, în contextul în care latura economică a managementului pacienților cu boli cronice nu poate fi neglijată, EIT este de preferat în locul investigațiilor imagistice de înaltă performanță.

Ecografia intestinală necesită pentru o examinare corectă, evaluarea cu ajutorul unei sonde cu frecvență de 3-5MHz iar ulterior evaluarea cu sonde de frecvență mai înaltă de 5-15MHz ce permit obiectivarea celor 5 straturi ale peretelui digestiv [20]. Această procedură permite examinarea unui segment majoritar al tubului digestiv, excepție făcând rectul și jejunul proximal care pot fi acoperite de structuri supraiacente ce pot îngreuna vizualizarea [21].

În BII, ecografia intestinală permite evaluarea peretelui intestinal prin notarea unor caracteristici ale acestuia cum sunt: grosimea peretelui intestinal (GPI), structura stratificată a acestuia, prezența semnalului Doppler (SD), prezența de stenoze dar și de modificări extraintestinale ca hipertrofia mezenterului din adiacență sau prezența de adenopatii. Dintre toate aceste variabile, grosimea peretelui intestinal este cea mai importantă în evidențierea inflamației intestinale și aceasta se corelează cu scorurile clinice de activitate a bolii [22,23].

Valoarea limită de normalitate a GPI este de 2-3 mm pentru intestinul subțire și de 3-4 mm pentru colon deși nu există în acest moment o standardizare a metodei de măsurare sau a locului sau secțiunilor în care aceste variabile ar trebui notate [21]. Din acest motiv, există o variabilitate inter-observator a parametrilor decelați ecografic [24] iar în acest context, în lucrarea de față sunt prezentate datele obținute de un singur evaluator pentru a reduce riscul erorilor asociate acestei variabilități.

În diagnosticul BC, ecografia intestinală are sensibilitate și specificitate înaltă iar dintre toate caracteristicile peretelui intestinal observate folosind această metodă, GPI are cea mai înaltă sensibilitate și specificitate cu valori ce variază în studii între 75%-93% respectiv 75%-100%

[25,26]. În ceea ce privește determinarea extensiei bolii, sensibilitatea metodei este de 86% iar specificitatea de 94% [27]. EIT poate fi de ajutor în monitorizarea pacientului cu BII fiind o metodă de cuantificare a vindecării transperietale [28]. Paredes și colaboratorii au arătat că sensibilitatea EIT de a detecta recurența postoperatorie este de 89,7% iar aceasta crește la 98% dacă se folosește substanță de contrast specifică [29].

EIT are valoare predictivă a riscului recurenței bolii [30,31]. În forma fistulizantă a bolii Crohn, ecografia trans-perineala este o metodă ușoară de detecție a complicațiilor perianale, această metodă având o sensibilitate de 84,9% [32].

În privința colitei ulcerative, valoarea ecografiei intestinale nu este la fel de bine stabilită pentru că de cele mai multe ori, modificările parietale sunt limitate doar la mucoasă, fiind astfel mai greu de urmărit ecografic. La fel ca în BC, GPI este parametrul cel mai important însă nu mai apare alterarea structurii laminare a peretelui intestinal ci doar îngroșarea peretelui stratului corespunzător mucoasei intestinale [21]. La fel ca în BC și în colită apare creșterea vascularizației parietale, fapt cuantificat de către semnalul Doppler. Observațiile extraintestinale ca hipertrofia mezenterului adiacent apar în formele severe de RCUH chiar dacă aceasta nu are un caracter transmural [21].

Datele prezentate reliefează locul ecografiei intestinale trans-abdominale în evoluția pacientului cu boală inflamatorie intestinală. Această metodă este acceptată pe scară largă și este inclusă în recomandările Ghidurilor Organizației Europene de Boli Inflamatorii Intestinale [33,34]. Dezavantajul acestei metode imagistice constă în faptul ca este operator-dependentă și este necesară o pregătire specifică în acest domeniu, cu o curbă de învățare destul de amplă [35].

În contextul expansiunii acestor patologii în țara noastră și al necesității adaptării planului de management la nevoile și exigențele pacientului cu BII, există o nevoie din ce în ce mai mare de a aplica în practica clinică metode de investigație non-invazive așa cum este ecografia intestinală. Fiind o lungă perioadă privită cu reticență din cauza interferenței gazului din lumenul digestiv ce poate îngreuna procedura, EIT este încă un element de noutate în anumite regiuni ale lumii și în țara noastră. În acest moment, există încă o multitudine de întrebări legate de locul acestei examinări în managementul pacientului cu BII și în alte patologii digestive. Lucrarea de față abordează tema ecografiei tubului digestiv la pacientul cu BII încercând astfel să contribuie la stabilirea indicației acesteia, îmbunătățind în această manieră metoda de urmărire a pacienților ce poartă acest diagnostic.

Partea specială

Pacienții cu boli inflamatorii intestinale necesită evaluări sistematice cel mai frecvent prin măsurarea indicilor biologici ce reflectă gradul de inflamație cum sunt PCR, VSH, fibrinogenul însă completarea acestor informații cu investigații imagistice este frecvent necesară. Scopul terapiilor în BII era, până nu demult, ameliorarea simptomatologiei. Tendința actuală din punct de vedere al scopului terapeutic este de vindecare mucozală. Obținerea acesteia atrage după sine o evoluție favorabilă pe termen lung a pacienților cu BII [36,37].

Monitorizarea pacienților cu boli inflamatorii necesită examinări ileo-colonoscopice multiple ceea ce are implicații atât economice și logistice cât și psiho-emoționale din prisma pacientului. Dincolo de aceste impedimente, trebuie reținut faptul că procedurile endoscopice conferă un risc de complicații dar mai ales sunt limitate de faptul că nu pot investiga leziunile extraintestinale ori uneori nu pot fi complete din considerente anatomice sau dificultăți tehnice.

Markerii biologici de inflamație precum PCR sau calprotectina fecală sunt folosite uzual în monitorizarea acestor pacienți însă acestea au un rol limitat în cuantificarea severității bolii inflamatorii [38].

Metoda de elecție în măsurarea activității clinice a BC este calcularea scorului CDAI iar în cazul RCUH, activitatea clinică este cuantificată de scorul Mayo [39,40]. Aceste scoruri sunt folosite în ghidarea deciziei terapeutice deși există date care dovedesc că remisiunea simptomelor nu este un predictor al evoluției pe termen lung și că există pacienți asimptomatici care pot avea totuși inflamație mucozală [41,42].

Metodele imagistice cum sunt ecografia intestinală, examinarea de tip computer-tomografie sau imagistică prin rezonanță magnetică sunt folosite din ce în ce mai mult în diagnosticul și monitorizarea pacienților cu patologie inflamatorie intestinală [43]. Examinările de tip IRM sau CT reprezintă tehnici ce pot fi eficiente în stadializarea activității bolii însă repetabilitatea acestora este limitată de expunerea la radiații ionizante ori de rațiuni economice.

Ecografia intestinală este o metodă rapidă, accesibilă, ușor de acceptat de către pacient și neinvazivă. Aceasta pare să fie modalitatea cea mai facilă de urmărire a pacienților cu BII [44].

Studiul desfășurat pentru elaborarea tezei, a presupus examinarea ecografică a pacienților cu boli inflamatorii intestinale în paralel cu protocolul standard de evaluare a pacientului cu BII ce include examinări endoscopice, biologice și imagistice. Diagnosticul acestor pacienți a fost stabilit prin colonoscopie și cu ajutorul examenului histopatologic, acestea fiind considerate la

momentul actual „gold standard“ în bolile inflamatorii intestinale. Studiul s-a desfășurat pe o perioadă de 2,5 ani și a fost aprobat de Comisia de Etica a Institutului Clinic Fundeni.

Studiul a inclus 117 pacienți investigați în perioada ianuarie 2018-august 2020. Toți subiecții incluși au semnat consimțământul de participare la studiu. Au fost incluși pacienți cu BII confirmată histopatologic în diferite stadii de boală, atât cu boală activă cât și aflați în remisiune endoscopică. Din studiu au fost excluși pacienți cu infecții suprapuse cum sunt cele cu *Clostridioides Difficile*, cu Rotavirus, Citomegalovirus sau infecții de tract respirator superior care ar putea să ofere date biologice care să supraestimeze sindromul inflamator atribuit leziunilor intestinale. S-au prelevat markeri biologici de activitate a bolii de la fiecare pacient (CRP, VSH, fibrinogen) și probe din materii fecale pentru testarea calprotectinei fecale (CF).

Fiecărui individ i s-a aplicat un chestionar standardizat prin care s-au colectat date despre vârstă, sex, înălțime, greutate, simptome digestive și statusul general cu scopul calculării scorurilor de activitate clinică. S-au colectat date referitoare la diagnosticul fiecărui pacient, localizarea leziunilor digestive și s-au notat aceste date folosind clasificarea Montreal [45]. În cazul fiecărui pacient a fost efectuată o examinare endoscopică în proximitatea examinării ecografice (în medie o săptămână) și s-au înregistrat date recente în ceea ce privește prezența leziunilor și severitatea acestora. Unii pacienți au necesitat examinări imagistice suplimentare pentru documentarea leziunilor iar în aceste situații au fost notate datele obținute prin aceste metode.

Examinarea ecografică intestinală a fost efectuată la fiecare pacient fără a necesita pregătire deosebită cum ar fi ingestia de polietilenglicol sau manitol. Subiecții au avut ca unică indicație repausul digestiv de aproximativ 4 ore. Investigațiile au fost efectuate utilizând 2 echipamente ultrasonografice (Hitachi Preirus și Aloka Arietta v70) în funcție de disponibilitate, ele nefiind diferite din punct de vedere al caracteristicilor sau setărilor. Examinarea pacientului a fost efectuată de către un singur examinator și a avut loc în poziție de supinație a pacientului. Inițial s-a folosită o sondă convexă (frecvență între 3-5 MHz) cu ajutorul căreia a fost scanat abdomenul cu scopul identificării zonelor de interes sau al alterărilor majore cum ar fi prezența colecțiilor intra-abdominale. În etapa a doua a explorării ecografice, s-a utilizat o sondă microconvexă (cu frecvență de 5-11MHz) utilizând caracteristica *Tissue Harmonics Imaging* ce conferă imaginilor obținute o mai bună distingere a detaliilor și astfel îmbunătățește capacitatea metodei de a vizualiza caracteristicile peretelui intestinal.

În cazul fiecărui subiect s-au notat multiple caracteristici ecografice de la nivelul segmentului intestinal cunoscut ca fiind patologic prin celelalte metode de diagnostic.

Subiecții au fost urmăriți timp de 6 luni de la momentul examenului ecografic, notându-se evoluția clinică, date referitoare la evenimente precum schimbarea tratamentului acestora sau intervenții chirurgicale.

Tuturor indivizilor incluși în studiu li s-au prelevat date privind valorile analizelor biologice.

Examinatorul a avut acces la date referitoare la extensia bolii conform investigațiilor endoscopice sau imagistice însă nu a avut acces la datele biologice ale pacienților.

Analiza statistică a fost efectuată folosind programul statistic NCSS v12.0.2 (NCSS, LLC).

Majoritatea subiecților înrolați în studiu a fost diagnosticată cu BC (76%) iar 24% cu RCUH. Diagnosticul acestor indivizi a fost stabilit cu cel puțin șase luni înaintea înrolării în studiu, minimizând astfel riscul de a înrola pacienți cu diagnostic incert sau cu alte patologii precum colita nedeterminată. Toți pacienții au fost evaluați endoscopic sau, după caz, imagistic înaintea înrolării în studiu pentru a avea un diagnostic cert asupra statusului inflamator al acestora și asupra extensiei bolii. Acest fapt a permis alegerea subiecților la care ecografia intestinală a permis examinarea segmentului intestinal afectat și excluderea celor care au avut patologii asociate cum sunt infecțiile sau afectare extrem de limitată așa cum se întâmplă în proctite, situații în care datele notate ar fi putut să altereze rezultatele statistice.

Am demonstrat în prima parte a capitolului ce prezintă rezultatele studiului, că nu au existat diferențe semnificative statistic între lotul pacienților cu BC și cel al pacienților cu RCUH, acest fapt permițând analiza cumulată a acestor grupuri.

Valori ale markerilor biologici au fost înregistrate în cazul fiecărui pacient precum și date generale reprezentând informații legate de starea clinică sau de prezența simptomelor, fapt ce a permis calcularea scorurilor de activitate clinică. Și în privința acestor date, nu am observat diferențe semnificative statistic între lotul pacienților cu BC și cei cu RCUH, situație ce a subliniat capacitatea investigării acestora împreună, indiferent de patologie.

Examinarea ecografică a cuprins descrierea a multiple caracteristici intestinale dar și extraintestinale, unele dintre acestea fiind folosite sistematic în examinările ultrasonografice acolo unde această metodă este implementată [47]. Aspecte precum prezența spoturilor hiperecogene la nivel mucozal, prezența hipertrofiei submucozale sau prezența spiculilor la nivelul peretelui extern

intestinal nu sunt documentate, după știința noastră, în studii până în prezent, iar rolul acestor trăsături ecografice este necunoscut.

În încercarea de a reduce riscul de eroare a măsurării peretelui intestinal, s-au notat trei măsurători diferite ale grosimii peretelui intestinal din regiunile dovedite prin alte metode imagistice a fi afectate. O valoare medie a acestor măsurători a fost calculată matematic și inclusă în analiza statistică. Limita de normalitate în ceea ce privește intestinul subțire este reprezentată de 2 mm iar colonul are, în mod normal, o GPI de 3-4mm[48].

Analiza markerilor biologici în asociere cu grosimea peretelui intestinal a demonstrat corelații cu putere mică-moderată, valorile cele mai mari fiind observate în cazul fibrinogenului ($r=0,48$, $p<0,0001$) în privința tuturor măsurătorilor efectuate iar valoarea medie calculată nu pare să aducă informații suplimentare comparativ cu cele măsurate în timpul examinărilor ecografice. Nici între cele trei valori măsurate nu au fost diferențe importante, ceea ce sugerează ca acest lucru nu aduce informații suplimentare iar multiplele cuantificări ale GPI ar crește doar timpul de examinare fără a îmbunătăți informația adusă de aceasta. Rezultatele acestei corelații sunt similare celor obținute de Maconi și colaboratorii deși valorile indicelui r în studiul nostru au avut putere mai mare de asociere statistică [49]. Un factor de confuzie în compararea GPI poate fi reprezentat de faptul că există o ușoară diferență între GPI observată la nivelul colonului ascendent de cea observată la nivelul colonului descendent [48], fapt ce ar putea afecta calculul statistic. În ceea ce privește aplicarea acestei metode prin cuantificarea GPI în practica clinică, trebuie avut în vedere faptul că nu există încă un consens, o metodă standardizată de a efectua această măsurătoare și că există o variabilitate destul de mare între investigatori dacă metoda de măsurare nu este standardizată [24].

Corelații cu putere mai slabă au fost observate în privința GPI și albumina serică și hemoglobina, poate secundar faptului că valorile acestora pot fi modificate în cazul acestor patologii prin mecanisme adiacente, fără legătură directă cu procesul inflamator intestinal, așa cum se întâmplă în malabsorbție de exemplu.

În practica clinică am observat faptul că GPI este variabilă la pacienți și poate apărea pe fondul hipertrofiei anumitor straturi ale peretelui intestinal, acest fapt nefiind documentat până în prezent.

Un strat mucozal proeminent sugerează prezența inflamației la acest nivel iar această caracteristică s-a asociat semnificativ statistic cu toți biomarkerii urmăriți în studiu. Analiza

valorilor acestor biomarkeri a dezvăluit faptul că pacienții care aveau această trăsătură ecografică aveau valori foarte mari ale acestora, sugerând un proces inflamator sever. Aceste concluzii sunt în contradicție cu observațiile lui Nylund și colaboratorii care sugerează faptul că un strat mucozal hipertrofic este caracteristica cronicității și ar putea chiar să sugereze prezența leziunilor fibrostenotice [50].

În unele situații GPI era crescută pe seama stratului submucozal. Acest aspect nu este specific și poate apărea atât în BC cât și în RCUH [51]. Această caracteristică nu s-a asociat semnificativ statistic cu niciunul din markerii biologici analizați probabil din cauza faptului că acest aspect apare, mai probabil, prin cicatrizare excesivă și nu traduce un proces inflamator. Această observație este în contradicție cu rezultatele lui Saevik și colaboratorii într-un studiu de mici dimensiuni, care afirmă că, cel puțin în BC, această trăsătură este asociată inflamației [52]. Nu am observat niciun fel de relație nici cu prezența stenozelor intestinale, cu istoricul îndelungat de boală sau cu riscul de intervenție chirurgicală în ciuda datelor foarte limitate din literatură, care sugerează faptul că această trăsătură se asociază cu un risc mai mare de intervenție chirurgicală [50]. Acest aspect ecografic este frecvent întâlnit în practica clinică în BII în remisiune sau quiescente, aceasta fiind o observație personală și încă nedemonstrată științific. Sunt necesare studii suplimentare care să asocieze piese de rezecție în analiză, având în vedere faptul că biopsiile nu interceptează, de cele mai multe ori, stratul submucozal.

Structura întreruptă a stratificării peretelui intestinal a fost analizată în comparație cu biomarkerii monitorizați. Aceasta, s-a asociat cu valori semnificativ mai mari ale biomarkerilor, sugerând faptul că întreruperea stratificării intestinale este un surogat pentru procesul inflamator. De exemplu, pacienții care au prezentat structura peretelui intestinal integră au avut în medie o valoarea a PCR de 11 mg/dl, comparativ cu cei la care am identificat ecografic peretele intestinal fără stratificare și care au avut, în medie, un nivel al PCR de 48mg/dl. Trebuie avut în vedere totuși, faptul că în RCUH stratificarea peretelui intestinal este păstrată [20] cu excepția formelor foarte severe de boală [51]. Rezultatele obținute de noi sunt similare celor din literatură care asociază prezența acestui semn ecografic procesului inflamator și activității clinice [48,53]. Întreruperea stratificării parietale sugerează prezența unui proces inflamator sever ce corepunde prezenței ulcerelor profunde [54,55].

Prezența semnalului Doppler la nivel parietal s-a asociat sistematic cu valori mai mari ale markerilor biologici de inflamație sau ale scorurilor clinice de activitate a bolii. De subliniat este

faptul că pacienții care nu au prezentat semnal Doppler la nivel intestinal au avut valori aproape normale ale markerilor de inflamație ceea ce sugerează că această caracteristică ecografică ar putea fi utilizată în deosebirea formelor active de boală de cele în remisiune. Semnalul Doppler se corelează cu observațiile endoscopice [56,57] și există dovezi că se asociază cu markerii biologici de activitate sau cu activitatea clinică [58–60].

Stadializarea intensității semnalului Doppler prin scorul Limberg a permis cunoscerea severității procesului inflamator prin analiza markerilor biologici. Astfel, am observat că pacienții cu scor Limberg 0 au avut valori medii normale ale PCR iar cu cât scorul Limberg a fost mai mare cu atât procesul inflamator decelat biologic a fost mai intens. În privința calprotectinei fecale, am observat faptul că un scor 0 s-a asociat unei valori medii de 164,9 ug/dl ($p=0,00002$), această valoare înscriindu-se sub valoarea cut-off ce prezice inflamația la nivel mucozal [61,62]. Concluzii similare provin din analiza albuminei ce ne arată că un scor Limberg mai mare se asociază cu valori progresiv mai mici ale albuminei sugerând faptul că folosirea acestui scor în practica clinică ar putea fi util în stadializarea severității bolii însă dezvoltarea unui studiu specific este necesară pentru a demonstra acest fapt.

Prezența spoturilor hiperecogene la nivel mucozal este descrisă în RCUH [51] însă în practica uzuală am observat această caracteristică prezentă indiferent de fenotipul bolii. Documentarea acestui aspect în literatură este minimă, la fel ca descrierea stratului extern parietal. Studiul nostru demonstrează asocieri ale ambelor caracteristici intestinale cu markerii biologici și cu scorul de activitate clinică ceea ce subliniază faptul că acestea pot fi utile în raportul de examinare ecografică prin caracterizarea mai specifică a anselor intestinale patologice. Aceste variabile ecografice s-au asociat cu valori foarte mari ale markerilor biologici, fapt ce sugerează că acestea ar putea constitui criterii de severitate ecografică ale inflamației intestinale.

Analiza noastră a arătat o relație de asociere pozitivă între prezența adenopatiilor și valoarea probelor biologice, spre deosebire de datele din literatură care subliniază că această caracteristică extraintestinală este nespecifică [63]. Având în vedere că lotul nostru de pacienți a exclus indivizii cu patologii asociate (de pildă cele infecțioase), este de înțeles care este substratul acestei neconcordanțe. Excluzând patologiile inflamatorii asociate, am limitat astfel cauzele nespecifice ce ar fi putut să inducă prezența adenopatiilor.

Hipertrofia țesutului mezenteric apare mai frecvent în BC și se asociază cu activitatea bolii [64], similar rezultatelor noastre. Din punct de vedere practic, vizualizarea densificării

mezenterului este importantă prin faptul că atrage atenția asupra regiunii de interes și este o caracteristică ecografică facil de observat chiar și pentru un investigator fără experiență.

Toate aceste aspecte ecografice și-au demonstrat rolul în evaluarea pacienților cu BII prin corelațiile demonstrate. Limitele studiului prezentat constau în faptul că markerii biologici monitorizați și folosiți în analiza statistică au fost nespecifici. Un factor de eroare poate fi considerat momentul prelevării probelor în ceea ce privește măsurarea calprotectinei care nu a fost standardizat și a fost variabil până la 6 săptămâni. Date ambigue pot apărea și secundar faptului că markerii biologici pot avea valori normale deși provin de la pacienți cu forme active de boală [65–67]. Un alt factor de eroare ar putea fi reprezentat de faptul că scorul CDAI subestimează activitatea inflamatorie [68] mai ales în formele ușoare de boală. Din acest motiv am ales să analizăm datele obținute în raport cu o multitudine de factori biologici cu sau fără impact în procesul inflamator, fiind cunoscut rolul acestora în monitorizarea și adaptarea deciziilor terapeutice la acești pacienți [69].

În analiza noastră, din cei 117 pacienți inițial incluși în studiu, doar 34 au efectuat examen de tip computer tomograf cu substanță de contrast intravenoasă și administrare orală de contrast pozitiv. Astfel, lotul investigat a fost unul de mici dimensiuni iar consecința acestui fapt este reprezentată de lipsa corelației între anumite aspecte imagistice, contrar așteptărilor.

Au fost cuantificate mai multe caracteristici imagistice ale pacientului cu boală Crohn, dintre care cea mai importantă este grosimea peretelui intestinal. GPI se corelează cu severitatea endoscopică și reprezintă cea mai facilă caracteristică parietală a unei anse patologice [70]. O valoare limită a GPI de 3 mm oferă o sensibilitate a metodei ecografice de 88% și o specificitate de 93% în identificarea bolii Crohn. Atunci când GPI crește la 4 mm, specificitatea ecografiei intestinale crește la 97% [71]. În privința examenului TC, grosimea normală a peretelui intestinal este de 1-2mm iar când lumenul ansei intestinale este destins de lichid, GPI normală este de 3 mm [72]. Majoritatea pacienților cu boală Crohn investigați prin TC prezintă o grosime anormală a peretelui intestinal [73]. Sensibilitatea acestei tehnici de a detecta leziuni intestinale este de 85,5% având o specificitate de 83,6% [74]. Observăm așadar, abilitatea similară a acestor metode de a diagnostica pacienții cu boală Crohn. În studiul nostru valoarea limită de normalitate a fost stabilită ca fiind 3 mm atât la notarea valorilor decelate ecografic cât și prin computer-tomografie. Au fost comparate cele două tehnici și am observat faptul că cele două tipuri de observații au avut valori similare, fapt ce subliniază capacitatea ecografiei de a identifica peretele intestinal patologic.

În studiul nostru nu am observat asociere statistică între prezența semnalului Doppler de la nivel parietal și prezența semnelor pieptănului obiectivat prin TC. Semnul pieptănului apare din cauza hipertrofierii vascularizației de la nivelul vasa recta care penetrează peretele intestinal perpendicular pe acesta [73]. Acest lucru nu este surprinzător deoarece obiectivarea acestui semn prin TC se suprapune cazurilor cu inflamație severă [75], omițând astfel semnele mai puțin evidente de inflamație deci formele mai ușoare de boală. Putem astfel presupune că ecografia intestinală este o metodă mai fină în a detecta formele mai ușoare de boală atunci când comparăm capacitatea fiecărei metode de a cuantifica vascularizația parietală.

Nici în privința corelației stratificării peretelui intestinal atât prin ecografie intestinală cât și prin imagistică TC nu s-a observat o corelație semnificativă statistic. Acest fapt se datorează explicației apariției acesteia la TC. Identificarea stratificării parietale intestinale apare după injectarea substanței de contrast intra-venoase prin alternarea zonelor cu atenuare înaltă sau joasă [76]. Inflamația parietală este tradusă prin aspectul stratificat la imagistica de tip TC ce apare secundar prizei de contrast importante de la nivel mucozal în adiacența edemului submucozal ce se vizualizează hipodens și poate fi uneori asociat cu priza de contrast la nivelul seroasei intestinale [77]. Contrar acestui aspect imagistic, în ecografia intestinală procesul inflamator local produce un aspect hipoecogen al peretelui intestinal cu stergerea stratificării parietale [47,78,79]. Este importantă această diferențiere între semnificația stratificării parietale observată prin cele două metode și nu trebuie confundată în practica clinică.

Înțelegând mecanismul prin care apare aspectul stratificat parietal folosind imagistica de tip TC, am decis compararea acestei caracteristici cu prezența semnalului Doppler decelat ecografic. Am identificat o corelație bună între cele două variabile și tipuri de imagistică subliniind astfel faptul că aceste caracteristici parietale sugerează gradul de inflamație locală.

Prezența țesutului mezenteric hipertrofic a fost decelat prin ambele metode cu o concordanță foarte bună între celor două tehnici imagistice. Această caracteristică extra-intestinală a pacienților cu boală Crohn apare ca semn de inflamație iar buna corelație dintre cele două metode subliniază de fapt că acest semn imagistic este unul foarte ușor și frecvent identificat la acești indivizi. În practica clinică, rolul major al acestei observații ecografice este de a semnaliza aria de interes cu proces inflamator și nu este un semn specific al bolilor inflamatorii.

Asupra identificării adenopatiilor loco-regionale, cei doi examinatori au avut o concordanță bună a observațiilor. Deși prezența adenopatiilor intra-abdominale sunt factori de predicție a severității în boala Crohn, acestea sunt nespecifice și sunt identificate și în forme de boală ușoară[75].

În final, o analiză generală, subiectivă a severității leziunilor intestinale a fost cuantificată subiectiv de către fiecare examinator iar în analiza statistică a acestora s-a observat o concordanță înaltă între cei doi investigatori. Acest fapt are, în primul rând , implicații în practica clinică, dovedind că ambele metode imagistice sunt de folos în evaluarea statusului inflamator al pacientului cu boala Crohn.

Limitele acestei analize a lotului de pacienți investigați atât prin imagistică de tip TC cât și prin ecografie intestinală sunt reprezentate de dimensiunea redusă a eșantionului investigat ceea ce oferă o putere limitată a observațiilor însă cu siguranță evidențiază asocierea dintre cele două metode și aplicabilitatea acestora în practica curentă. Un alt deficit al acestei analize este că nu a luat în considerare caracteristici parietale în ceea ce privește priza de contrast parietală, localizarea leziunilor sau detecția complicațiilor. Răspunsul cel mai așteptat în acest moment de la investigațiile imagistice este reprezentat de capacitatea fiecăreia de a diferenția ansele fibrotice de cele inflamatorii, modelând astfel evoluția pacientului însă pentru acesta sunt necesare studii suplimentare.

În prima parte a studiului am analizat dacă există diferențe semnificativ statistice între pacienți în funcție de patologia acestora și astfel am demonstrat faptul că datele de la aceștia au putut fi interpretate împreună, lotul de pacienți fiind uniform din punct de vedere terapeutic și al evoluției.

Din punct de vedere al caracteristicilor ecografice, singurele diferențe între cele două patologii sunt legate de aspectul stratificat al peretelui intestinal ce apare cu predominanță în RCUH și de GPI ce pare să fie mai mare la pacienții cu BC. Aceste aspecte ecografice ar putea fi de ajutor în diagnosticul diferențial dintre cele două patologii însă pentru a demonstra acest fapt fără echivoc sunt necesare studii dedicate ce au ca obiectiv principal diagnosticul diferențial în BII. Deși din analiza univariată am concluzionat că pacienții cu BC au în medie o GPI mai mare decât cei cu RCUH, în analiza multivariată am inclus valoarea absolută a GPI fără a aplica o valoare *cut-off*, acest lucru făcând posibilă aplicarea modelului predictiv pentru ambele patologii.

Din analiza statistică prezentată, am demonstrat faptul că există o serie de criterii ecografice ce se asociază cu necesitatea intensificării tratamentului la 6 luni, la pacienții cu BII iar acestea sunt următoarele: GPI, afectarea structurii stratificate a peretelui intestinal, prezența unui strat mucozal hipertrofic, prezența spoturilor hiperecogene intramucozale, aspectul neregulat al peretelui extern intestinal, dispariția haustrației colonice, prezența semnalului Doppler la nivel parietal, densificarea țesutului mezenteric din adiacența ansei intestinale patologice și prezența adenopatiilor periluminale. Toate aceste aspecte ecografice reprezintă alterări ale peretelui intestinal sau a țesutului din adiacență secundare procesului inflamator local. Deși unele dintre aceste criterii, cum sunt prezența spoturilor hiperecogene intramucozale sau prezența adenopatiilor pot fi dificil de vizualizat de către un examinator fără experiență, majoritatea alterărilor parietale sunt caracteristici ecografice ușor de identificat în practica clinică iar decelarea acestora ar trebui să atragă atenția asupra statusului inflamator al pacientului și ar trebui să mobilizeze medicul în a reevalua eficacitatea tratamentului celui examinat.

Urmărirea acestor criterii ecografice a permis elaborarea unui model de predicție a riscului de a necesita un tratament superior ca intensitate. Folosind analiza multivariată a criteriilor ecografice am obținut modelul de predicție prin regresie logistică ce are următoarea ecuație de calcul: $-6.6 + 0.8 \text{ GPI} + 2x(\text{Semnal Doppler prezent}) = XB$. Acest model are o sensibilitate a predicției de 96,5% și o specificitate de 83% iar curba AUROC are o valoare de 0,91. Calculul statistic ne oferă în plus și un grad de cuantificare a acestor variabile, astfel că prezența semnalului Doppler la nivel parietal crește de 7,6 ori riscul unui pacient de a avea nevoie de intensificarea tratamentului în următoarele 6 luni iar o GPI crescută crește acest risc de 2,4 ori. Acest fapt ne atrage atenția asupra faptului că prezența semnalului Doppler la nivel parietal este observația ecografică cu cea mai mare valoare în stabilirea statusului inflamator al pacientului iar tehnica folosirii opțiunii Doppler nu necesită pregătire specială, încă o dată subliniind faptul că beneficiul ecografiei intestinale nu depinde de experiența operatorului. Trebuie notat, însă, că pentru o examinare corectă este necesară adaptarea vitezei semnalului Doppler având în vedere că la nivel parietal se detectează viteze scăzute de curgere sangvină.

Există, până la acest moment, mai multe sisteme de scorificare a severității leziunilor inflamatorii bazate pe criterii ecografice [37,78,80–83] însă acestea nu sunt validate și nu au intrat în uzul clinic.

În privința BC, câteva studii au stadializat severitatea leziunilor folosind GPI și semnalul Doppler cu scopul calculării concordanței metodei cu alte metode de investigare de referință, cu rezultate în favoarea tehnicii ecografice intestinale [78,82,84].

Criterii ecografice au fost folosite și de către Paredes și colaboratorii pentru a cuantifica severitatea leziunilor la pacienții cu istoric de intervenții chirurgicale, demonstrând astfel corelația acestora cu scorul Rutgeerts [85].

Scorul elaborat de către Pascu și colaboratorii folosind GPI și structura acestuia, prezența semnalului Doppler și prezența hipertrofiei de mezenter a demonstrat corelație bună cu observațiile endoscopice însă rezultatul studiului este sub rezerva lotului mic de pacienți investigați [82]. Obsevații similare au fost obținute analizând 24 de pacienți cu RCUH [82].

În privința RCUH, GPI și prezența semnalului Doppler au fost, la fel ca în cazul BC, variabilele luate în calculul severității leziunilor intestinale. Parente și colaboratorii subliniază prin studiul lor că folosind aceste observații se poate stabili severitatea leziunilor cu un indice de concordanță bun comparativ cu criteriile endoscopice [37].

Niciunul din aceste studii nu a stabilit criteriile ecografice prin regresie logistică ci acestea au fost stabilite empiric folosind experiența examinatorului. Novak și colaboratorii însă, au elaborat un model de predicție al severității bolii folosind regresia logistică la pacienții cu BC obținând un scor ce are o curbă AUROC de 0,83 [86]. Studiul a inclus o fază de validare însă spre deosebire de modelul elaborat de noi, acesta se referă doar la pacienții cu BC și trebuie notată superioritatea curbei AUROC a modelului prezentat mai sus. În plus modelul de predicție a necesității creșterii tratamentului are beneficiul deciziei practice prin care evoluția pacientului poate fi îmbunătățită.

Un alt studiu ce privește pacienții cu BC, elaborat de Rigazio și colaboratorii a permis calcularea unui scor de predicție a riscului de intervenție chirurgicală cu o arie de sub curba ROC cu valoare de 0,90, cu sensibilitate de 79,6% și specificitate de 85,7%. Acesta, ia în considerare pierderea structurii stratificate a peretelui intestinal, o GPI mai mare de 4,5mm și prezența complicațiilor de tipul stenozelor, fistulelor sau abceselor în cunatificarea riscului chirurgical[23].

Criteriile *Humanitas* au fost elaborate prin regresie logistică cu scopul stadializării severității leziunilor la pacienții cu RCUH. Acestea sunt reprezentate de: GPI mai mare de 3mm, prezența semnalului Doppler, peretele intestinal hipoecogen și prezența adenopatiilor și reprezintă predictorii independenți ai activității endoscopice [87]. Limita acestui studiu constă în dimensiunea

mică a lotului de subiecți însă prezintă date cu privire la aspecte ecografice de interes în monitorizarea pacienților cu RCUH.

Atitudinea proactivă fundamentată pe observațiile ecografice este susținută de studiul lui Alocca și colaboratorii care demonstrează o concordanță bună între ecografia intestinală și ERM, colonoscopie sau criteriile clinice și paraclinice în privința deciziilor terapeutice [88].

Răspunsul la tratament a fost evaluat folosind un scor ecografic elaborat empiric de către Ripolles și colaboratorii ce au demonstrat beneficiul metodei în urmărirea răspunsului terapeutic la pacienții cu BC și corelația acesteia cu răspunsul clinic și biologic [89].

Impactul ecografiei intestinale asupra deciziilor terapeutice a fost analizat într-un studiu prospectiv ce a inclus 49 de pacienți cu BC dovedind că detecția precoce a leziunilor inflamatorii are rol major în a ghida abordarea terapeutică și a preveni complicațiile unei patologii inflamatorii intestinale necontrolate [44]. Un studiu cu aplicabilitate similară cu cel prezentat de noi, reprezintă studiul TRUST-UC care demonstrează că răspunsul la tratament poate fi evaluat ecografic prin ameliorarea semnificativă a parametrilor ecografici la 3 luni de la inițierea tratamentului în cazul pacienților cu RCUH [90].

Folosirea EIT cu contrast oral a permis elaborarea unui scor de severitate denumit SLIC [91]. Deși destul de dificil de folosit, acesta și-a dovedit capacitatea de a prezice riscul de intervenție chirurgicală la un an de la evaluarea inițială totuși, limita majoră a acestuia este dată de faptul că este aplicabil doar pentru scorificarea intestinului subțire [91].

Substanța de contrast intravenoasă s-a dovedit și ea valoarea în predicția leziunilor intestinale așa cum a demonstrat Paredes în privința recurenței postoperatorii [92].

Modelul de predicție prezentat în capitolul prezent a fost comparat din punct de vedere al capacității predicției necesarului terapeutic crescut, cu PCR, calprotectina fecală și cu scorul de activitate clinică, fiind știut faptul că adaptarea tratamentului în funcție de acestea aduce beneficii evoluției pacienților cu BII [69]. Modelul bazat pe criteriile ecografice este superior celorlalte metode clinice și biologice așa cum o demonstrează curbele ROC prezentate, fapt ce pune în discuție beneficiul monitorizării cumulate a acestora. Desigur, un studiu de validare este necesar în privința scorului elaborat de noi cu date comparative cu cele biologice, clinice și endoscopice.

Avantajul major al scorului prezentat mai sus este faptul că se bazează pe două criterii ecografice foarte ușor de vizualizat deși în privința GPI nu există o standardizare a tehnicii, localizării sau secțiunii intestinului unde măsurătoarea ar trebui să aibă loc. Pe de altă parte, un

perete intestinal îngroșat este facil de obiectivat, uneori chiar fără a necesita o sondă cu frecvență înaltă iar semnalul Doppler este și el o caracteristică ecografică uzual folosită în scanarea organelor parenchimotoase astfel că obiectivarea celor două caracteristici ale peretelui intestinal ar putea fi efectuată atât de operatori experimentați cât și de cei fără pregătire dedicată ecografiei intestinale. Scorul ar putea fi implementat indiferent de existența sau nu, a unui examinator dedicat ecografiei intestinale și ar putea fi folosit în monitorizarea pacienților cu BII chiar și prin faptul că ar putea atrage atenția asupra alterărilor parietale și ar mobiliza observatorul să investigheze suplimentar statusul pacientului cu BII.

Punctul slab al scorului prezentat este faptul că acesta necesită o cohortă de validare pentru a putea fi recomandat pe scară largă iar acesta lucru constituie un deziderat al unui studiu viitor.

Concluzii

- Observațiile ecografice intestinale se corelează cu markerii biologici de inflamație folosiți în monitorizarea pacienților cu BII. Acestea sunt reprezentate de: GPI, structura peretelui intestinal prin prezența stratificării păstrate sau hipertrofia anumitor straturi precum cel mucozal, prezența semnalului Doppler și cuantificarea acestuia folosind scorul Limberg, prezența spoturilor hiperecogene intramucozale, peretele extern neregulat, absența haustrației colonice, prezența hipertrofiei de mezenter și a adenopatiilor;
- Variabilele ecografice intestinale mai sus menționate se corelează cu scorurile de activitate clinică;
- Absența stratificării peretelui intestinal se asociază cu valori foarte mari ale markerilor de inflamație;
- Prezența unui strat submucozal hipertrofic nu se asociază cu niciun marker de inflamație și nici cu scorurile clinice de activitate, el neavând rol în stabilirea severității bolii ci sugerează prezența fibrozei de la acest nivel însă această observație va fi subiectul unui studiu în viitor;
- Prezența semnalului Doppler se asociază cu un sindrom inflamator important obiectivat biologic;
- Hipertrofia țesutului mezenteric este o observație vizualizată mai frecvent în BC decât în RCUH;

- În cazul pacienților cu BC, GPI are valoare mai mare decât în cazul celor cu RCUH;
- Absența structurii stratificate a peretelui intestinal apare mai frecvent la pacienții cu BC;
- Semnalul Doppler, prezența stratului mucozal hipertrofic sau a stratului submucozal hipertrofic, prezența spoturilor hiperecogene intramucozale, hipertrofia de mezenter, absența haustrației și prezența adenopatiilor nu diferențiază BC de RCUH;
- În comparația ecografiei intestinale cu examinarea de tip entero-TC există concordanță înaltă între examinatori în ceea ce privește evaluarea severității leziunilor intestinale;
- Ecografia intestinală poate decela modificări mai subtile de la nivel parietal comparativ cu examinarea TC;
- Prezența stratificării parietale identificată prin TC nu se suprapune peste aspectul stratificat parietal decelat ecografic intestinal;
- GPI, absența stratificării peretelui intestinal, hipertrofia stratului mucozal, prezența semnalului Doppler, prezența spoturilor hiperecogene intramucozale, peretele extern neregulat, absența haustrației colonice, prezența hipertrofiei de mezenter și a adenoapatiilor se asociază cu necesitatea creșterii treptei terapeutice la 6 luni de *follow-up*;
- GPI și prezența semnalului Doppler sunt predictorii independenți ai necesității intensificării tratamentului;
- Prezența semnalului Doppler la nivel parietal crește de 7,6 ori riscul necesității creșterii tratamentului iar GPI crește acest risc de 2,4 ori;
- Modelul de predicție al necesității intensificării tratamentului la pacienții cu BII elaborat pe baza variabilelor ecografice ar putea fi utilizat pentru selecția pacienților ce necesită monitorizare îndeaproape și adaptarea tratamentului în consecință;
- Modelul elaborat este deosebit de facil chiar și pentru un examinator fără pregătire specifică iar dacă va fi validat în studii ulterioare ar putea fi folosit activ în practica clinică prin ajustarea terapeutică și evitarea astfel a complicațiilor unor BII subtratate;
- Modelul de predicție calculat pe baza predictorilor independenți ecografici este superior PCR, calprotectinei fecale sau scorurilor clinice de activitate a bolii.

Contribuții personale

În prima etapă a lucrării am demonstrat asocierea diferitelor criterii ecografice cu markerii biologici de activitate și cu cei clinici subliniind astfel capacitatea metodei de a obiectiva leziuni intestinale sugestive pentru procese inflamatorii intestinale. În literatură există date limitate în privința acestor asocieri sau sunt limitate de loturile mici de pacienți investigați.

Dintre variabilele ecografice monitorizate în studiul nostru, caracterizarea peretelui intestinal prin evidențierea hipertrofiei unor anumite straturi nu a fost niciodată făcută după cunoașterea noastră. Prezența spoturilor hiperecogene localizate în interiorul peretelui intestinal sau aspectul neregulat al stratului extern al peretelui intestinal nu au fost, până la acest moment, comparate vreodată cu variabile biologice sau clinice și deci, nu este cunoscută semnificația clinică a acestor alterări. Hipertrofia stratului submucozal intestinal nu s-a asociat cu nici o variabilă biologică sau clinică iar semnificația acesteia este încă neînțeleasă și constituie un subiect de studiu în viitor.

În descrierea anselor patologice, aspectul stratificat al peretelui intestinal decelat imagistic prin TC nu se suprapune peste aspectul stratificat parietal decelat ecografic intestinal, aceste aspecte sugerând procese diferite și nu trebuie confundate în practica clinică.

Din punct de vedere ecografic, singurele criterii care diferă în funcție de patologia inflamatorie intestinală sunt reprezentate de grosimea peretelui intestinal și stratificarea acestuia însă există și alte caracteristici ecografice precum densificarea țesutului mezenteric ce pot fi de ajutor în diagnosticul diferențial dintre cele două, fapt care, folosind metodele imagistice curente, nu poate fi stabilit mereu.

Analiza multivariată a permis calcularea unui model de predicție al necesității intensificării tratamentului la pacienții studiați, primul de acest fel, după știința noastră. Acest scor de predicție oferă avantajul deciziei terapeutice, este facil de utilizat în practica clinică și infinit repetabil, însă pentru a intra în uz, necesită o cohortă de validare. Scorul ecografic s-a dovedit superior utilizării markerilor biologici de inflamație cum sunt PCR sau calprotectina fecală și activității clinice și subliniază rolul important al acestei metode imagistice în urmărirea pacienților cu BII, oferind o unealtă de decizie în managementul acestor indivizi.

Bibliografie selectivă

1. Kaplan GG, Ng SC. Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;1:307–16. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30077-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30077-2)
2. Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:1153–9.
3. Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990–2001: an epidemiological update. *World J Gastroenterol*. 2006;12:75–81.
4. Jacobsen B a, Fallingborg J, Rasmussen HH et al. Increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in northern Denmark: a population-based study, 1978–2002. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;601–6.
5. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohn's Colitis* [Internet]. European Crohn's and Colitis Organisation; 2013;7:322–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.01.010>
6. Molodecky N a, Soon IS, Rabi DM et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2011;46–54.
7. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: The ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63:588–97.
8. S. K. IBD of the Elderly: A „wake up” call. *ACG Anu Meet Postgrad Course*. 2009;2–5.
9. Jonathan S. Levine RB. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;7:235–41.
10. Peloquin JM, Pardi DS, Sandborn WJ, Fletcher JG, McCollough CH, Schueler BA, et al. Diagnostic ionizing radiation exposure in a population-based cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2015–22.
11. Brenner DJ, Doll R GD et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:13761–6.
12. De Gonzalez AB DS. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14

other countries. *Lancet*. 2004;363:345–51.

13. William A Bye 1, Tran M Nguyen, Claire E Parker, Vipul Jairath JEE. Strategies for detecting colon cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;18.

14. Bongartz T, Sutton AJ SM et al. Anti- TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:2275–85.

15. Buisson A, Chevaux JB, Hudziak H et al. Colonoscopic perforations in inflammatory bowel disease: a retrospective study in a French referral centre. *Dig Liver Dis*. 2013;45:569–572.

16. Buisson A, Gonzalez F, Poullenot F, Nancey S, Sollellis E, Fumery M, et al. Comparative Acceptability and Perceived Clinical Utility of Monitoring Tools: A Nationwide Survey of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1425–33.

17. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohn's Colitis*. 2019;13:144–64.

18. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, et al. Ecco-esgar guideline for diagnostic assessment in ibd part 2: Ibd scores and general principles and technical aspects. *J Crohn's Colitis*. 2019;13:273-284E.

19. J B Hauser, R J Stanley GG. The ultrasound findings in an obstructed afferent loop. *J Clin Ultrasound*. 1974;2:287–9.

20. Strobel D, Goertz RS BT. Diagnostics in inflammatory bowel disease: ultrasound. *J Gastroenterol*. 2011;17:3192–3197.

21. Torsten Kucharzik, Klaus Kannengiesser FP. The use of ultrasound in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2017;30:135–44.

22. Calabrese E, Petruzzello C, Onali S, Condino G, Zorzi F, Pallone F BL. Findings., Severity of postoperative recurrence in Crohn's disease: correlation between endoscopic and sonographic. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1635–42.

23. Rigazio C, Ercole E, Laudi C, Daperno M, Lavagna A, Crocella L, Bertolino F, Viganò L, Sostegni R, Pera A RR. Abdominal bowel ultrasound can predict the risk of surgery in Crohn's disease: proposal of an ultrasonographic score. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:585–593.

24. Calabrese E, Kucharzik T, Maaser C, MacOni G, Strobel D, Wilson SR, et al. Real-time

Interobserver Agreement in Bowel Ultrasonography for Diagnostic Assessment in Patients with Crohn's Disease: An International Multicenter Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:2001–6.

25. Maconi G, Radice E, Greco S BPG. Bowel ultrasound in Crohn's disease. *Best Pr Res Clin Gastroenterol*. 2006;20:93–112.

26. Parente F, Greco S, Molteni M, Anderloni A, Maconi G BPG. Modern imaging of Crohn's disease using bowel ultrasound. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:452–61.

27. Panés J, Bouzas R, Chaparro M et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:125–45.

28. Ripollés T, Paredes Arquiola JM M-OE. Ultrasonography and transmural healing in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1549–1551.

29. Paredes JM, Ripollés T, Cortés X et al. Contrast-enhanced ultrasonography: usefulness in the assessment of postoperative recurrence of Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7:192–201.

30. Kunihiro K, Hata J, Manabe N et al. Predicting the need for surgery in Crohn's disease with contrast harmonic ultrasound. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42:577–85.

31. Rigazio C, Ercole E, Laudi C et al. Abdominal bowel ultrasound can predict the risk of surgery in Crohn's disease: proposal of an ultrasonographic score. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:585–93.

32. Maconi G, Ardizzone S, Greco S, Radice E, Bezzio C BPG. Transperineal ultrasound in the detection of perianal and rectovaginal fistulae in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2214–9.

33. Fernando Magro, Paolo Gionchetti, Rami Eliakim, Sandro Ardizzone, Alessandro Armuzzi, Manuel Barreiro-de Acosta, Johan Burisch, Krisztina B. Gecse, Ailsa L. Hart, Pieter Hindryckx, Cord Langner, Jimmy K. Limdi, Gianluca Pellino, Edyta Zagórowicz, Tim Rain FR. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohn's Colitis*. 2017;11:649–70.

34. Fernando Gomollón, Axel Dignass, Vito Annese, Herbert Tilg, Gert Van Assche, James O. Lindsay, Laurent Peyrin-Biroulet, Garret J. Cullen, Marco Daperno, Torsten Kucharzik, Florian Rieder, Sven Almer, Alessandro Armuzzi, Marcus Harbord, Jost Langhorst, Miq PG. 3rd

European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohn's Colitis*. 2017;11:3–25.

35. Furfaro, Federica, Michela Monteleone, A Dell'Era, Cristina Bezzio GM. The learning curve of intestinal ultrasonography in assessing inflammatory bowel disease. *Ultraschall der Medizin*. 2013;34:SL7-02.

36. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1295–301.

37. Parente F, Molteni M, Marino B, Colli A, Ardizzone S, Greco S et al. Bowel ultrasound and mucosal healing in ulcerative colitis. *Dig Dis*. 2009;27:285–90.

38. De Vos M, Louis EJ, Jahnsen J, Vandervoort JG, Noman M, Dewit O, D'haens GR, Franchimont D, Baert FJ, Torp RA, Henriksen M, Potvin PM, Van Hootegem PP, Hindryckx PM, Moreels TG, Collard A, Karlsen LN, Kittang E, Lambrecht G, Grimstad T, Koch J, Lygren I, VS. Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2111–7.

39. Mary JY MR. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut*. 1989;30:983–9.

40. Ikeya K, Hanai H, Sugimoto K et al. The ulcerative colitis endoscopic index of severity more accurately reflects clinical outcomes and long-term prognosis than the Mayo Endoscopic Score. *J Crohns Colitis*. 2016;10:286–95.

41. Baars JE, Nuij VJ, Oldenburg B, Kuipers EJ van der WC. Majority of patients with inflammatory bowel disease in clinical remission have mucosal inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1634–40.

42. Berrill JW, Green JT, Hood K CA. Symptoms of irritable bowel syndrome in patients with inflammatory bowel disease: examining the role of sub-clinical inflammation and the impact on clinical assessment of disease activity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:44–51.

43. Puylaert CA, Tielbeek JA, Bipat S SJ. Grading of Crohn's disease activity using CT, MRI, US and scintigraphy: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2015;25:3295–313.

44. Novak K, Tanyingoh D, Petersen F, Kucharzik T, Panaccione R, Ghosh S et al. Clinic-based Point of Care Transabdominal Ultrasound for Monitoring Crohn's Disease: Impact on Clinical

Decision Making. *J Crohn's Colitis*. 2015;9:795–801.

45. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55:749–53.

46. B. L. Diagnosis of chronic inflammatory bowel disease by ultrasonography. *Z Gastroenterol*. 1999;37:495–508.

47. Atkinson NSS, Bryant R V., Dong Y, Maaser C, Kucharzik T, Maconi G, et al. WFUMB Position Paper. Learning Gastrointestinal Ultrasound: Theory and Practice. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42:2732–42.

48. Torsten Kucharzik, Klaus Kannengiesser FP. The use of ultrasound in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2017;30:135–44.

49. Maconi G, Parente F BS et al. Abdominal ultrasound in the assessment of extent and activity of Crohn's disease: clinical significance and implication of bowel wall thickening. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1604–9.

50. Nylund K, Jirik R, Mezl M, Leh S, Hausken T, Pfeffer F, et al. Quantitative Contrast-Enhanced Ultrasound Comparison Between Inflammatory and Fibrotic Lesions in Patients with Crohn's Disease. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39:1197–206.

51. Giovanni Maconi A, Nylund K, Ripolles T, Calabrese E, Dirks K, Dietrich CF, et al. EFSUMB Recommendations and Clinical Guidelines for Intestinal Ultrasound (GIUS) in Inflammatory Bowel Diseases EFSUMB-Empfehlungen und klinische Leitlinien für den gastrointestinalen Ultraschall (GIUS) chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). *Ultraschall Med [Internet]*. 2018;39:304–17. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0043-125329>

52. Saevik F, Nylund K HT et al. Bowel perfusion measured with dynamic contrast-enhanced ultrasound predicts treatment outcome in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:2029–37.

53. Bozkurt T, Rommel T S-LU et al. Sonographic bowel wall morphology correlates with clinical and endoscopic activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *eur J Ultrasound*. 1996;4:27–33.

54. Hata J, Haruma K YH et al. Ultrasonographic evaluation of the bowel wall in inflammatory bowel disease: comparison of in vivo and in vitro studies. *Abdom Imaging*. 1994;19:395–9.

55. Nylund K, Leh S IH et al. Crohn's disease: Comparison of in vitro ultrasonographic images

and histology. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:719–26.

56. Sasaki T, Kunisaki R KH et al. Use of color Doppler ultrasonography for evaluating vascularity of small intestinal lesions in Crohn's disease: correlation with endoscopic and surgical macroscopic findings. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49:295–301.

57. Ripolles T, Martinez MJ, Paredes JM, Blanc E FL, F. D. Crohn disease: correlation of findings at contrastenhanced US with severity at endoscopy. *Radiology.* 2009;253:241–8.

58. Drews BH, Barth TF HM et al. Comparison of sonographically measured bowel wall vascularity, histology, and disease activity in Crohn's disease. *Eur Radiol.* 2009;19:1379–86.

59. Migaleddu V, Scanu AM QE et al. Contrast-enhanced ultrasonographic evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2009;137:43–52.

60. Bavil AS, Somi MH NM et al. Ultrasonographic evaluation of bowel wall thickness and intramural blood flow in ulcerative colitis. *ISRN Gastroenterol.* 2012;2012:370495.

61. Athanasios Kostas, Spyros I Siakavellas, Charalambos Kosmidis, Anna Takou, Joanna Nikou, Georgios Maropoulos, John Vlachogiannakos, George V Papatheodoridis, Ioannis Papaconstantinou GB. Fecal calprotectin measurement is a marker of short-term clinical outcome and presence of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23:7387–96.

62. Ma C, Battat R, Parker CE, Khanna R, Jairath V, Feagan BG. Update on C-reactive protein and fecal calprotectin: are they accurate measures of disease activity in Crohn's disease? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. Taylor & Francis; 2019;13:319–30. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1563481>

63. Maconi G, Di Sabatino A AS et al. Prevalence and clinical significance of sonographic detection of enlarged regional lymph nodes in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:1328–33.

64. Maconi G, Greco S DP et al. Prevalence and clinical significance of sonographic evidence of mesenteric fat alterations in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:1555–61.

65. Alper A, Zhang L, Pashankar DS. Correlation of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein with Pediatric Inflammatory Bowel Disease Activity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65:e25–7.

66. Denis MA, Reenaers C, Fontaine F et al. Assessment of endoscopic activity index and biological inflammatory markers in clinically active Crohn's disease with normal C-reactive

- protein serum level. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1100–5.
67. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, et al. C-reactive protein: A predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut.* 2008;57:1518–23.
68. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U FM. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:40–6.
69. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:2779–89.
70. Tong JL, Feng Q, Shen J, Qiao YQ, Zheng Q, Gu Y, Chen XY, Li XB, Dai J, Hua J, Xu JR RZ. Computed tomography enterography versus balloon-assisted enteroscopy for evaluation of small bowel lesions in Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:1180–6.
71. Fraquelli M, Colli A, Casazza G, Paggi S, Colucci A, Massironi S, et al. Role of US in detection of Crohn disease: Meta-analysis. *Radiology.* 2005;236:95–101.
72. Furukawa A, Saotome T, Yamasaki M, Maeda K, Nitta N, Takahashi M, et al. Cross-sectional imaging in Crohn disease. *Radiographics.* 2004;24:689–702.
73. Min Jung Park JSL author. Computed Tomography Enterography for Evaluation of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Endosc.* 2013;46:327–66.
74. Y Qiu, R Mao, B-L Chen, X-H Li, Y He, Z-R Zeng, Z-P Li M-HC. Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography vs. computed tomography enterography for evaluating disease activity in small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:134–46.
75. Jiang Chen Peng, Qi Feng, Jiong Zhu, Jun Shen, Yu Qi Qiao, Jian Rong Xu ZHR. Usefulness of spectral computed tomography for evaluation of intestinal activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016;9:796–805.
76. Paulsen SR, Huprich JE, Fletcher JG et al. CT enterography as a diagnostic tool in evaluating small bowel disorders: review of clinical experience with over 700 cases. *Radiographics.* 2006;26:641–57.
77. Lalitha P, Reddy MCh, Reddy KJ KM. Computed tomography enteroclysis: a review. *Jpn J Radiol.* 2011;29:673–81.

78. Futagami Y, Haruma K, Hata J, Fujimura J, Tani H, Okamoto E et al. Development and validation of an ultrasonographic activity index of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11:1007–12.
79. Kucharzik T, Wittig BM HU et al. Use of Intestinal Ultrasound to Monitor Crohn's Disease Activity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;16:s1542–3565.
80. Neye H, Voderholzer W, Rickes S, Weber J, Wermke W LH. Evaluation of criteria for the activity of Crohn's disease by power Doppler sonography. *Dig Dis.* 2004;22:67–72.
81. Sasaki T, Kunisaki R, Kinoshita H, Yamamoto H, Kimura H, Hanzawa A, et al. Use of color Doppler ultrasonography for evaluating vascularity of small intestinal lesions in Crohn's disease: Correlation with endoscopic and surgical macroscopic findings. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49:295–301.
82. Pascu M, Rownowski AB, Müller HP, Adler A, Wiedenmann B, Dignass AU. Clinical relevance of transabdominal ultrasonography and magnetic resonance imaging in patients with inflammatory bowel disease of the terminal ileum and large bowel. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:373–82.
83. Parente F, Molteni M, Marino B, Colli A, Ardizzone S, Greco S, et al. Are colonoscopy and bowel ultrasound useful for assessing response to short-term therapy and predicting disease outcome of moderate-to-severe forms of ulcerative colitis: A prospective study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2010;105:1150–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.672>
84. Neye H, Voderholzer W, Rickes S, Weber J, Wermke W, Lochs H. Evaluation of criteria for the activity of Crohn's disease by power Doppler sonography. *Dig Dis.* 2004;22:67–72.
85. Paredes JM, Ripollés T, Cortés X, Reyes MD, López A, Martínez MJ, et al. Non-invasive diagnosis and grading of postsurgical endoscopic recurrence in Crohn's disease. Usefulness of abdominal ultrasonography and ^{99m}Tc-hexamethylpropylene amineoxime-labelled leucocyte scintigraphy. *J Crohn's Colitis* [Internet]. European Crohn's and Colitis Organisation; 2010;4:537–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2010.03.002>
86. Novak KL, Kaplan GG, Panaccione R, Afshar EE, Tanyingoh D, Swain M, et al. A Simple Ultrasound Score for the Accurate Detection of Inflammatory Activity in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:2001–10.
87. Allocca M, Fiorino G, Bonovas S, Furfaro F, Gilardi D, Argollo M, et al. Accuracy of

humanitas ultrasound criteria in assessing disease activity and severity in ulcerative colitis: A prospective study. *J Crohn's Colitis*. 2018;12:1385–91.

88. Allocca M, Fiorino G, Bonifacio C, Furfaro F, Gilardi D, Argollo M, et al. Comparative accuracy of bowel ultrasound versus magnetic resonance enterography in combination with colonoscopy in assessing Crohn's disease and guiding clinical decision-making. *J Crohn's Colitis*. 2018;12:1280–7.

89. Ripollés T, Paredes JM, Martínez-Pérez MJ, Rimola J, Jauregui-Amezaga A, Bouzas R, et al. Ultrasonographic Changes at 12 Weeks of Anti-TNF Drugs Predict 1-year Sonographic Response and Clinical Outcome in Crohn's Disease: A Multicenter Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:2465–73.

90. Christian Maaser, Frauke Petersen, Ulf Helwig, Imma Fischer, Alexander Roessler, Stefan Rath, Dorothee Lang, 5 Torsten Kucharzik and O behalf of the GISG and T study group. Intestinal ultrasound for monitoring therapeutic response in patients with ulcerative colitis: results from the TRUST&UC study. *Gut*. 2020;69:1692–1636.

91. Calabrese E, Zorzi F, Zuzzi S, Ooka S, Onali S, Petruzzello C, et al. Development of a numerical index quantitating small bowel damage as detected by ultrasonography in Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* [Internet]. European Crohn's and Colitis Organisation; 2012;6:852–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.01.015>

92. Paredes JM, Ripollés T, Cortés X et al. Contrast-enhanced ultrasonography: usefulness in the assessment of postoperative recurrence of Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7:192–201.