

Ressonância magnética do fígado com contraste hepato-específico: experiência clínica inicial no Brasil

Magnetic resonance of the liver with hepato-specific contrast: initial clinical experience in Brazil

LEONARDO KAYAT BITTENCOURT^{1,2}; DANIEL HAUSMANN³; EMERSON LEANDRO GASPARETTO^{1,2}; ROMEU CÔRTEZ DOMINGUES¹

R E S U M O

Os autores relatam a experiência clínica inicial em um serviço privado no Brasil do uso do ácido gadoxético como meio de contraste hepato-específico em exames de ressonância magnética (RM). Esta substância, recentemente liberada para uso comercial no país, pode ser especificamente captada pelos hepatócitos, atingindo um pico de concentração em cerca de 10-20 minutos após a administração endovenosa. Dentre as principais indicações para seu uso em exames de RM, figuram: diagnóstico de carcinoma hepatocelular, detecção e planejamento terapêutico de metástases hepáticas, e a diferenciação entre hiperplasia nodular focal e adenoma hepatocelular.

Descritores: Imagem por ressonância magnética. Gadolínio. Meios de contraste. Carcinoma hepatocelular. Fígado.

INTRODUÇÃO

A ressonância magnética (RM) destaca-se como o método de imagem não invasivo de maior acurácia, tanto na detecção, como na caracterização de lesões focais hepáticas em pacientes cirróticos e não cirróticos. Isto se deve, em parte, ao melhor contraste de partes moles intrínseco a esta modalidade, a novas tecnologias, como as imagens pesadas em difusão e, sobretudo, ao estudo dinâmico do fígado após a administração de meios de contraste baseados em gadolínio¹.

No contexto de RM do fígado, os meios de contraste podem ser categorizados em não específicos ou hepato-específicos². Os meios não específicos compõem a maioria dos contrastes rotineiramente utilizados em RM, e se distribuem aos espaços extracelulares intra e extravascular, independente do tecido de interesse. Seu padrão de impregnação obedece à distribuição dos vasos e capilares sanguíneos, e é sujeito ao conhecimento das condições de injeção (volume, concentração, velocidade de injeção) e de hemodinâmica do paciente para a adequada interpretação dos achados. No fígado, já se encontra absolutamente estabelecida a aquisição dinâmica das imagens após a administração de contrastes não específicos à base de gadolínio, nas fases arterial, venosa (ou portal) e tardia (ou equilíbrio). Assim, por exemplo, o padrão de impregnação típico do carcinoma hepatocelular (CHC) seria o de realce precoce e irregular "em mosaico" na fase

arterial, com lavagem (*washout*) subsequente nas fases venosa e tardia, podendo também haver formação de pseudocápsula.

Já os meios de contraste hepato-específicos são aqueles captados especificamente por células hepáticas, sejam elas os hepatócitos ou células de Kupffer. Os meios de contraste hepatócito-específicos são compostos à base de gadolínio com propriedades lipossolúveis, enquanto os específicos para células de Kupffer são geralmente substâncias baseadas em ferro superparamagnético. O ácido gadoxético é o primeiro meio de contraste hepato-específico recentemente aprovado para uso clínico no Brasil.

O presente artigo teve o objetivo de relatar os primeiros exames com esta substância em ambiente privado no Brasil, e orientar quanto às principais aplicações e indicações clínicas.

MECANISMO DE AÇÃO E ASPECTOS TÉCNICOS

O ácido gadoxético é um meio de contraste baseado em gadolínio, que possui excreção estimada em 50% por via renal e 50% por via biliar em pacientes hígidos³. Consequentemente, uma única injeção em bolus do ácido gadoxético permite a realização de estudos dinâmicos trifásicos rotineiros do fígado em uma primeira etapa, seguidos da avaliação hepatobiliar após um intervalo de cer-

1. Clínica CDPI – DASA – Rio de Janeiro, Brasil; 2. Departamento de Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brasil; 3. Institute of Clinical Radiology and Nuclear Medicine, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany.

ca de 10-20 minutos. Outro meio de contraste de característica semelhante, o gadobenato de dimeglumina também possibilita esta mesma abordagem, porém ainda não se encontra aprovado para uso no Brasil, e possui apenas 4% de excreção biliar³, o que demanda um intervalo de espera maior para esta fase.

Devido a suas características lipossolúveis, o ácido gadoxético entra nos hepatócitos através dos transportadores de membrana celular do tipo OATP1B1 e OATP1B3, e sai através da proteína canalicular ATP-dependente relacionada à resistência multidrogas (MRP2)⁴. Há também as proteínas MRP3 e MRP4, que permitem o fluxo do meio de contraste de volta aos sinusoides hepáticos. O conhecimento destas propriedades bioquímicas tem gerado diversos estudos baseados em genética e expressão de proteínas, permitindo um melhor entendimento do comportamento *in vivo* deste meio de contraste frente às diferentes lesões hepáticas.

O exame de RM deve ser solicitado como “ressonância magnética do fígado com contraste hepato-específico” ou “hepatobiliar”, para diferenciar dos estudos de RM de abdome superior de rotina. Este exame dura cerca de 25-30 minutos, e inclui as séries rotineiras pré-contraste, o estudo dinâmico após a injeção de ácido gadoxético, e a fase hepatobiliar, sendo todos estes avaliados em conjunto. Não é tecnicamente admissível a realização do exame em aparelhos de RM de campo aberto, de baixo campo (<1,5T), ou tampouco em aparelhos incapazes de adquirir imagens tridimensionais de alta resolução ponderadas em T1 com supressão de gordura.

O ácido gadoxético tem demonstrado perfil de tolerabilidade razoável, não tendo sido relatado nenhum caso de fibrose sistêmica nefrogênica relacionada ao seu uso⁵. No entanto, da mesma forma que nos demais contrastes baseados em gadolínio, recomenda-se evitar a utilização em pacientes com clearance de creatinina inferior a 30 mL/min. Além disso, é descrito que a fase hepatobiliar pode não trazer informações relevantes em pacientes com níveis de bilirrubinas totais superiores a 2-3mg/dL.

Por que usar meios de contraste hepato-específicos em RM?

Uma vez que o ácido gadoxético pode ser especificamente captado pelos hepatócitos e excretado na bile, este contraste é um marcador de tecido hepático normofuncionante. Assim, de maneira algo simplificada, onde não houver captação de ácido gadoxético na fase hepatobiliar, significa também que não há hepatócitos viáveis (por exemplo, CHC indiferenciado, metástases, hemangioma), ou não há canalículos biliares (por exemplo, adenoma hepatocelular). De maneira análoga, lesões que capturem o ácido gadoxético na fase hepatobiliar serão aquelas onde persiste algum grau de arquitetura normal de parênquima hepatobiliar (por exemplo, hiperplasia nodular focal, nódulos regenerativos/displásicos, pseudolesões).

Do ponto de vista clínico, as três indicações clínicas mais comuns para exames com este tipo de contraste são: diagnóstico e estadiamento de CHC em pacientes cirróticos; diagnóstico e planejamento cirúrgico de metástases hepáticas; e diferenciação entre hiperplasia nodular focal (HNF) e adenoma.

EXPERIÊNCIA CLÍNICA E EXEMPLOS PRÁTICOS

Temos executado exames de RM com ácido gadoxético desde outubro de 2012, constituindo a primeira compra do produto registrada no Brasil. Desde então, foram realizados 15 exames, com os seguintes diagnósticos: HNF (n=3), CHC (n=4), metástases hepáticas (n=4), adenoma hepatocelular (n=1), adenomatose hepática (n=1), colangiocarcinoma (n=1) e alterações perfusionais transitórias (n=1).

De acordo com nossas observações, a fase hepatobiliar possibilitada pelo ácido gadoxético trouxe vantagens diagnósticas, na medida em que acrescentou confiabilidade objetiva na diferenciação entre adenoma hepatocelular e HNF (Figura 1). Conforme observado na figura, ambas as lesões em questão são hipervasculares na fase arterial do estudo dinâmico, e tornam-se isointensas

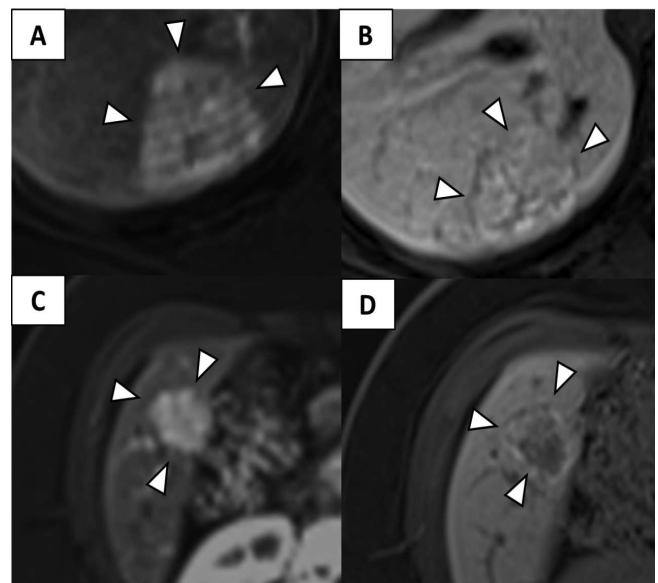


Figura 1 - Utilidade do ácido gadoxético na diferenciação entre HNF e adenoma hepatocelular. As imagens A e C ilustram lesões hipervasculares (cabeças de seta) identificadas à fase arterial pós-contraste em dois pacientes diferentes, de difícil diferenciação entre as possibilidades de HNF ou adenoma. As imagens B e D representam a fase hepatobiliar em ambos os pacientes. O realce hepatobiliar persistente da lesão em B permitiu com segurança o diagnóstico de HNF, enquanto o aspecto de hipocaptação hepatobiliar (D), podendo ou não haver halo periférico, caracteriza o adenoma hepatocelular.

ao fígado nas fases subsequentes. Quando não há cicatriz clássica na hiperplasia nodular focal, a diferenciação entre as duas entidades torna-se difícil. Com o uso de ácido gadoxético, a hiperplasia nodular focal apresenta realce igual ou maior do que o do parênquima hepático na fase hepatobiliar, enquanto o adenoma hepatocelular não capta o contraste significativamente, ou exibe apenas halo captante periférico⁵.

Na avaliação de metástases hepáticas (Figura 2), o dado mais interessante é a capacidade de se detectar mais lesões à fase hepatobiliar⁴, e com dimensões tão pequenas quanto 0,2cm, sobretudo quando se empregam imagens tridimensionais de alta resolução em aparelhos de gerações mais recentes. Em um dos casos avaliados, o paciente se apresentou com exame de rotina prévio sugerindo possibilidade cirúrgica, e a RM com contraste hepato-específico identificou outras três lesões adicionais, que modificaram o plano terapêutico.

No contexto do paciente cirrótico, o ácido gadoxético consegue diferenciar com boa acurácia nódulos displásicos de nódulos de CHC moderadamente ou pouco diferenciados³. Estes, por não contarem mais com hepatócitos típicos e arquitetura hepatobiliar viável, não apresentam realce demonstrável pelo ácido gadoxético à fase hepatobiliar (Figura 3). Entretanto, é sabido que nódulos de CHC bem diferenciado podem manter certo grau de realce na fase hepatobiliar.

CONCLUSÃO

Os meios de contraste hepatobiliar acrescentam uma nova perspectiva no manejo de lesões focais hepáticas, havendo também diversos estudos sobre a avaliação de hepatopatias difusas. No nosso meio, apenas o

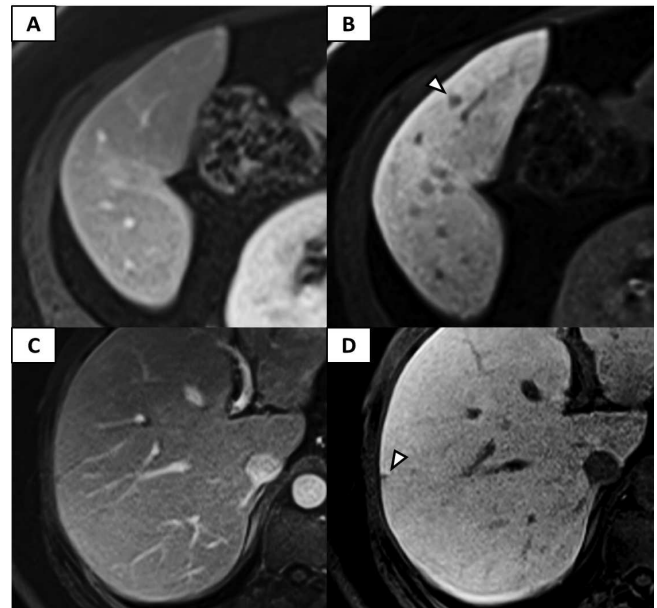


Figura 2 - Valor do ácido gadoxético na detecção de metástases hepáticas. As imagens retratam dois pacientes diferentes portadores de metástases colorretais e candidatos à ressecção curativa. As imagens do estudo dinâmico na fase venosa (A e C) não evidenciam lesões nas regiões acima demonstradas. Entretanto, a fase hepatobiliar (B e D) identificou novas lesões metastáticas previamente insuspeitas (cabeças de seta) e com dimensões tão pequenas quanto 0,2cm. Estes novos achados modificaram o plano terapêutico dos pacientes.

ácido gadoxético se encontra disponível comercialmente por enquanto, e tem se demonstrado uma valiosa adição na solução de questões diagnósticas pontuais destas lesões.

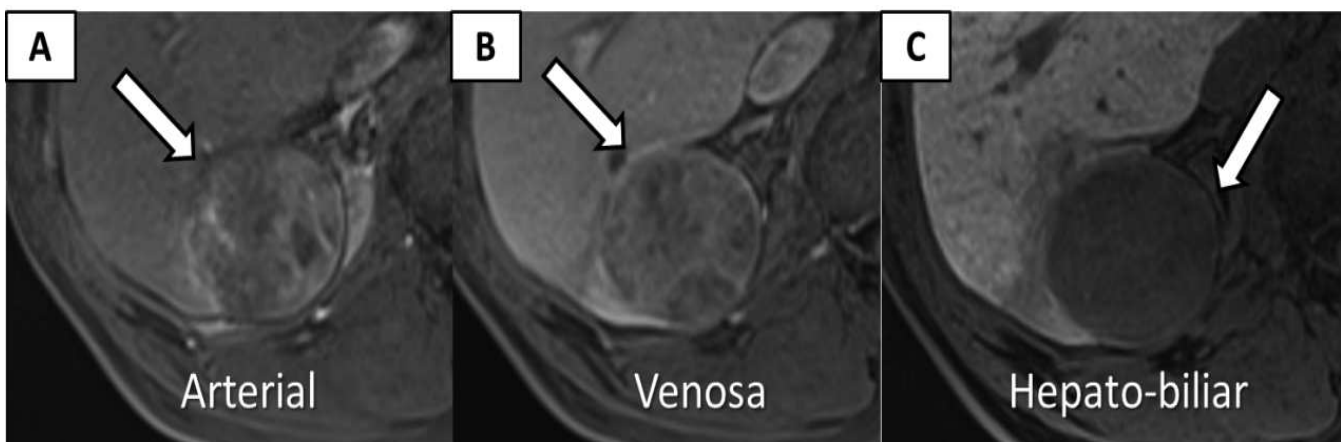


Figura 3 - Aspecto típico do CHC em estudos com ácido gadoxético com realce precoce e heterogêneo na fase arterial (A), algum grau de lavagem (washout) na fase venosa (B), e marcada hipocaptção na fase hepatobiliar (C). Esta última característica permite, em grande parte das vezes, a diferenciação entre nódulos regenerativos/displásicos e nódulos de CHC pouco/moderadamente diferenciados.

A B S T R A C T

The authors report the initial clinical experience of gadoxetic acid as a liver-specific magnetic resonance (MR) imaging contrast medium in a private clinic in Brazil. This substance, which was recently approved for clinical use in the country, shows specific uptake by the hepatocytes, reaching a concentration peak around 10-20 minutes post-injection. Among the main indications for the use of this contrast medium in MR examinations are: diagnosis of hepatocellular carcinoma, detection and treatment planning of liver metastases, and the differentiation between focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma.

Key words: *Magnetic resonance imaging. Gadolinium. Contrast media. Carcinoma, hepatocellular. Liver.*

REFERÊNCIAS

1. Semelka RC, Shoenut JP, Kroeker MA, Greenberg HM, Simm FC, Minuk GY, et al. Focal liver disease: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and T2-weighted fat-suppressed, FLASH, and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging at 1.5 T. *Radiology*. 1992;184(3):687-94.
2. 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.
3. 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.
4. Van Beers BE, Pastor CM, Hussain HK. Primovist, Eovist: what to expect? *J Hepatol*. 2012;57(2):421-9.
5. Purysko A, Remer EM, Veniero JC. Focal liver lesion detection and characterization with GD-EOB-DTPA. *Clin Radiol*. 2011;66(7):673-84.

Recebido em 15/01/2013
Aceito para publicação em 01/03/2013
Conflito de interesse: nenhum
Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:

Bittencourt LK, Hausmann D, Gasparetto EL, Domingues RC. Ressonância magnética do fígado com contraste hepato-específico: experiência clínica inicial no Brasil. *Rev Col Bras Cir*. [periódico na Internet] 2013;40(3). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Leonardo Kayat Bittencourt
E-mail: lkayat@gmail.com