

Characterization of Splenogonadal Fusion by Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) and Elastography

Introduction

Splenogonadal fusion is a rare congenital anomaly and is the result of an abnormal association of splenic and gonadal tissue during gestation. The etiology remains unclear. Splenogonadal fusion may originate in the early embryonal period, during which the stomach rotation causes proximity between the different anlagen. It is almost always found on the left side, given the anatomical proximity of the spleen and the left gonad during embryogenesis [R. Lopes et al. Einstein (Sao Paulo) 2012; 10: 92-95, C. Lin et al. J Urol 2010; 184: 332-333]. The condition is an important differential diagnosis to other scrotal masses, particularly testicular cancer, which in unclear cases leads to unnecessary orchiectomies with benign pathologic results.

An important imaging modality in the diagnosis of testicular pathologies is ultrasound imaging. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is a relatively new procedure which enables us to evaluate the perfusion in smaller microvessels (2-7 nm) – compared to color-coded Doppler sonography – and has become a valuable instrument in the characterization of scrotal masses. The applied contrast agent is composed of microbubbles, surrounded by a very fine lipid layer. The purpose of the bubbles is to enhance the emitted ultrasound signal through their linear and nonlinear resonance attributes [G. Schöppler et al. Urologe A 2012; 21: 81-98].

Elastography is a procedure which examines the compressibility of different kinds of tissue by applying the ultrasound probe onto a region of interest. Reduced elasticity is an indicator of a malignant process due to a higher density of the stromal tissue in a tumor. In order to avoid false-positive results such as with scar tissue or calcifications, simultaneous B-mode sonography can be added. Remarkable findings can be biopsied in real-time [G. Schöppler et al. Urologe A 2012; 21: 81-98].

Case description

A 31-year-old male patient presented in our emergency ward with severe pain and swelling of the left scrotum. The physical examination revealed a highly reddened and swollen left testicle that was very painful upon the application of pressure. The examination was performed using a Philips EPIQ 7 system (Philips Medical Systems, Bothell, WA) with linear array 18 MHz and 12 MHz multi-frequency transducers. B-mode sonography showed a markedly distended left epididymis, additionally a nearly isoechogenic mass, 1.5 cm in diameter, in the parenchyma of the left testis (◻Fig. 1) with discrete signs of heightened vascularization on color-coded Doppler sonography (◻Fig. 2). The right testicle appeared unremarkable with a homogenous parenchyma and a normal epididymis. The blood values showed an elevation

Darstellung einer splenogonadalen Fusion mit kontrastmittelverstärktem Ultraschall (CEUS) und Elastografie

Einleitung

Die splenogonadale Fusion ist eine seltene kongenitale Anomalie und resultiert aus einer außergewöhnlichen Vereinigung von Milz- und Keimdrüsengewebe während der Schwangerschaft. Die splenogonadale Fusion entsteht wahrscheinlich in der frühen Embryonalzeit, bedingt durch eine Nähe zwischen den betreffenden Anlagen während der Magenrotation, wobei die Ursache unklar bleibt. Sie tritt immer auf der linken Seite auf, der anatomischen Nachbarschaft von Milz und linker Gonade während der Embryonalzeit entsprechend [R. Lopes et al. Einstein (Sao Paulo) 2012; 10: 92-95, C. Lin et al. J Urol 2010; 184: 332-333]. Sie stellt eine wichtige Differentialdiagnose zu anderen Veränderungen des Hodens – insbesondere zu Hodentumoren – dar und kann im Rahmen unklarer testikulärer Raumforderungen zu unnötigen Orchiectomien mit gutartigen pathologischen Befunden führen.

Ein bedeutendes bildgebendes Verfahren in der Abklärung testikulärer Pathologien ist die Ultraschalldiagnostik. Der kontrastmittelverstärkte Ultraschall (CEUS) ist ein relativ neues Verfahren, welches die Beurteilung der Perfusion kleinerer Gefäße (2-7 nm) – im Vergleich mit der Farbduplex-Sonografie – ermöglicht und ist zu einem wertvollen Instrument bei der Beurteilung von Veränderungen des Hodens geworden. Das dabei verabreichte Kontrastmittel besteht aus kleinen Bläschen, die von einer Lipidhülle umgeben sind. Diese Bläschen verstärken das Ultraschallsignal durch lineare und nicht lineare Resonanzeigenschaften. [G. Schöppler et al. Urologe A 2012; 21: 81-98].

Die Elastografie ist eine Technik, welche die Komprimierbarkeit verschiedener Gewebearten misst, indem der Ultraschallkopf über der zu untersuchenden Region plaziert wird. Eine reduzierte Elastizität ist aufgrund der höheren Dichte des vorkommenden Stromagewebes in Tumoren ein Hinweis für einen malignen Prozess. Um ein falsch-positives Ergebnis zu vermeiden, etwa durch Messung in Narbengewebe oder Kalzifikationen, kann gleichzeitig eine B-Bild-Sonografie durchgeführt werden. Auffällige Befunde können in Echtzeit biopsiert werden [G. Schöppler et al. Urologe A 2012; 21: 81-98].

Fallbericht

Ein 31-jähriger Mann stellte sich mit starken Schmerzen und skrotaler Schwellung in unserer Notaufnahme vor. Bei der körperlichen Untersuchung zeigte sich ein stark geröteter und geschwollener linker Hoden, der sehr druckschmerzhaft war. Die Untersuchung wurde mit einem Philips EPIQ 7 System (Philips Medical Systems, Bothell, WA) mit einem 18 MHz-Linearschallkopf und einem 12 MHz-Mehrfachfrequenzschallkopf durchgeführt. Die B-Mode-Sonografie zeigte einen deutlich aufgetriebe-

of the inflammatory parameters C-reactive protein (1.4 mg/dl) and the leucocyte level (15.8 G/l). Alpha-fetoprotein, beta-human chorionic gonadotropin and lactate dehydrogenase as screening parameters for testicular cancer were normal, the urine sediment was unremarkable.

We admitted the patient to our urologic ward with the working diagnosis of a left-sided epididymitis and initiated an intravenous antibiotic therapy.

Contrast-enhanced sonography and additional elastography of the left testis showed the suspicious mass with atypical contrast enhancement for testicular tissue and with a higher stiffness compared to the adjacent tissue (◻Fig. 3). Due to the presence of contrast pooling in the aforementioned mass (◻Fig. 4–6), our colleagues from the Department of Clinical Radiology suspected splenogonadal fusion. However, a malignant lesion could not be completely ruled out. In the presence of a left-sided testicular mass – with all parameters for testicular cancer negative, but with an unusual finding on contrast-enhanced sonography as well as elastography – we agreed there was an indication for a scrotal exploration. The patient was temporarily discharged with biochemical and clinical regression of the epididymitis and was readmitted to our ward a week later.

We explored the scrotum and removed the suspicious part of the left testicle, which was intraoperatively sent to our Department of Pathology for further histologic examination. The rest of the testis was retained. The intraoperatively performed frozen section of the specimen showed testicular parenchyma with a well-circumscribed, encapsulated lesion composed of mature white and red pulp of the spleen with hemosiderin deposits in the sinuses (◻Fig. 7–8). Adjacent to the fibrous capsule of the lesion, testicular tubules showed peritubular fibrosis and reduced spermatogenesis. Focally accentuated lymphocytic infiltrate in peritubular soft tissue was seen. The specimen showed no sign of malignancy. The final pathologic report confirmed the finding of splenogonadal fusion in the discontinuous form without a connection to the spleen and with no sign of malignancy in the examined tissue consistent with the findings in the radiologic report.

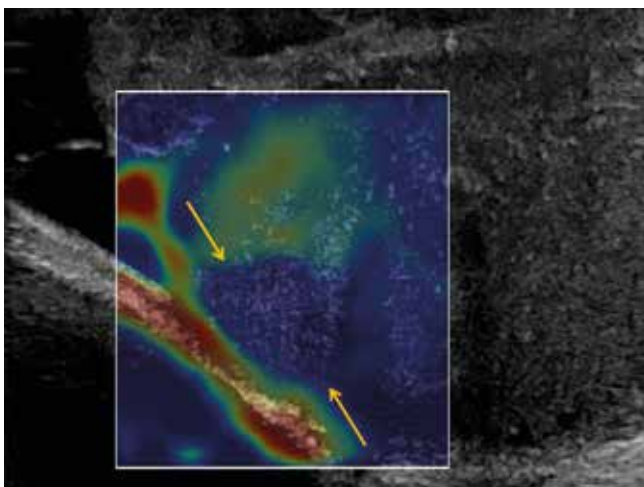


Fig. 3 Lesion on elastography (yellow arrows) shows increased stiffness in comparison to the testicular tissue.

Abb. 3 In der Elastografie zeigt die Läsion (gelbe Pfeile) eine vermehrte Steifigkeit im Vergleich zum umgebenden Hodengewebe.

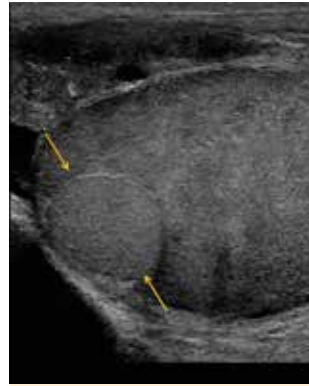


Fig. 1 Small nearly isoechogenic lesion (yellow arrows) with a maximum diameter of 1.5 cm seen on B-mode sonography.

Abb. 1 B-Bild-Sonografie mit kleiner, praktisch isoechogener Läsion (gelbe Pfeile) mit einem maximalen Durchmesser von 1,5 cm.

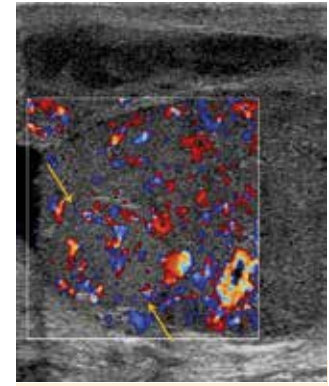


Fig. 2 Lesion (yellow arrows) on color-coded Doppler sonography shows similar vascularization to that of the surrounding testicular tissue.

Abb. 2 Die Läsion (gelbe Pfeile) zeigt in der farbkodierten Duplexsonografie eine zum umgebenden Hodengewebe vergleichbare Vaskularisation.

nen linken Nebenhoden und zusätzlich eine fast isoechogene Raumforderung mit einem Durchmesser von 1,5 cm im linken Hodenparenchym (◻Abb. 1), diese mit diskreten Zeichen einer verstärkten Vaskularisation in der farbkodierten Duplexsonografie (◻Abb. 2). Der rechte Hoden stellte sich unauffällig mit einem homogenen Parenchym und normalem Nebenhoden dar. Die Laboruntersuchungen zeigten einen Anstieg der Entzündungsparameter C-reaktives Protein (1,4 mg/dl) und der Leukozyten (15,8 G/l). Die Hoden-Tumormarker alpha-Fetoprotein, beta-humanes Choriongonadotropin und L-Lactatdehydrogenase lagen im Normbereich, das Urinsediment war unauffällig.

Wir nahmen den Patienten in unserer Urologischen Klinik mit der Diagnose einer linksseitigen Epididymitis stationär auf und begannen eine intravenöse antibiotische Therapie.

Die kontrastmittelverstärkte Sonografie sowie die zusätzlich durchgeführte Elastografie des linken Hodens zeigten die suspek-te Raumforderung mit einer für Hodengewebe untypischen Kon-

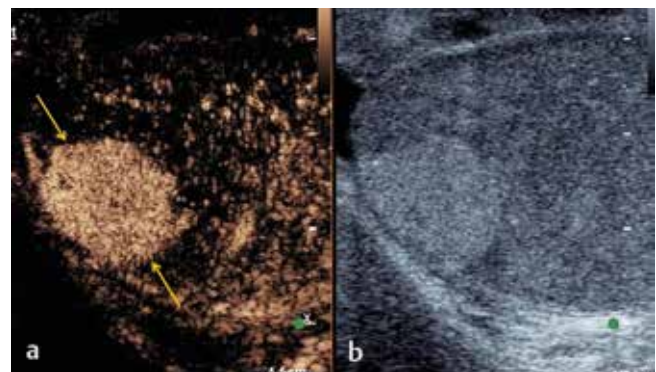


Fig. 4 Side-by-side mode with contrast (a) and B-mode (b) settings. Lesion on contrast-enhanced ultrasound (yellow arrows) shows strong contrast uptake in the arterial phase in comparison to the surrounding testicular tissue.

Abb. 4 CEUS (a) und B-Bild (b). Die Läsion (gelbe Pfeile) zeigt im kontrastmittelverstärkten Ultraschall in der arteriellen Phase eine starke Kontrastierung im Vergleich zum umgebenden Hodengewebe.

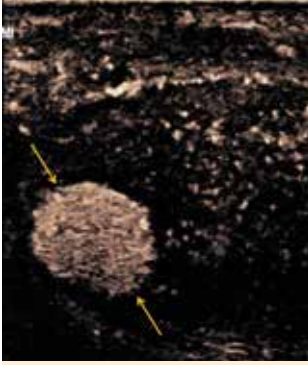


Fig. 5 Lesion on contrast-enhanced ultrasound (yellow arrows) shows strong contrast uptake even in the later phase in comparison to the surrounding testicular tissue.

Abb. 5 Die Läsion (gelbe Pfeile) zeigt im CEUS sogar in der späteren Phase eine starke Kontrastierung im Vergleich zum umgebenden Hodengewebe.

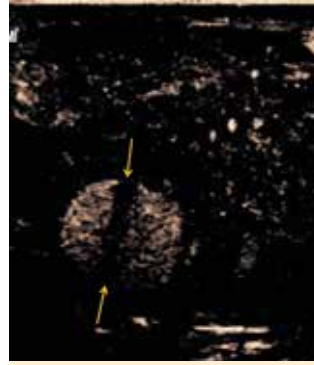


Fig. 6 Lesion on contrast-enhanced ultrasound (CEUS) shows a similar contrast pattern in the late phase to that of the spleen. After bursting of the bubbles (yellow arrow), no refill could be detected.

Abb. 6 Die Läsion zeigt im CEUS in der Spätphase eine gleiche Kontrastierung wie in der Milz, nach Platzen der Bläschen (gelbe Pfeile) kann keine erneute Kontrastierung gefunden werden.

Discussion

Approximately 170 cases have been reported [A. Khairat et al. J Pediatr Surg 2005; 40: 1357–1360] since the first report of ectopic gonadal splenic tissue in 1883 by Bostroem [E Bostroem. Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte, Verhandlungen der 56 Versammlung, Freiburg; 1883: 149]. Most of these were incidental findings during groin explorations performed due to other suspected pathologies, ranging from epididymitis and testicular torsion to tumor masses. Most patients were under 30 years of age.

Splenogonadal fusion has a male predominance (16:1 ratio). It can be classified into a continuous form (56% of cases) with a splenic or fibrous cord between the original spleen and the gonads and a discontinuous form (44% of cases), where no direct

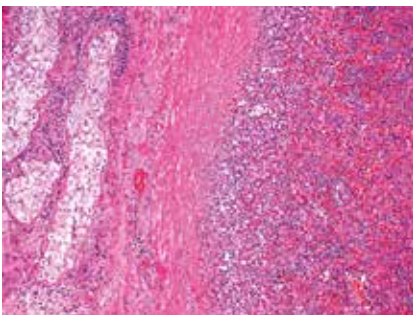


Fig. 7 Hematoxylin and Eosin staining (100x magnification in the micrograf) showing Hemosiderin deposits in the splenic sinus.

Abb. 7 Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung (in einer 100x Vergrößerung) zeigt eine Hämosiderin-Einlagerung in den Milzsinus.

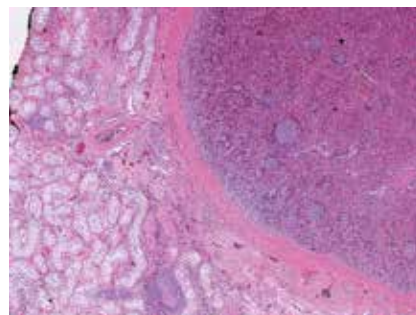


Fig. 8 Hematoxylin and Eosin staining (100x magnification in the micrograf) showing a close-up of atrophic testicular tubules next to the fibrously encapsulated mature splenic tissue.

Abb. 8 Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung (in einer 100x Vergrößerung) zeigt eine Nahaufnahme des atrophierten Hodengewebes neben dem Milzgewebe, das durch eine fibröse Kapsel begrenzt ist.

trastmittelaufnahme und einer höheren Steifigkeit im Vergleich zum angrenzenden Gewebe (Abb. 3). Aufgrund der Kontrastmittelanreicherung in der oben genannten Raumforderung (Abb. 4–6) vermuteten unsere Kollegen des Instituts für Radiologie eine splenogonadale Fusion, wobei ein Malignom nicht komplett ausgeschlossen werden konnte. Bei Vorliegen einer linksseitigen testikulären Raumforderung – mit negativen Serummarkern für Hodentumore, aber ungewöhnlichen Befunden bei der kontrastmittelverstärkten Sonografie und Elastografie – wurde die Indikation zu einer operativen Freilegung des Hodens gestellt. Der Patient wurde mit rückläufigen Entzündungsparametern und Beschwerden seitens des Nebenhodens vorläufig entlassen und in unsere Klinik 1 Woche später wieder einbestellt.

Wir legten den Hoden operativ frei und entfernten den auffälligen Anteil des linken Hodens, der intraoperativ unseren Pathologen zur weiteren feingeweblichen Untersuchung zugesandt wurde. Der Rest des Hodens wurde erhalten. Der intraoperativ angefertigte Schnellschnitt zeigte Hodengewebe mit einer deutlich abgrenzbaren, bekapselten Läsion, die aus reifer roter und weißer Milzpulpa mit Hämosiderin-Einlagerungen in den Milzsinus bestand (Abb. 7–8). Angrenzend an die fibröse Kapsel der Läsion zeigten die Hodentubuli eine peritubuläre Fibrose und eine verminderte Spermatogenese, im peritubulären Weichgewebe konnten fokale Lymphozyteninfiltrate gesehen werden. Das Gewebepräparat zeigte keinen Anhalt für Malignität. Der endgültige pathologische Befundbericht bestätigte das Vorliegen einer splenogonadalen Fusion in der diskontinuierlichen Form, ohne Verbindung zur Milz und ohne Zeichen einer malignen Entartung in dem untersuchten Gewebe, dieses Ergebnis war vereinbar mit der vorangegangenen radiologischen Befundung.

Diskussion

Seit dem 1. Fallbericht von ektopem gonadalem Milzgewebe durch Bostroem im Jahre 1883 [E Bostroem. Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte, Verhandlungen der 56 Versammlung, Freiburg; 1883: 149], wurden in der Literatur etwa 170 Fälle beschrieben [A. Khairat et al. J Pediatr Surg 2005; 40: 1357–1360]. Die meisten der beschriebenen Fälle waren Zufallsbefunde, welche bei der operativen Hodenfreilegung aufgrund anderer auffällig gewordener Pathologien, wie einer Nebenhodenentzündung, Hodentorsion oder Hodentumoren gefunden wurden. Die meisten Patienten waren jünger als 30 Jahre.

Die splenogonadale Fusion tritt überwiegend bei Männern auf (Verhältnis 16:1). Sie kann unterteilt werden in eine kontinuierliche Form (56% der Fälle) mit einem Milzgewebe enthaltendem oder fibrösem Strang zwischen Milz und den Gonaden sowie in eine diskontinuierliche Ausprägung (44% der Fälle), bei welcher keine direkte Verbindung zwischen der Milz und den Gonaden gefunden werden kann [C. Lin et al. J Urol 2010; 184: 332–333, S Jequier et al. Pediatr Radiol 1998; 28: 526].

connection between spleen and gonads is found. [C. Lin et al. J Urol 2010; 184: 332–333, S Jequier et al. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 526]. While the continuous form is often associated (in about 33% of described cases) with congenital comorbidities like cryptorchidism, limb defects, spina bifida and micrognathia, the discontinuous form shows no comparable associations to malformations [C. Lin et al. J Urol 2010; 184: 332–333, S Jequier et al. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 526]. Cryptorchidism as one of the comorbidities of the continuous form is a known risk factor for testicular cancer. An association between splenogonadal fusion and testicular cancer has been described [R. Lopes et al. *Einstein (Sao Paulo)* 2012; 10: 92–95].

Ultrasound plays an essential role in the diagnosis of scrotal masses. A case report published by Ferrón et al. in 2013 [A. Ferrón et al. *Pediatr Radiol* 2013; 43: 1652–1655] described the occurrence of follicular development in an examined scrotal mass in a 2-year-old boy which revealed significant similarities when compared with a specific predefined ultrasound nodular pattern of spleens on high-frequency ultrasonography in children from 1–5 years by Doria et al. 2006 [A. Doria et al. *Radiology* 2006; 24: 821–827]. Similarities in adults have to be assumed. Thus, awareness of the ultrasound findings of children's spleens could be helpful in reaching the diagnosis of splenogonadal fusion.

Ota and Ono reported on a 31-year-old man with an intrapancreatic accessory spleen and the advantage of CEUS which defined the correct diagnosis prior to operation. With this technique typical behavior of the splenic parenchyma, like an increased signal in the vascular phase and trapping of the microbubbles in the delayed, so-called "hepatosplenic", phase, could be seen in the suspicious mass which is comparable to our findings [T. Ota and S. Ono. *Br J Radiol* 2004; 77: 148–149]. In our case CEUS was a valuable tool for determining the morphology and malignancy of the mass prior to surgery. The characteristic contrast pooling of the lesion, similar to that seen in splenic tissue, along with findings of increased tissue stiffness on elastography led to the suspected preoperative diagnosis of splenogonadal fusion.

Conclusion

Contrast-enhanced sonography and elastography are useful tools for helping to distinguish between malignant masses of the testis and benign ones including ectopic splenic tissue. Thus, they offer additional preoperative information which may assist in treatment planning. Therefore, the use of a combined preoperative diagnostic work-up of B-mode ultrasound and color-coded ultrasound, together with an awareness of pediatric splenic patterns on sonography and new procedures like CEUS and elastography may help prevent unnecessary orchiectomies in the future. Analysis of data from multi-institutional datasets in cases of splenogonadal fusion could help to determine the sensitivity and specificity of CEUS and elastography in such cases.

Trottmann M, Marcon J, Mai V, D'Anastasi M, Becker A, Stief C, Reiser M, Clevert, D-A, Munich

Contact: matthias.trottmann@med.uni-muenchen.de

Während die kontinuierliche Form (in ca. 33% der beschriebenen Fälle) oft mit kongenitalen Komorbiditäten wie z. B. einem Kryptorchismus, Extremitätendefekten, Spina bifida und einer Mikrognathie assoziiert ist, zeigt die diskontinuierliche Form keine vergleichbare Assoziation zu Fehlbildungen [C. Lin et al. J Urol 2010; 184: 332–333, S Jequier et al. *Pediatr Radiol* 1998; 28(7): 526]. Der Kryptorchismus als einer der Komorbiditäten der kontinuierlichen Form ist ein bekannter Risikofaktor für Hodentumoren. Ein Zusammenhang zwischen der splenogonadalen Fusion und Hodentumoren ist beschrieben worden [R. Lopes et al. *Einstein (Sao Paulo)* 2012; 10: 92–95].

Der Ultraschall ist bei der Diagnostik skrotaler Raumforderungen von essentieller Bedeutung. Ein Fallbericht eines zwei Jahre alten Jungen von Ferrón et al., publiziert 2013 [A. Ferrón et al. *Pediatr Radiol* 2013; 43: 1652–1655], beschreibt das Vorkommen einer Entwicklung folliculärer Strukturen in der untersuchten skrotalen Raumforderung, die signifikante Gemeinsamkeiten mit den von Doria et al. 2006 [A. Doria et al. *Radiology* 2006; 24: 821–827] beschriebenen Ultraschallmustern der Milzen von Kindern im 1.–5. Lebensjahr zeigte. Ähnlichkeiten beim Erwachsenen sind anzunehmen. Somit könnte die Kenntnis des sonografischen Bildes von kindlichem Milzgewebe für die Diagnose einer splenogonadalen Fusion hilfreich sein.

Ota und Ono berichten von einem 31 Jahre alten Mann mit einer intrapankreatischen Nebenmilz, die mit CEUS diagnostiziert werden konnte. Mit dieser Technik konnte das typische Verhalten von Milzgewebe, wie eine verstärkte Kontrastierung in der vasculären Phase und eine Persistenz der Kontrastierung in der späteren „hepatosplenalen“ Phase gesehen werden, vergleichbar zu unserem Befund [T. Ota and S. Ono. *Br J Radiol* 2004; 77: 148–149]. In unserem Fall war die CEUS ein wertvolles Instrument, um die Morphologie und die Dignität der Raumforderung vor der Operation abzuschätzen. Die charakteristische Kontrastmittelanreicherung in der Läsion, ähnlich des Kontrastmittelverhaltens in Milzgewebe, sowie die zusätzlich in der Elastografie bestimmte vermehrte Gewebesteifigkeit führten zu der präoperativen Verdachtsdiagnose einer splenogonadalen Fusion.

Zusammenfassung

Die kontrastmittelverstärkte Sonografie und die Elastografie sind nützliche Techniken zur Unterscheidung zwischen malignen und benignen Raumforderungen des Hodens, ektopes Milzgewebe einschließend. Sie vermitteln zusätzliche präoperative Informationen, die die weitere Therapieplanung unterstützen können. Deshalb könnte bei der präoperativen Diagnostik eine kombinierte Anwendung von B-Mode-Sonografie und farbkodierter Duplexsonografie, verbunden mit der Kenntnis kindlicher Milzstrukturen im Ultraschall und neuen Verfahren wie der CEUS und der Elastografie helfen, unnötige Orchiectomien zu vermeiden. Die Auswertung multizentrischer Datensätze von Fällen mit splenogonadaler Fusion könnte helfen, die Sensitivität und Spezifität von CEUS und Elastografie in diesen Fällen zu ermitteln.