

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL XI - PEDIATRIE

CERBU SIMONA



TEZĂ DE DOCTORAT

IMAGISTICA DIAGNOSTICĂ, INTERVENȚIONAL
TERAPEUTICĂ ȘI MONITORIZAREA
POSTTERAPEUTICĂ A ANOMALIILOR
VASCULARE LA COPIL. CORELAȚII CLINICE-
HISTOPATOLOGICE-IMAGISTICE.

- R E Z U M A T -

Conducător Științific
PROF. UNIV. DR. BOIA EUGEN SORIN

Timișoara
2019

CUPRINS

Lista lucrărilor publicate	V
Lista abrevierilor	VI
Indexul figurilor	VII
Indexul tabelelor	XI
INTRODUCERE	XII
PARTEA GENERALĂ	
I. ANOMALII VASCULARE	1
I.1. Angiogeneză	1
I.2. Clasificarea anomaliilor vasculare. Nomenclatură și terminologie	4
I.3. Malformațiile vasculare	8
I.4. Tumorile vasculare – hemangioame	14
II. IMAGISTICA ȘI TRATAMENTUL ANOMALIILOR MALFORMATIVE VASCULARE	26
II.1. Metode imagistice de explorare	26
II.1.1. Ecografia	28
II.1.2. Rezonanța magnetică nucleară	30
II.1.3. Computer tomografia	33
II.1.4. Radiografia	33
II.2. Tratamentul anomaliilor malformative vasculare prin radiologie intervențională	34
PARTEA SPECIALĂ	
III. PACIENȚI, MATERIAL, METODĂ	37
IV. REZULTATE	39
IV.1. Date statistice	39
IV.2. Aspecte imagistice	45
V. TUMORI VASCULARE RARE ÎN PEDIATRIE – LIMFANGIOM INTESTINAL – STUDIU DE CAZ	78

V.1. Istoric	78
V.2. Explorările imagistice	79
V.3. Evaluarea microscopică și imunohistochimică	80
V.4. Discuții	81
V.5. Concluzii.....	83
VI. APLICAREA DWI ȘI CALCULUL DWI PE MODELUL EXPERIMENTAL	84
VI.1. Obiective	84
VI.2. Protocol de lucru	84
VI.3. Etapele lucrării.....	85
VI.4. Evaluarea angiogenezei modelului experimental de hemangiom prin IRM	86
VI.5. Protocolul de examinare	87
VI.6. Rezultate	87
VI.7. Discuții	91
VI.8. Concluzii.....	92
VII. DISCUȚII	93
VII.1. Provocări în imagistica pediatrică	96
VII.2. Considerații tehnice	96
VII.3. Aplicații clinico-imagistice	97
VII.4. Aspecte imagistice orbită	99
VII.5. Aspecte imagistice în regiunea cervicală	100
VII.6. Aspecte clinice-imagistice parotidiene	102
VII.7. Aspecte clinico-imagistice ale anomaliilor vasculare tumorale în periferie	107
VIII. LIMITE	111
IX. CONCLUZII.....	112
BIBLIOGRAFIE	114
ANEXE	I

Cuvinte cheie: anomalii vasculare, hemangiom, IRM, ecografie

INTRODUCERE

Anomaliile vasculare reprezintă nu numai o problemă medicală, ci și o problemă estetică, pacientul dezvoltând sechele psihologice ulterior cu deficiențe de adaptare în societate. Anomaliile vasculare reprezentate prin semne vasculare din naștere au fost întâlnite la multe figuri celebre. În anul 460 î.Hr. a fost descrisă prima anomalie vasculară: un anevrism arterial descoperit de Hipocrate.

În 1990, în timpul congresului de la Amsterdam, s-au pus bazele unei societăți științifice ce viza anomaliile vasculare. Aceasta a luat ființă la Denver în 1992 sub denumirea de Societatea Internațională pentru Studiul Anomaliilor Vasculare (ISSVA) care, inclusiv în prezent, se reunește o dată la 2 ani.

Anomaliile vasculare reprezintă o problemă pentru părinți, medici și, nu în ultimul rând, pentru pacient. Uneori, acestea pot avea un caracter agresiv prin extindere. Hemangioamele reprezintă tumori distincte față de malformațiile vasculare. Aspectul estetic reprezintă o problemă de integrare în societate și de evoluție a individului. Tratamentele sunt în continuă cercetare, iar procedurile intervenționale actuale reprezintă o alternativă în anumite cazuri.

Terapia de primă intenție în cazul hemangioamelor este reprezentată de propranolol, dar modul de răspuns al leziunilor este diferit. Nu există o standardizare a tratamentului. Monitorizarea tratamentului se face clinic, dar și imagistic, putându-se astfel evalua gradul de vascularizație al leziunii și involuția sa.

Metodele imagistice au evoluat de asemenea. Pentru diagnosticare, paleta de investigații este amplă, iar metode și tehnici noi cu aplicabilitate clinică sunt în continuă dezvoltare.

Date recente susțin clasificarea histopatologică a hemangioamelor. Totuși, din cauza faptului că clasificarea moleculară este inexistentă, terapiile țintite nu sunt stabilite.

Anomaliile vasculare tumorale, în special hemangioamele profunde care apar tardiv și care din punct de vedere clinic nu pot fi încadrate ca diagnostic, sunt o provocare pentru medicul radiolog. Alegerea celei mai bune metode în vederea stabilirii diagnosticului diferențial este dificilă, scopul fiind acela de a evita biopsiile inutile și expunerea la alte metode diagnostice invazive. Confuziile în diagnosticul hemangioamelor apar din cauza complexității anomaliilor vasculare și a intricării lor. În acest studiu, a fost adoptată clasificarea anomaliilor vasculare pe baza caracterelor clinice, histologice și citologice.

Partea specială conține o analiză statistică a anomaliilor vasculare pe o perioadă de 5 ani dar și o analiză din punct de vedere a examinărilor imagistice; în partea a doua am efectuat și un studiu experimental.

PACIENȚI, MATERIAL ȘI METODE

Studiul a fost efectuat în Spitalul Clinic de Urgențe pentru copii “Louis Țurcanu” care deservește partea de vest a României. Studiul s-a desfășurat între 2014-2018 și a inclus 214 pacienți cu vârsta cuprinsă între o zi și 18 ani, pacienți care au fost diagnosticați cu anomalii vasculare. Examinarea de primă intenție utilizată la toți pacienții a fost ecografia. Investigația CT a fost efectuată în 18 cazuri, iar IRM la 57 de pacienți.

Prin tehnicile imagistice efectuate s-a facut o selecție a cazurilor, în unele cazuri s-a optat pentru tratament conservator și monitorizare, în timp ce altele au necesitat biopsie și tehnici complexe terapeutice, precum și monitorizare imagistică ulterioară.

Imagistica pediatrică are provocări unice care nu sunt întâmpinate în examinările pentru adulți. Necesitatea sedării la copii mici impune un protocol de examinare CT și IRM cuprinzător și succint. Provocările suplimentare întâmpinate la pacienții pediatrici includ dimensiunea lor mică, cu semnalul scăzut și rezoluția de scanare inerent scăzută. Având în vedere cele menționate, consider că este necesar un algoritm potrivit atât pentru diagnostic, cât și pentru monitorizare, în care să ținem cont de patologie, de vârsta pacientului și care să conțină protocoale adaptate pentru un diagnostic și o caracterizare cât mai cuprinzătoare fără a prelungi timpul de examinare și, implicit, de sedare.

În algoritmul de diagnostic al formațiunilor, au fost incluse examinări ecografice, CT și IRM. Toți pacienții incluși în studiu au efectuat examen ecografic, fiind o metodă neinvazivă, rapidă și fără costuri mari. Pe parcursul examinării ecografice, am urmărit structura leziunilor, tipul vascularizației și am stabilit localizarea față de planurile superficiale sau profunde. În plus, am putut diferenția leziunile cu structură solidă de cele cu structură chistică.

În cazul leziunilor cu caractere transpațiale, examinări imagistice complementare superioare au fost efectuate. Investigațiile CT au adus detalii despre structurile osoase, calcificări și detalii angiografice, dar un dezavantaj major al acestei metode îl reprezintă iradierea și am încercat ori de câte ori s-a putut înlocuirea metodei. IRM este metoda cu sensibilitatea cea mai crescută în ceea ce privește caracterizarea țesuturilor moi, permițând o caracterizare fidelă a acestora.

Tehnica difuziei și calculul valorilor ADC a permis diferențierea leziunilor benigne de cele maligne în cercetarea efectuată.

CONCLUZII

Raportul pe sexe (F:M) al anomaliilor vasculare a fost în favoarea sexului feminin, fiind comparabil cu datele din literatură.

Vârsta de prezentare la medicul specialist a fost mai mică de 1 an în majoritatea cazurilor, cu un maxim în jurul vârstei de 6 luni, ceea ce corespunde cu perioada de proliferare a hemangioamelor infantile când aceste tumori prezintă o creștere accelerată și alarmează aparținătorii.

Opțiunile terapeutice aplicate au fost : chirurgical, medicamentos și intervențional în 2 cazuri.

Procentul mic de pacienți proveniți din mediul rural denotă o educație medicală precară la acest segment de populație.

Anomaliile vasculare necesită o abordare multidisciplinară (chirurg pediatru, dermatolog, radiolog, oncolog, anatomopatolog).

În studiul efectuat s-a întâlnit o mare varietate de anomalii vasculare, inclusiv sindroame complexe.

Anomaliile vasculare reprezintă o problemă cosmetică ducând la sechele psihosociale ale viitorului adult.

Hemangioamele subcutanate și profunde necesită explorări imagistice pentru diferențierea de tumorile maligne.

Hemangioamele superficiale dar cu prezentare atipică clinică necesită explorări imagistice.

Toate hemangioamele lasă cicatrici fibroadipoase ale țesutului după involuție.

VIII

Hemangioamele infantile nu prezintă calcificări, doar cele congenitale pot avea.

Hemangioamele prezintă atât flux arterial, cât și venos.

Anomaliile limfatice sunt infiltrative și nu respectă granițe.

Anomaliile venoase nu produc diferențe tegumentare și pot mima tumori. Pot fi asociate frecvent cu calcificări.

Ecografia este o metodă bună pentru diagnostic și monitorizare, dar uneori nu este suficientă, prezentând limitări în ceea ce privește vizualizarea planurilor profunde; este metoda de explorare de primă intenție în cele mai multe cazuri de anomalii vasculare malformative și tumorale dar este limitată în cazurile extinse în structuri profunde (orbită, cerebral).

IRM a devenit modalitatea de examinare a tumorilor de părți moi datorită capacității multiplanare, a lipsei radiațiilor ionizante și a contrastului între tesuturi.

Calculul coeficientului aparent de difuzie are un rol important în diferențierea leziunilor benigne de cele maligne.

STUDIUL EXPERIMENTAL - APLICAREA DWI ȘI CALCULUL DWI PE MODELUL EXPERIMENTAL

Experimentul inclus în lucrarea prezentă a fost conceput în scopul studierii metodei prin rezonanță magnetică a coeficientului aparent de difuzie ca metodă cantitativă de diferențiere între angiogeneza tumorală versus cea din hemangiom, tumoră benignă.

O valoare mai mare de $1,2 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ este un criteriu de excludere al angiogenezei de tip tumoral.

Experimentul a fost realizat prin grefarea pe membrana corioalantoidă a unui hemangiom congenital non-involutiv. În lotul examinat, au fost introduse 3 ouă: două cu hemangiomul grefat și rețeaua vasculară dezvoltată și un ou notat ca ou de control, fără rețea de angiogeneză.

DWI se bazează pe măsurarea mișcării browniene a moleculelor de apă într-un voxel de țesut, mișcarea include mișcarea browniană a moleculelor individuale de apă extra-, intra- și transcelular. Calculul valorii reale a ADC este un mod mai precis de cuantificare a restricției de difuzie.

Calculul ADC s-a realizat manual, punând centrul ROI în rețeaua vasculară din jurul grefei.

Evaluarea cantitativă a mapei ADC este peste 1,4 în toate măsurătorile efectuate, fiind unul din criteriile ce susțin benignitatea unei leziuni.

Scopul acestui experiment este demonstrarea faptului că DWI și calculul ADC este realizabil într-o rețea vasculară precum cea din studiul descris și corespunde cu datele din literatură, încadrând leziunea în patologiiile benigne.

Metoda are aplicabilitate și totodată utilitate în cazul oricărui pacient, inclusiv la nou-născuți, acolo unde formațiunile înlocuitoare de spațiu de la nivelul părților moi trebuie încadrate și diferențiate benign versus malign, iar imagistica radiografică și ecografică sunt insuficiente ca metode, cunoscând limitele acestora.

OBIECTIVE

Diferențierea angiogenezei hemangiomului față de cea tumorală

PROTOCOL DE LUCRU

S-a efectuat un studiu experimental in vivo pe membrana corioalantoidă

X

EVALUAREA ANGIOGENEZEI MODELULUI EXPERIMENTAL DE HEMANGIOM PRIN IRM

Experimentul inclus în lucrarea prezentă a fost conceput în scopul studierii metodei prin rezonanță magnetică a coeficientului aparent de difuzie ca metodă cantitativă de diferențiere între angiogeneza tumorală versus cea din hemangiom, tumoră benignă.

O valoare mai mare de $1,2 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ este un criteriu de excludere al angiogenezei de tip tumoral.

Experimentul a fost realizat prin grefarea pe membrana corioalantoidă a unui hemangiom congenital non-involutiv. În lotul examinat, au fost introduse 3 ouă: două cu hemangiomul grefat și rețeaua vasculară dezvoltată și un ou notat ca ou de control, fără rețea de angiogeneză.

DWI se bazează pe măsurarea mișcării browniene a moleculelor de apă într-un voxel de țesut, mișcarea include mișcarea browniană a moleculelor individuale de apă extra-, intra- și transcelular. Calculul valorii reale a ADC este un mod mai precis de cuantificare a restricției de difuzie.

Calculul ADC s-a realizat manual, punând centrul ROI în rețeaua vasculară din jurul grefei.

Evaluarea cantitativă a mapei ADC este peste 1,4 în toate măsurătorile efectuate, fiind unul din criteriile ce susțin benignitatea unei leziuni.

DISCUȚII

Un studiu publicat în septembrie 2018 concluzionează că toate tumorile benigne de părți moi cu excepția lipomului prezintă valori ale ADC-ului $> 1,275 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, hemangiomul și hemangiomul cavernos având valorile ADC cele mai mari. Tumorile maligne au $\text{ADC} < 1,1 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$.

CONCLUZII

Evaluarea cantitativă a mapei ADC este peste 1,4 în toate măsurătorile efectuate, fiind unul din criteriile ce susțin benignitatea unei leziuni.

Scopul acestui experiment este demonstrarea că DWI și calculul ADC este realizabil într-o rețea vasculară precum cea din studiul descris și corespunde cu datele din literatură, încadrând leziunea în patologii benigne.

Metoda are aplicabilitate și totodată utilitate în cazul oricărui pacient, inclusiv la nou-născuți, acolo unde formațiunile înlocuitoare de spațiu de la nivelul părților moi trebuie încadrate și diferențiate benign versus malign, iar imagistica radiografică și ecografică sunt insuficiente ca metode, cunoscând limitele acestora.