

KAZUISTIKA

Využitie kontrastnej ultrasonografie v diagnostike hepatálnych tumorov u novorodencov

The use of contrast-enhanced ultrasound in diagnosis of liver tumors in newborns

Marek Pršo¹, Zuzana Michnová¹, Marek Kozár², Linda Pršová¹, Lýdia Zúbriková¹, Zuzana Havlíčková¹, Daniela Kosorínová¹, Michaela Murgašová¹, Kristián Pršo³, Peter Bánovčín¹

¹Klinika detí a dorastu, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica Martin

²Neonatologická klinika, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica Martin

³Ústav farmakológie, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine

SÚHRN

Pršo M, Michnová Z, Kozár M, Pršová L, Zúbriková L, Havlíčková Z, Kosorínová D, Murgašová M, Pršo K, Bánovčín P. Využitie kontrastnej ultrasonografie v diagnostike hepatálnych tumorov u novorodencov

Cieľ: Kontrastná ultrasonografia (z angl. contrast-enhanced ultrasound – CEUS) predstavuje diagnostickú metódu, ktorá umožňuje dynamické zobrazenie tkaniva v reálnom čase so zaznamenávaním charakteristického vzoru vysycovania ložiska kontrastnou látkou. Cieľom autorov je poukázať na význam tejto zobrazovacej modality v diferenciálnej diagnostike tumorov pečene u novorodeneckých pacientov prostredníctvom dvoch kazuistických prípadov.

Metodika: Po intravenózne aplikácii kontrastnej látky s výlučne intravaskulárnou distribúciou sa v jednotlivých fázach CEUS vyšetrenia zaznamenáva intenzita signálu kontrastnej látky v ložisku pečene a jeho okolí. V priebehu artériovej fázy je hodnotená vaskularizácia ložiska, následne v portálnej a neskorej fáze je možné podrobnejšie hodnotiť dignitu lézie.

Výsledky: Dvaja novorodenci s tumoróznym ložiskom pečene podstúpili CEUS vyšetrenie s cieľom bližšej charakterizácie lézie. Na základe CEUS vyšetrenia boli u týchto novorodencov diagnostikované hemangióm a hepatoblastóm. U pacientov sme nezaznamenali nežiadúce účinky v súvislosti s intravenóznym podaním kontrastnej látky.

Záver: Podľa našich doterajších skúseností je CEUS vyšetrenie vhodná diagnostická metóda v diferenciálnej diagnostike tumorózných lézií pečene aj u pacientov v novorodeneckom veku. Realizácia a následná interpretácia výsledkov si však vyžadujú zaškolený zdravotný personál.

Kľúčové slová: CEUS, kontrastná ultrasonografia, diagnostika, tumory pečene, neonatológia

SUMMARY

Pršo M, Michnová Z, Kozár M, Pršová L, Zúbriková L, Havlíčková Z, Kosorínová D, Murgašová M, Pršo K, Bánovčín P. The use of contrast-enhanced ultrasound in diagnosis of liver tumors in newborns

Aim: Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is a novel diagnostic method that enables dynamic imaging of tissues in real time with recording characteristic pattern of bearing contrast agent in liver lesion. The aim of the authors is to point out the importance of this imaging modality in the differential diagnosis of liver tumors in newborns through the presentation of two case reports.

Methodology: After intravenous application of microbubble contrast agent with exclusively intravascular distribution the signal intensity is recorded in the individual phases of the examination in liver lesion and its surroundings. During the arterial phase the vascularization of the lesion is evaluated, in the portal and late phase is possible to specify the dignity of the liver lesion more precisely.

Results: Two newborns with liver tumors underwent CEUS examination with the aim of closer characterization of the lesion. Based on the CEUS in these newborns were diagnosed hemangioma and hepatoblastoma. We did not observe any adverse effects related to the intravenous administration of the contrast agent.

Conclusion: According to our experiences so far is CEUS a suitable diagnostic method in differential diagnosis of liver tumors also at patients of neonatal age. Realization and interpretation of results require trained medical staff.

Key words: CEUS, contrast-enhanced ultrasound, diagnostics, liver tumors, neonatology

Korešpondenčná adresa:

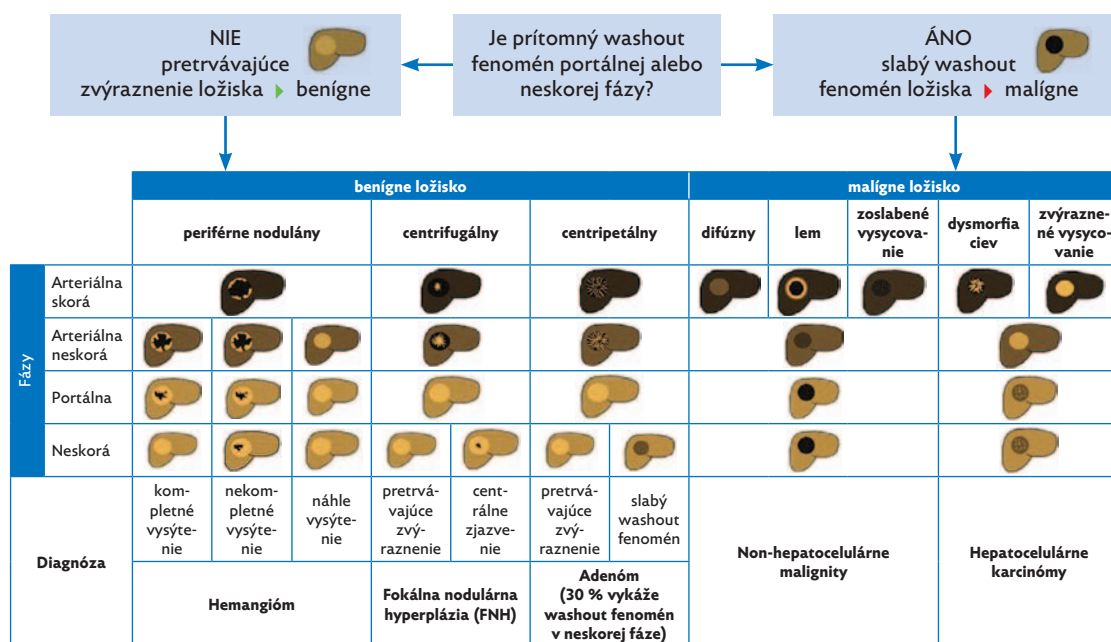
MUDr. Zuzana Michnová, PhD., MBA
 Klinika detí a dorastu, Univerzitná nemocnica Martin
 Kollárova 2
 Martin 036 59
 Slovensko
 zuzana.michnova@post.cz

ÚVOD

V pediatrickej populácii sú často v rámci štandardného ultrasonografického (USG) vyšetrenia orgánov dutiny brušnej náhodne diagnostikované ložiská v pečene parenchýme. Najčastejšie sa jedná o cystické, zápalové alebo tumorózne ložiskové lézie. Pri nejednoznačnom USG náleze je potrebné danú léziu bližšie charakterizovať a v prípade tumorov určiť ich dignitu.⁽¹⁾ Kontrastná ultrasonografia (z angl. contrast-enhanced ultrasound – CEUS) je v súčasnosti považovaná za zobrazovaciu metódu druhej voľby v diagnostickom algoritme fokálnych lézií pečene u dospelých pacientov.⁽²⁾ Pre pediatrickú klinickú prax však nie je toto vyšetrenie vo väčšine európskych krajínach (vrátane Slovenska a Českej republiky) schválené. CEUS vyšetrenie je výhodná diagnostická modalita v diferenciálnej diagnostike tumorózných lézií pečene už od novorodeneckého veku, o čom svedčia aj vybrané kazuistické prípady z nášho pracoviska. V porovnaní s kontrastným CT (počítačová tomografia) a MR (magnetická rezonancia) vyšetrením CEUS diagnostika prebieha v reálnom čase bez potreby špeciálnej prípravy pred výkonom, nezatažuje pacienta radiačným žiarením, môže byť realizovaná aj u pacientov so zníženou renálnou funkciou alebo obštrukciou močových ciest.⁽²⁾ Limitácie CEUS vyšetrenia sú určené šírkou akustického okna, pohybovými artefaktami a nemožnosťou vyšetrenia všetkých častí pečene u pacientov s výrazným intraabdominálnym meteorizmom.

ZÁKLADNÉ PRINCÍPY A METODIKA CEUS VYŠETRENIA

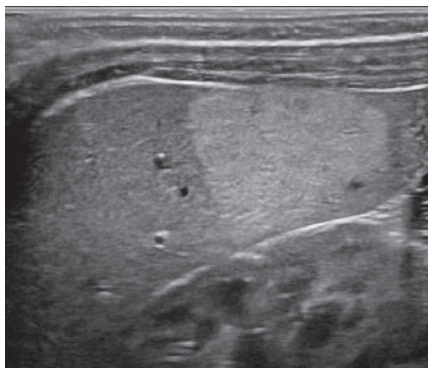
CEUS vyšetrenie si vyžaduje špeciálny softvér (súčasť USG prístroja), ktorý odstraňuje lineárny ultrazvukový signál a zaznamenáva nelineárne odpovede z mikrobublín. Nízky mechanický index vysielaného ultrazvuku zabezpečuje stabilitu častíc kontrastnej látky.⁽³⁾ Pred CEUS vyšetrením nie je u dieťaťa potrebné realizovať laboratórne krvné vyšetrenia hepatálnych ani renálnych funkcií, častokrát bez nutnosti sedácie alebo celkovej anestézie.⁽¹⁾ V súčasnosti používané kontrastné látky sú plynom vyplnené mikrobubliny stabilizované fosfolipidovou vrstvou. Ich distribúcia je výlučne intravaskulárna, pri vyšetrení sa teda zobrazuje makro- aj mikrovaskulatúra bez prítomnosti intersticiálnej fázy.⁽⁴⁾ Na našom pracovisku používame kontrastnú látku sulfur hexafluorid (SonoVue®) so stredným priemerom bublín 2,5 µm, čo zodpovedá približne veľkosti erytrocytu. Tieto kontrastné látky sú bezpečné s extrémne nízkym výskytom kardiotoxických, hepatotoxických alebo nefrotoxických účinkov a s veľmi nízkou incidenciou ťažkých hypersenzitívnych reakcií.⁽⁵⁾ K eliminácii mikrobublín kontrastnej látky dochádza postupne v priebehu 15 minút od jej aplikácie, čiastočne metabolizáciou v pečeni, ale tiež vydychovaním pľúcami.⁽⁶⁾ Na injekciu kontrastnej látky by mala byť použitá dostatočne hrubá kanylka (veľkosť najmenej 18–20 Gauge) za účelom zníženia



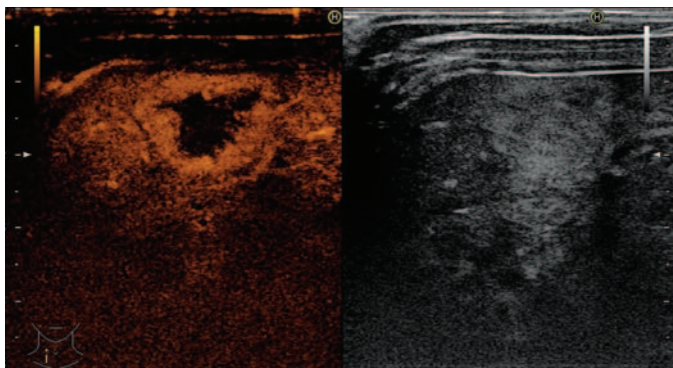
Obr. 1: CEUS – cha-
 rakteristiky opaci-
 fikácie najčastejších
 lézií pečene

rizika ruptúry bublín. Cez antekubitálnu žilu sa aplikuje 1–5 ml kontrastnej látky v závislosti od hmotnosti pacienta s následným rýchlym podaním fyziologického roztoku. Počas CEUS vyšetrenia sa rozoznávajú rôzne dynamické fázy – po intravenózne aplikácii kontrastnej látky je v jednotlivých fázach vyšetrenia zaznamenávaná zmena intenzity signálu kontrastnej látky, ktorá je charakteristická pre konkrétnu hepatálnu ložiskovú léziu (obr. 1).⁽⁷⁾ **Artériová fáza** sa začína v priebehu 10–20 sekúnd od podania kontrastnej látky, trvá 35–40 sekúnd a poskytuje informácie o stupni vaskularizácie. Na základe opacifikácie hepatálnej lézie v priebehu artériovej fázy vyšetrenia je možné sledovať znaky typické pre benígne, ale aj malígne lézie. Nasleduje **portálna** (do 120 sekúnd od aplikácie) a **neskorá fáza** (po 120 sekundách

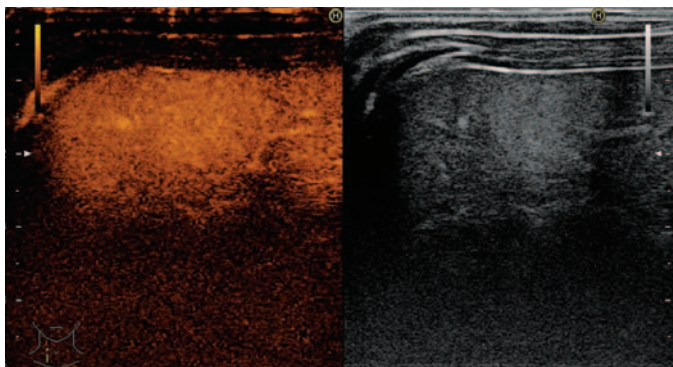
od aplikácie), ktoré podávajú informácie o vyplavovaní kontrastnej látky z lézie. Práve v portálnej a neskorej fáze je možné podrobnejšie hodnotiť dignitu lézie. V prípade väčšiny benígnych lézií sa mikrobubliny kontrastnej látky v sinusoidálnych priestoroch pečene akumulujú, a preto sa benígne lézie zobrazujú ako izointenzívne alebo hyperintenzívne v porovnaní s okolitým parenchýmom.⁽⁸⁾ Naopak, malígne lézie majú porušené sinusoidálne priestory, a preto dochádza v neskorej fáze CEUS vyšetrenia k rýchlejšiemu vyplavovaniu kontrastnej látky – lézia sa stáva hypointenzívna voči svojmu okoliu (tzv. washout fenomén). Tento charakter sýtenia lézie v neskorej fáze pozorujeme typicky pri metastázach, hepatocelulárnom karcinóme či cholangiokarcinóme.^(9,10) Keďže CEUS je v našich podmienkach v pediatrickej praxi off-label metódika, vyšetrenie je u všetkých pacientov realizované až po schválení etickou komisiou Jesseniovej lekárskej fakulty UK a Univerzitnej nemocnice Martin. V prípade vyšetrovania detských pacientov je potrebné zohľadniť relatívne kontraindikácie ako sepsa, hyperkoagulačný stav, nedávna tromboembólia či umelá pľúcna ventilácia.^(11,4)



Obr. 2: Hemagióm pečene – zobrazenie v B-móde



Obr. 3: Hemagióm pečene – CEUS arteriálna fáza, obraz centripetálnej nodulárnej opacifikácie ložiska



Obr. 4: Hemagióm pečene – CEUS pozdná fáza

KAZUISTIKA 1

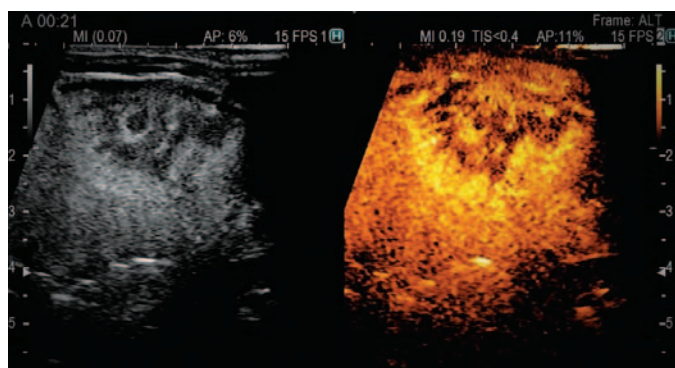
Pri USG vyšetrení orgánov brušnej dutiny bolo u takmer 1-mesačného novorodenca diagnostikované dobre ohraničené hyperechogénne vaskularizované ložisko s priemerom 20 mm (obr. 2). Vzhľadom na mierne zvýšené hodnoty sérového alfa-fetoproteínu sme v rámci diferenciálnej diagnostiky realizovali CEUS vyšetrenie pečene. V arteriálnej fáze bol pozorovaný centripetálny smer sýtenia ložiska kontrastnou látkou (obr. 3) s pretrvávajúcim hyperintenzívnym signálom ložiska v portálnej a neskorej fáze CEUS (obr. 4). Bez potreby ďalších podrobnejších zobrazovacích vyšetrení sme využitím CEUS vyšetrenia stanovili u pacienta definitívnu diagnózu hemangiómu pečene. Po zahájení liečby neselektívnym betablokátorom došlo pri ultrazvukových kontrolách postupne v priebehu niekoľkých mesiacov až k subtotálnej regresii hemangiómu.

KAZUISTIKA 2

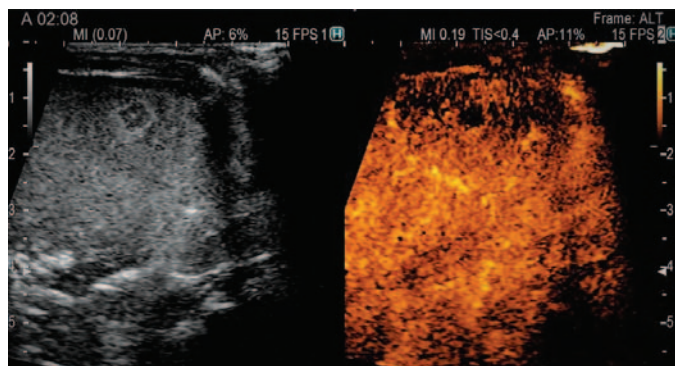
V prípade 6-dňového novorodenca bola v rámci novorodeneckého USG skríningového vyšetrenia obličiek zachytená fokálna hepatálna lézia na rozhraní segmentov S7 a S8 (obr. 5). V B-móde bolo ložisko dobre ohraničené, nehomogénnej echoštruktúry, zmiešanej echogenity s viac vyznačenou echogénnou zložkou a s drobným hypoechogénnym vaskulárnym okrskom, celkovej veľkosti CC 49 mm × AP 28 mm × LL 43 mm, v dopplerovskom zobrazení s prítomnou vaskularizáciou aj s väčšími cievami. Následne bolo realizované CEUS vyšetrenie s cieľom bližšej diferenciácie tohto ložiska. V arteriálnej fáze došlo k promptnému centrifugálnemu hyperintenzívnemu nehomogénnemu sýteniu ložiska kontrastnou látkou s intralezionálnymi okrskami straty signálu kontrastnej látky (obr. 6). Ku koncu portálnej a následne aj v neskorej fáze došlo k výraznej atenuácii signálu



Obr. 5: **Hepato-
blastóm – zobra-
zenie v B-móde**



Obr. 6: **Hepatoblastóm – CEUS arteriálna fáza**



Obr. 7: **Hepatoblastóm – CEUS neskorá fáza, washout fenomén**

kontrastnej látky (prítomný washout fenomén), pričom ložisko bolo vysýtené nehomogénne a hypointenzívne v porovnaní s okolitým parenchýmom pečene (obr. 7). Na základe CEUS charakteristik sme u pacienta stanovili diagnózu malígnej lézie pečene typu hepatoblastóm, ktorá bola napokon potvrdená aj stagingovým CT vyšetrením.

DISKUSIA

Kontrastná ultrasonografia sa v pediatickej a neonatologickej populácii javí ako účinná a zároveň bezpečná diagnostická procedúra. Svoje uplatnenie našla najmä v diferenciálnej diagnostike ložiskových lézií pečene.⁽¹⁾ Okrem toho je

v pediatrii neustále skúmaný aj jej diagnostický potenciál v hodnotení nálezov obličiek, pankreasu, semenníkov, pľúc, čriev, vezikoureterálneho refluxu či skriningovom vyšetrení tupých úrazov brucha u hemodynamicky stabilných detí.^(5,12) Transkraniálne CEUS vyšetrenie môže byť užitočné aj v diagnostike mozgových lézií, ako sú tumory, krvácanie či trombóza.⁽¹³⁾ Viaceré publikované práce poukazujú na vysokú senzitivitu a špecificitu CEUS vyšetrenia v hodnotení fokálnych lézií pečene, ktorá je porovnateľná s CT alebo MR vyšetrením.⁽⁵⁾ Špecificita CEUS v odlíšení malígnych a benígnych pečenných lézií v detskom veku sa podľa niektorých literárnych zdrojov blíži k 100 %.⁽¹⁴⁾ Na rozdiel od kontrastného CT vyšetrenia nezaťažuje pacienta radiačným žiarením a možno ho realizovať aj u pacientov so zníženou renálnou funkciou alebo s obštrukciou močových ciest, nakoľko sú pri uvedených stavoch kontrastné CT a MR vyšetrenia kontraindikované.⁽¹⁵⁾ Náklady spojené s CEUS sú podstatne nižšie v porovnaní s inými kontrastnými zobrazovacími vyšetreniami, v podmienkach Slovenskej republiky je CEUS vyšetrenie približne o 200 € lacnejšie ako kontrastné CT vyšetrenie. Kontrastné látky využívané v ultrasonografii preukazujú veľmi vysoký bezpečnostný profil s extrémne nízkym výskytom nežiaducich účinkov.⁽¹⁶⁾ Výhodou je tiež veľmi nízka incidencia ťažkých hypersenzitívnych reakcií, ktorá je nižšia v porovnaní s kontrastnými látkami používanými pri CT alebo MR vyšetrení. Z toho dôvodu nie je potrebné pred samotným CEUS vyšetrením podanie antialergickej prípravy. Napriek uvedenému by vyšetrenie malo byť realizované v miestnosti s dostupnosťou kompletnej základnej resuscitačnej výbavy.⁽¹⁵⁾ V nedávno publikovanej štúdii, ktorá sa zaoberala bezpečnosťou intravenózných kontrastných ultrasonografických látok u pediatických pacientov, bola miera výskytu závažných nežiaducich udalostí 0,22 %, nezávažné nežiaduce udalosti boli pozorované u 1,20 % detí.⁽¹⁷⁾ Zo závažných nežiaducich udalostí sa v literatúre uvádza takmer výlučne anafylaktická reakcia, nezávažné predstavujú najmä bolesť a točenie hlavy, nauzeu, pocit horúčavy, nepríjemný pocit na hrudníku, zmenenú chuť, tinitus, bolesť v mieste vpichu, žihľavku alebo vyrážku.⁽⁵⁾ CEUS je na Slovensku zatiaľ v pediatickej praxi off-label diagnostická metodika a aktuálne nie sú schválené indikácie, pri ktorých možno toto vyšetrenie spoľahlivo použiť. Podľa European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) je u dospelých pacientov odporúčané CEUS vyšetrenie v prípade náhodne diagnostikovaného ložiska v pečeni, v diagnostike hepatocelulárneho karcinómu u pacientov s cirhózou pečene, v detekcii metastáz pečene u onkologických pacientov ako aj pri sledovaní efektu onkologickej či ablačnej liečby pečenných tumorov.⁽²⁾ CEUS ako úvodné zobrazovacie vyšetrenie u pediatických pacientov môže vo významnej miere pomôcť vyhnúť sa ďalšiemu zobrazovaniu pomocou CT alebo MR alebo dokonca zabrániť potrebe biopsie.⁽¹⁶⁾ Pracovná skupina American College of Radiology Pediatric Liver Reporting and Data System (LI-RADS) odporúča realizovať CEUS vyšetrenie u detských pacientov pre zhodnotenie novodiagnostikovanej ložiskovej lézie pečene. Ak

však existujú viac ako dve pečeňové lézie rôzneho typu, CEUS nie je odporúčané.⁽¹⁸⁾

ZÁVER

Podľa doterajších skúseností má CEUS vyšetrenie pečene svoje popredné miesto v diagnostike fokálnych lézií pečene

v detskom veku. V pediatrickej klinickej praxi je však ešte málo zaužívané, v porovnaní s inými zobrazovacími metódami má viacero výhod a jeho realizácia s následnou interpretáciou výsledkov si vyžaduje skúsený a zaškolený zdravotný personál. Uvedené kazuistické prípady poukazujú na skutočnosť, že CEUS má uplatnenie v diferenciálnej diagnostike fokálnych hepatálnych lézií aj u detí v novorodeneckom veku. |

LITERATÚRA

1. Michnová Z, Pršo M, Zúbriková L, et al. Diagnostika ložiskových lézií jater u dětí s využitím kontrastní ultrasonografie. *Gastroent Hepatol* 2019; 73(6): 481–487.
2. D'Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, et al. Contrast-enhanced ultrasound of focal liver lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 205(1): 56–66.
3. Laugesen NG, Nolsoe CHP, Rosenberg J. Clinical applications of contrast-enhanced ultrasound in the pediatric work-up of focal liver lesions and blunt abdominal trauma: a systematic review. *Ultrasound Int Open* 2017; 3(1): E2–E7.
4. Coleman JL, Navid F, Furman WL, et al. Safety of ultrasound contrast agents in the pediatric oncologic populations: a single-institution experience. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202(5): 966–970.
5. Squires JH, McCarville MB. Contrast-enhanced ultrasound in children: implementation and key diagnostic applications. *AJR Am J Roentgenol* 2021; 217(5): 1217–1231.
6. Morel DR, Schwieger I, Hohn L, et al. Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging. *Invest Radiol* 2000; 35: 80–85.
7. Burrowes DP, Medellin A, Harris AC, et al. Contrast-enhanced US approach to the diagnosis of focal liver masses. *Radiographics* 2017; 37(5): 1388–1400.
8. El-Ali AM, McCormick A, Thakrar D, et al. Contrast-enhanced ultrasound of congenital and infantile hemangiomas: preliminary results from a case series. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 214(3): 658–664.
9. Jacob J, Deganello A, Sellars ME, et al. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) characterization of grey-scale sonographic indeterminate focal liver lesions in pediatric practice. *Ultraschall Med* 2013; 34(6): 529–540.
10. Nolse CP, Lorentzen T. International guidelines for contrast-enhanced ultrasonography: ultrasound imaging in the new millennium. *Ultrasonography* 2016; 35(2): 89–103.
11. Piskunowicz M, Kosiak W, Batko T, et al. Safety of intravenous application of second-generation ultrasound contrast agent in children: prospective analysis. *Ultrasound Med Biol* 2015; 41(4): 1095–1099.
12. Eliáš P, Rejtar P, Skálová S, et al. Diagnostika vezikoureterálního refluxu pomocí kontrastní ultrazvukové cystografie. *Čes-slov Pediat* 2001; (6): 326–333.
13. Gumus M, Oommen KC, Squires JH. Contrast-enhanced ultrasound of the neonatal brain. *Pediatr Radiol* 2022; 52(4): 837–846.
14. Knieling F, Strobel D, Rompel O, et al. Spectrum, applicability and diagnostic capacity of contrast-enhanced ultrasound in pediatric patients and young adults after intravenous application - a retrospective trial. *Ultraschall Med* 2016; 37(6): 619–626.
15. Pršo M, Michnová Z, Zúbriková L, et al. Kontrastná ultrasonografia v pediatrii. *Pediatrica (Bratisl)* 2017; 12(2): 95–98.
16. Yusuf GT, Sellars ME, Deganello A, et al. Retrospective analysis of the safety and cost implications of pediatric contrast-enhanced ultrasound at a single center. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 208(2): 446–452.
17. Ntoulia A, Anupindi SA, Back SJ, et al. Contrast-enhanced ultrasound: a comprehensive review of safety in children. *Pediatr Radiol* 2021; 51(12): 2161–2180.
18. Schooler GR, Squires JH, Alazraki A, et al. Pediatric hepatoblastoma, hepatocellular carcinoma, and other hepatic neoplasms: consensus imaging recommendations from American College of Radiology Pediatric Liver Reporting and Data System (LI-RADS) Working Group. *Radiology* 2020; 296(3): 493–497.