

Aplicações do contraste hepato-específico de ressonância magnética nas hepatopatias crônicas

Liver-specific magnetic resonance contrast medium in the evaluation of chronic liver disease

Marcio Augusto Correia Rodrigues dos Reis¹, Ronaldo Hueb Baroni¹

RESUMO

O contraste hepato-específico (ácido gadoxético – Primovist®) tem como utilidade principal melhorar a detecção e a caracterização de lesões hepáticas focais, por exemplo, em hepatopatas crônicos com suspeita de hepatocarcinoma. Por apresentar captação seletiva por hepatócitos funcionantes na fase hepatobiliar tardia, auxilia na detecção de hepatocarcinomas típicos – a maioria dos quais apresentando hipossinal nessa fase. Essa característica de imagem também auxilia na diferenciação entre nódulos regenerativos/dislásicos e hepatocarcinomas precoces (com mais de 90% de acurácia), e entre hepatocarcinomas hipervascularizados e focos de pseudorrealce arterial. Perspectivas futuras promissoras incluem sua utilização na quantificação de função e de fibrose hepáticas.

Descritores: Neoplasias hepáticas/diagnóstico; Hepatopatias/diagnóstico; Carcinoma hepatocelular/diagnóstico; Meios de contraste/utilização; Imagem por ressonância magnética/métodos

ABSTRACT

The hepatobiliary-specific contrast medium (gadoxetic acid – Primovist®) is primarily used to improve detection and characterization of focal hepatic lesions, such as in chronic liver disease patients with suspected hepatocellular carcinoma. Since the contrast medium is selectively taken up by functioning hepatocytes in the late hepatobiliary phase, it helps to detect typical hepatocellular carcinoma, which show low signal intensity on this phase. This imaging feature also assists in differentiating regenerative/dysplastic nodules from early hepatocellular carcinomas (with over 90% accuracy), as well as hypervascular hepatocellular carcinomas from arterial pseudo-enhancement foci. Future perspectives include its use in quantification of hepatic function and fibrosis.

Keywords: Liver neoplasms/diagnosis; Liver diseases/diagnosis; Carcinoma, hepatocellular/diagnosis; Contrast media/utilization; Magnetic resonance imaging/methods

INTRODUÇÃO

A ressonância magnética (RM) é um exame bem estabelecido para a avaliação de lesões focais hepáticas. Entretanto, até 60% dos nódulos malignos, particularmente os menores do que 1,0cm e em fígados cirróticos, podem não ser detectados e nem caracterizados pela RM.^(1,2)

Os contrastes hepato-específicos foram criados para aumentar a sensibilidade e a especificidade da RM na avaliação das lesões focais hepáticas, bem como suplantando algumas das limitações dos contrastes extracelulares. Dentre os contrastes hepato-específicos atualmente disponíveis, o ácido gadoxético (Gd-EOB-dTPA, Primovist®, Bayer Schering, Berlim, Alemanha) é o único aprovado para uso clínico no Brasil.

PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E BIODISPONIBILIDADE

O Gd-EOB-dTPA é um contraste hepato-específico paramagnético ligado ao gadolínio, com propriedades combinadas de perfusão e seletividade hepatocitária, desenvolvido primariamente para aumentar a detecção e a caracterização das lesões focais hepáticas. Após a administração intravenosa do Gd-EOB-dTPA, ele rapidamente é distribuído pelo compartimento vascular/intersticial, sendo possível a aquisição de estudo dinâmico multifásico (fases arterial, portal e de equilíbrio).

Aproximadamente 50% da dose injetada do Gd-EOB-dTPA é seletivamente captada pelos hepatócitos funcionantes e posteriormente excretada pela bile, permitindo a aquisição de uma fase hepatobiliar tardia, em aproximadamente 10 a 20 minutos após sua injeção.

¹ Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Marcio Augusto Correia Rodrigues dos Reis – Departamento de Imagem, Hospital Israelita Albert Einstein – Avenida Albert Einstein, 627/701, 4º andar, bloco B – Morumbi CEP: 05651-900 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 2151-1233 – E-mail: marciorreis1@gmail.com

Data de submissão: 5/5/2014 – Data de aceite: 8/2/2015

DOI: 10.1590/S1679-45082015RW3159

Nessa fase, as lesões sem hepatócitos (ou com hepatócitos disfuncionais) aparecem com baixo sinal de RM (mais escuras sobre um fígado claro), com maior contraste fígado/lesão, melhorando a capacidade diagnóstica do método.

Devido a essa especificidade hepatocitária, a dose recomendada de gadolínio é até quatro vezes menor do que a recomendada para os contraste extracelulares.⁽³⁻⁵⁾

A alta captação do contraste se dá pelas propriedades lipofílicas do Gd-EOB-dTPA, favorecendo a difusão passiva do mesmo por transportadores moleculares OATP1 presentes na membrana basolateral dos hepatócitos normais.^(6,7) Após a captação pelos hepatócitos, o Gd-EOB-dTPA é eliminado de forma semelhante pelas vias biliar (50%) e urinária (50%). A nível molecular, a excreção biliar é dependente do transportador molecular MPR2 presente na membrana canalicular da célula.^(6,7)

USO CLÍNICO EM HEPATOPATIAS CRÔNICAS

Os carcinomas hepatocelulares, ou hepatocarcinomas (HCC), podem ser diagnosticados de modo não invasivo, nos pacientes com risco aumentado, por meio de exames de imagem. Tipicamente apresentam intenso realce arterial, com lavagem nas fases venosa e de equilíbrio, tanto na tomografia computadorizada quanto na RM.^(8,9)

A presença de gordura ou de pseudocápsula (realce periférico simulando cápsula verdadeira) nas fases tardias aumenta a confiança no diagnóstico. Na RM, achados complementares incluem discreto alto sinal em T2 e restrição à difusão das moléculas de água.

Foram descritos padrões distintos para os HCC após a injeção do Gd-EOB-dTPA, dependendo da expressão do transportador molecular OATP1. Como a maioria dos HCC não apresenta hepatócitos funcionantes, cerca de 80 a 90% apresentam hipossinal na fase hepatobiliar em relação ao parênquima hepático adjacente^(10,11) (Figura 1).

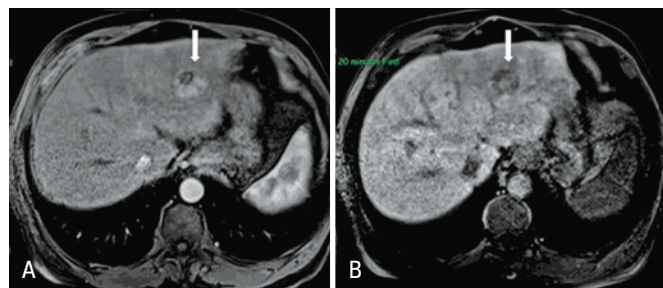


Figura 1. Paciente com hepatopatia crônica, submetido a ressonância magnética com contraste hepato-específico, mostrando um hepatocarcinoma típico no lobo esquerdo. Na fase arterial (A), a lesão mostra-se predominantemente hipervascularizada, enquanto na fase hepatobiliar tardia (B), apresenta predomínio de hipossinal

Cerca de 10 a 20% dos HCC moderadamente ou bem diferenciados, entretanto, cursam com uma expressão aumentada do transportador OATP1, resultando em isossinal ou hipersinal em relação ao parênquima hepático adjacente.^(10,11)

Ocasionalmente, em cerca de 10% dos HCC e, na maioria das vezes, em lesões pequenas, o hipossinal na fase hepatobiliar pode ocorrer sem a hipervascularização na fase arterial ou o hipersinal em T2 e na difusão.⁽¹²⁾

HEPATOCARCINOMA INICIAL VERSUS NÓDULO REGENERATIVO/DISPLÁSICO

O conceito de HCC inicial (*early HCC*), descrito pelo *Liver Cancer Study Group of Japan* e mundialmente aceito hoje em dia, ainda gera confusões entre os patologistas japoneses e os patologistas ocidentais.⁽¹³⁻¹⁶⁾ Apesar de terem sido descritos vários marcadores moleculares para o diagnóstico do HCC inicial, com alta taxa diagnóstica quando usados em conjunto, a diferenciação acurada entre nódulo displásico e HCC inicial ainda necessita da identificação da invasão estromal. Assim, frequentemente essa diferenciação não é possível por biópsia, a não ser que a área de invasão estromal esteja incluída no espécime.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Tal diferenciação em exames de imagem costumava ser altamente desafiadora, mesmo com a utilização de técnicas avançadas, como TC durante arteriografia hepática ou TC-portografia.

A RM com contraste hepato-específico tem se mostrado um verdadeiro divisor de águas nesse campo. Partindo do princípio de que o HCC inicial costuma apresentar baixo sinal na fase hepatobiliar, e de que o nódulo displásico apresenta iso/hipersinal (Figura 2), a acurácia diagnóstica para o HCC inicial atualmente chega a mais de 95%.⁽²⁰⁻²²⁾

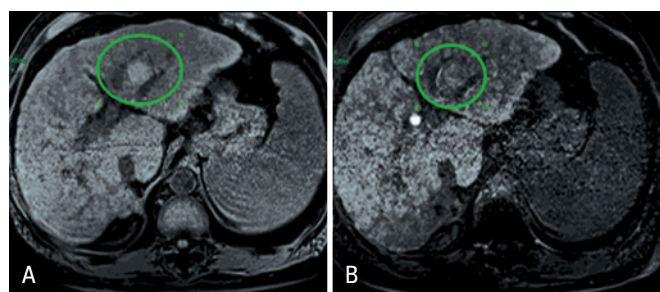


Figura 2. Paciente hepatopata crônico, submetido à ressonância magnética com contraste hepato-específico, que demonstra lesão com características de nódulo displásico no lobo esquerdo. A lesão apresenta hipersinal na fase pré-contraste (A), e iso/hipersinal na fase hepatobiliar tardia (B)

Além disso, estudos que seguiram o curso natural dos nódulos hipovasculares com hipossinal na fase hepatobiliar demonstraram que, mesmo que o HCC inicial seja descartado na biópsia, existe alta probabilidade desse nódulo passar a apresentar hipervascularização, tornando-se um HCC típico no futuro.⁽²³⁻²⁵⁾

Em outras palavras, mesmo que a biópsia exclua o diagnóstico de HCC inicial, os nódulos hipovasculares com hipossinal na fase hepatobiliar podem ser encarados como tal para efeito de programação terapêutica, já que apresentam altíssimo risco para transformação maligna.

HEPATOCAARCINOMA HIPERVASCULARIZADO *VERSUS* PSEUDOLESÃO COM REALCE ARTERIAL

Os *shunts* artério-portais podem simular HCC hipervascularizados em estudos de tomografia computadorizada e RM convencionais. Tais *shunts* são mais frequentes em fígados cirróticos, aparecendo como lesões hipervascularizadas, que variam de 0,5 a 2,0cm, geralmente sem expressão significativa em nenhuma outra sequência do exame.^(26,27)

No entanto, até cerca de 50% dos focos hipervascularizados nos fígados cirróticos correspondem na verdade a HCC, sendo difícil sua caracterização sem o benefício de exames seriados. Atualmente, com o uso do contraste hepato-específico, tal diferenciação torna-se possível, uma vez que os *shunts* correspondem a áreas de parênquima preservado (com isossinal ao restante do fígado na fase hepatobiliar tardia), enquanto que os HCC, em sua maioria, não apresentam hepatócitos funcionantes (com hipossinal na fase hepatobiliar tardia)^(27,28) (Figura 3).

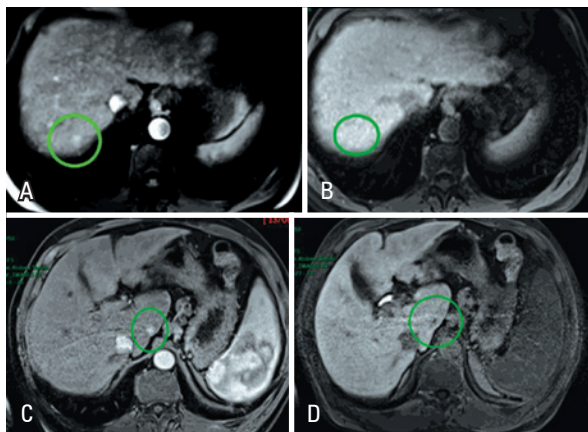


Figura 3. Dois pacientes hepatopatas crônicos submetidos à ressonância magnética com contraste hepato-específico. O primeiro paciente apresenta foco nodular hipervascularizado no segmento VII (A), com isossinal ao restante do parênquima na fase hepatobiliar tardia (B), indicando tratar-se de *shunt* artério-portal. Já o segundo paciente apresenta foco nodular hipervascularizado no lobo caudado (C), com hipossinal na fase hepatobiliar tardia (D), indicando tratar-se de pequeno hepatocarcinoma

PERSPECTIVAS

Estudos recentes com animais sugerem que a RM com contraste hepato-específico pode ter um papel na quantificação de fibrose hepática. Tsuda et al. demonstraram um pico de realce alongado e uma lavagem lentificada do Gd-EOB-dTPA em ratos com esteato-hepatite não alcoólica quando comparado a ratos com esteatose simples. Além disso, foi demonstrada correlação entre o grau de fibrose e o alongamento do pico de realce e de lavagem.^(29,30)

Outra utilidade do Gd-EOB-dTPA ainda em investigação é a avaliação quantitativa da função hepática.⁽³¹⁻³⁷⁾ Suas principais vantagens são a avaliação não invasiva e a quantificação regional da função hepática, potencialmente útil para prever a função residual em pacientes que serão submetidos a hepatectomia parcial. Além disso, pode ser usada para diagnosticar insuficiência hepática precoce e outras manifestações parenquimatosas das complicações pós-transplante.⁽³⁸⁾

CONCLUSÃO

O ácido gadoxético, como meio de contraste hepato-específico, tem sido cada vez mais utilizado em pacientes hepatopatas crônicos, principalmente na avaliação de hepatocarcinomas e na diferenciação com outras lesões focais.

Perspectivas futuras incluem seu emprego na quantificação de fibrose e de função hepática.

REFERÊNCIAS

- Chanyaputhipong J, Low SC, Chow PK. Gadoteric Acid-Enhanced MR Imaging for HCC: A Review for Clinicians. *Int J Hepatol*. 2011;2011:489342.
- Pauleit D, Textor J, Bachmann R, Conrad R, Flacke S, Layer G, et al. Hepatocellular carcinoma: detection with gadolinium- and ferumoxides-enhanced MR imaging of the liver. *Radiology*. 2002;222(1):73-80.
- Weinmann HJ, Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Vogler H, Frenzel T, Gries H. A new lipophilic gadolinium chelate as a tissue-specific contrast medium for MRI. *Magn Reson Med*. 1991;22(2):233-7; discussion 242.
- Hamm B, Staks T, Mühler A, Bollow M, Taupitz M, Frenzel T, et al. Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology*. 1995;195(3):785-92.
- Reimer P, Rummeny EJ, Shamsi K, Balzer T, Daldrup HE, Tombach B, et al. Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: dose, safety aspects, and pulse sequence. *Radiology*. 1996;199(1):177-83.
- van Montfort JE, Stieger B, Meijer DK, Weinmann HJ, Meier PJ, Fattinger KE. Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent gadoteric acid by the organic anion transporting polypeptide Oatp1. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;290(1):153-7.
- Libra A, Ferneti C, Lorusso V, Visigalli M, Anelli PL, Staud F, et al. Molecular determinants in the transport of a bile acid-derived diagnostic agent in tumoral and nontumoral cell lines of human liver. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;319(2):809-17.
- Bartolozzi C, Battaglia V, Bozzi E. HCC diagnosis with liver-specific MRI--close to histopathology. *Dig Dis*. 2009;27(2):125-30. Review.

9. Ba-Ssalamah A, Uffmann M, Saini S, Bastati N, Herold C, Schima W. Clinical value of MRI liver-specific contrast agents: a tailored examination for a confident non-invasive diagnosis of focal liver lesions. *Eur Radiol.* 2009;19(2):342-57. Review.
10. Kim SH, Kim SH, Lee J, Kim MJ, Jeon YH, Park Y, et al. Gadoxetic acid-enhanced MRI versus triple-phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(6):1675-81.
11. Frericks BB, Loddenkemper C, Huppertz A, Valdeig S, Stroux A, Seja M, et al. Qualitative and quantitative evaluation of hepatocellular carcinoma and cirrhotic liver enhancement using Gd-EOB-DTPA. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(4):1053-60.
12. Ahn SS, Kim MJ, Lim JS, Hong HS, Chung YE, Choi JY. Added value of gadoxetic acid-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Radiology.* 2010;255(2):459-66.
13. Kudo M. Early hepatocellular carcinoma: definition and diagnosis. *Liver Cancer.* 2013;2(2):69-72.
14. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. Liver Cancer Study Group of Japan. 3rd ed. Tokyo: Kanehara; 2010.
15. Theise ND, Park YN, Curado MP, Sakamoto M, Franceschi S, Torbenson M, et al. Hepatocellular carcinoma. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System.* 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. p 214-16.
16. Kojiro M. Diagnostic discrepancy of early hepatocellular carcinoma between Japan and West. *Hepatol Res.* 2007;37 Suppl 2:S121-4.
17. Chuma M, Sakamoto M, Yamazaki K, Ohta T, Ohki M, Asaka M, et al. Expression profiling in multistage hepatocarcinogenesis: identification of HSP70 as a molecular marker of early hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2003;37(1):198-207.
18. Libbrecht L, Severi T, Cassiman D, Vander Borgh S, Pirenne J, Nevens F, et al. Glypican-3 expression distinguishes small hepatocellular carcinomas from cirrhosis, dysplastic nodules, and focal nodular hyperplasia-like nodules. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(11):1405-11.
19. Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morenghi E, et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology.* 2007;45(3):725-34.
20. Sano K, Ichikawa T, Motosugi U, Sou H, Muhi AM, Matsuda M, et al. Imaging study of early hepatocellular carcinoma: usefulness of gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2011;261(3):834-44.
21. Kudo M. The 2008 Okuda lecture: Management of hepatocellular carcinoma: from surveillance to molecular targeted therapy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(3):439-52.
22. Kitao A, Matsui O, Yoneda N, Kozaka K, Shinmura R, Koda W, et al. The uptake transporter OATP8 expression decreases during multistep hepatocarcinogenesis: correlation with gadoxetic acid enhanced MR imaging. *Eur Radiol.* 2011;21(10):2056-66.
23. Motosugi U, Ichikawa T, Sano K, Sou H, Onohara K, Muhi A, et al. Outcome of hypovascular hepatic nodules revealing no gadoxetic acid uptake in patients with chronic liver disease. *J Magn Reson Imaging.* 2011;34(1):88-94.
24. Kumada T, Toyoda H, Tada T, Sone Y, Fujimori M, Ogawa S, et al. Evolution of hypointense hepatocellular nodules observed only in the hepatobiliary phase of gadoxetate disodium-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197(1):58-63.
25. Kobayashi S, Matsui O, Gabata T, Koda W, Minami T, Ryu Y, et al. Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic Acid-enhanced magnetic resonance imaging findings of borderline lesions at high risk for progression to hypervascular classic hepatocellular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr.* 2011;35(2):181-6.
26. Ahn JH, Yu JS, Hwang SH, Chung JJ, Kim JH, Kim KW. Nontumorous arterioportal shunts in the liver: CT and MRI findings considering mechanisms and fate. *Eur Radiol.* 2010;20(2):385-94.
27. Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, Sano K, Tominaga L, Muhi A, et al. Distinguishing hypervascular pseudolesions of the liver from hypervascular hepatocellular carcinomas with gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2010;256(1):151-8.
28. Sun HY, Lee JM, Shin CI, Lee DH, Moon SK, Kim KW, et al. Gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for differentiating small hepatocellular carcinomas (< or = 2 cm in diameter) from arterial enhancing pseudolesions: special emphasis on hepatobiliary phase imaging. *Invest Radiol.* 2010;45(2):96-103.
29. Tsuda N, Okada M, Murakami T. Potential of gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA) for differential diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis and fatty liver in rats using magnetic resonance imaging. *Invest Radiol.* 2007;42(4):242-7.
30. Tsuda N, Okada M, Murakami T. New proposal for the staging of nonalcoholic steatohepatitis: evaluation of liver fibrosis on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *Eur J Radiol.* 2010;73(1):137-42.
31. Yamada A, Hara T, Li F, Fujinaga Y, Ueda K, Kadoya M, et al. Quantitative evaluation of liver function with use of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2011;260(3):727-33.
32. Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, Sano K, Tominaga L, Kitamura T, et al. Liver parenchymal enhancement of hepatocyte-phase images in Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging: which biological markers of the liver function affect the enhancement? *J Magn Reson Imaging.* 2009;30(5):1042-6.
33. Motosugi U, Ichikawa T, Oguri M, Sano K, Sou H, Muhi A, et al. Staging liver fibrosis by using liver-enhancement ratio of gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Magn Reson Imaging.* 2011;29(8):1047-52.
34. Cho SH, Kang UR, Kim JD, Han YS, Choi DL. The value of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging for predicting posthepatectomy liver failure after major hepatic resection: a preliminary study. *Eur J Radiol.* 2011;80(2):e195-200.
35. Watanabe H, Kanematsu M, Goshima S, Kondo H, Onozuka M, Moriyama N, et al. Staging hepatic fibrosis: comparison of gadoxetate disodium-enhanced and diffusion-weighted MR imaging--preliminary observations. *Radiology.* 2011;259(1):142-50.
36. Katsube T, Okada M, Kumano S, Hori M, Imaoka I, Ishii K, et al. Estimation of liver function using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Invest Radiol.* 2011;46(4):277-83. Erratum in: *Invest Radiol.* 2013;48(2):112.
37. Kim T, Murakami T, Hasuike Y, Gotoh M, Kato N, Takahashi M, et al. Experimental hepatic dysfunction: evaluation by MRI with Gd-EOB-DTPA. *J Magn Reson Imaging.* 1997;7(4):683-8.
38. Seale MK, Catalano OA, Saini S, Hahn PF, Sahani DV. Hepatobiliary-specific MR contrast agents: role in imaging the liver and biliary tree. *Radiographics.* 2009;29(6):1725-48.