

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA HEPÁTICA COM GD-EOB-DTPA

Diferenciação entre Hiperplasia Nodular Focal e Adenoma Hepatocelular

Maria Antónia PORTILHA, Marcos Teixeira PEDRO, Catarina RUIVO,
Luís Curvo SEMEDO, Cristina MARQUES, Filipe Caseiro ALVES

RESUMO

O ácido gadoxético (Gd-EOB-DTPA) é um contraste usado em ressonância magnética (RM) para detecção e caracterização de lesões hepáticas. Apresenta propriedades combinadas extracelulares e de excreção biliar, sendo 50% da dose administrada eliminada por via hepatobiliar. Uma das suas aplicações consiste na caracterização de lesões de natureza hepatocelular, como a hiperplasia nodular focal (HNF) e o adenoma hepatocelular (AHC). Os pacientes com HNF geralmente são assintomáticos e estas lesões raramente revelam complicações. Em contraste, o AHC pode sofrer complicações, de que se destacam a hemorragia intratumoral ou intraperitoneal, por vezes maciça, bem como a possível evolução para malignidade.

Objectivos: Determinar o valor da RM com Gd-EOB-DTPA na caracterização de lesões hepatocitárias, designadamente na diferenciação entre HNF e AHC.

Material e métodos: Estudo retrospectivo de casos de HNF e AHC referenciados para avaliação por RM com Gd-EOB-DTPA no Serviço de Imagiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), entre Agosto de 2009 e Dezembro de 2010. Foram avaliados 32 doentes (24 apresentavam HNF e 8 tinham AHC). O diagnóstico foi estabelecido através da histologia, seguimento ou concordância entre métodos de imagem. Procedeu-se à avaliação do efeito de realce após administração de contraste, na fase hepatobiliar, tendo sido calculados os valores de Signal-to-noise ratio (SNR), Contrast-to-noise ratio (CNS) e percentagem de realce. A análise estatística foi efectuada no SPSS, versão 18, e os testes foram avaliados ao nível de significância de 5%.

Resultados: O CNR e o SNR após contraste foi significativamente diferente para os dois tipos de lesão ($p < 0.001$ e $p = 0.03$, respectivamente), com valores superiores de ambos os parâmetros no grupo das HNF. Quanto à % de realce, encontrou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0.006$), mais uma vez com o grupo HNF a apresentar valores superiores. Houve diferenças estatisticamente significativas em ambos os grupos, entre os estudos pré- e pós- contraste para o CNR (HNF: $p < 0.001$; adenoma: $p = 0.017$), mas para o SNR da lesão a diferença encontrou-se apenas no grupo das HNF ($p < 0.001$); para o CNR os valores aumentam em HNF e diminuem em AHC, enquanto para o SNR da lesão os valores pós-contraste são mais elevados do que pré-contraste, em qualquer um dos grupos.

Conclusões: A RM com contraste hepato-específico constitui um valioso método para caracterização de lesões hepatocitárias benignas, contribuindo para diferenciar HNF de AHC, baseando-se nos diferentes padrões de captação e retenção de Gd-EOB-DTPA.

SUMMARY

Gd-EOB-DTPA-ENHANCED MAGNETIC RESONANCE IMAGING: DIFFERENTIATION BETWEEN FOCAL NODULAR HYPERPLASIA AND HEPATOCELLULAR ADENOMA

Gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA) is a contrast media used in magnetic resonance imaging

M.A.P., M.T.P., C.R., L.C.S.,
C.M., F.C.A.: Clínica
Universitária de Radiologia,
Hospitais da Universidade de
Coimbra, Coimbra. Portugal.

(MRI) for the detection and characterization of hepatic lesions. It shows combined properties of extracellular and biliary excretion, with 50% of the administered dose eliminated by the hepatobiliary pathway. One of its applications, therefore, is the characterization of focal hepatic lesions, including those of hepatocellular nature, such as focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. Patients with focal nodular hyperplasia (FNH) are usually asymptomatic and rarely reveal complications. In other hand, hepatocellular adenoma may suffer complications, such as intraperitoneal or intratumoral (sometimes massive) bleeding and the possible progression to malignancy.

Objectives: To determine the value of MRI with Gd-EOB-DTPA in characterizing hepatic lesions, particularly in the differentiation between HNF and AHC.

Material and methods: A retrospective study was carried out by investigating cases of FNH and HCA referred for MR evaluation with Gd-EOB-DTPA in the Department of Radiology of the University Hospitals of Coimbra (HUC) between August 2009 and December 2010. We evaluated 32 patients, 24 with FNH and 8 AHC. The diagnosis was established by histology, follow-up or agreement between imaging methods. In order to evaluate the enhancement after contrast administration in the hepatobiliary phase, we calculated the values of Signal-to-noise ratio (SNR), Contrast-to-noise ratio (CNS) and percentage of enhancement. Statistical analysis was performed with SPSS, version 18, and the tests were evaluated at a significance level of 5%.

Results: The SNR and CNR after contrast is significantly different for the two types of lesion ($p < 0.001$ and $p = 0.03$, respectively), with higher values for both parameters in the group of focal nodular hyperplasia. As for the % of enhancement, there is a statistically significant difference between groups ($p = 0.006$), again with the FNH group presenting higher values. There are significant differences in both groups among the studies pre-and post-contrast for the CNR (FNH: $p < 0.001$; adenoma: $p = 0.017$), but for the SNR of the lesion the difference manifests in the HNF group ($p < 0.001$); the CNR values increase in FNH and decrease in hepatocellular adenoma, while for the SNR of the lesion post-contrast values are higher than pre-contrast, in both groups.

Conclusions: Magnetic resonance imaging with hepatospecific contrast is a valuable method for characterization of benign hepatic lesions, helping to differentiate FNH from HCA, based on the different patterns of uptake and retention of Gd-EOB-DTPA.

INTRODUÇÃO

O ácido gadoxético (Gd-EOB-DTPA) (Primovist®, Bayer Schering Pharma, Berlim, Alemanha) é um agente de contraste paramagnético hidrossolúvel, que combina propriedades extracelulares e de excreção biliar, tendo sido desenvolvido para melhorar a deteção e caracterização de lesões hepáticas focais através de ressonância magnética (RM)¹. Foi aprovado para uso na Europa na concentração de 0,25 mol/L e dose de 0,025 mmol/kg^{2,3}. Este produto apresenta um maior tempo de relaxação T1 quando comparado com agentes extracelulares convencionais³. Após a sua administração em *bolus*, verifica-se uma rápida *clearance* do espaço intravascular para o intersticial, sendo 50% da dose injectada captada pelos hepatócitos e eliminada por via biliar 20 minutos após injeção, efeito que perdura por cerca de 2 horas^{2,4-8}. O Gd-EOB-DTPA mostra um bom perfil de segurança, semelhante ao dos outros agentes convencionais de gadolínio^{2,3,9}. O facto

de ser excretado por via biliar torna-o particularmente atractivo em pacientes com disfunção renal¹⁰. Uma das suas principais aplicações diz respeito à caracterização de lesões hepatocelulares benignas, como a hiperplasia nodular focal (HNF) ou o adenoma hepatocelular (AHC).

A HNF é a segunda lesão hepática benigna mais comum após o hemangioma^{11,12}, afectando sobretudo mulheres entre os 20 e os 50 anos (80%)¹². Na maioria dos casos as lesões são assintomáticas, descobertas de forma incidental. Estes nódulos geralmente apresentam menos de 5 cm de diâmetro, embora possam ser observadas lesões com mais de 10 cm. A sua patogénese não se encontra bem estabelecida, postulando-se uma resposta hiperplásica do fígado a um aumento do fluxo sanguíneo, relacionado com uma malformação vascular pré-existente¹³⁻¹⁵. Histologicamente, a estrutura da HNF é muito semelhante à do parênquima hepático, exceptuando a presença de um sistema biliar anormal que não está conectado com a árvore biliar do fígado normal¹². Pode estar presente

uma cicatriz central mas tal facto não é constante¹². Estas lesões não possuem cápsula, embora possa identificar-se uma pseudocápsula, composta pelo parênquima periférico e estruturas vasculares comprimidas¹⁶.

Devido à ausência de potencial maligno e à taxa de complicações extremamente reduzida, a HNF é geralmente sujeita a uma abordagem conservadora. Torna-se pois premente distingui-la, com um elevado grau de certeza, de lesões malignas (ex: metástases hipervasculares e carcinoma hepatocelular fibrolamelar) e, sobretudo, de AHC, que, se maiores de 5 cm são objecto de ressecção cirúrgica dada a elevada taxa de complicações e a possível evolução para malignidade^{17, 18}. A acuidade diagnóstica da RM poderá ser limitada quando são usados apenas contrastes extracelulares uma vez que as lesões supracitadas podem mimetizar HNF. Nesse sentido, o Gd-EOB-DTPA, ao combinar propriedades extracelulares para uma avaliação dinâmica com uma captação hepato-específica, considerada como um importante critério adicional para caracterização de HNF, é um contraste que apresenta vantagens relativamente aos já existentes¹⁹.

Os AHC são lesões hepáticas benignas pouco comuns que ocorrem, tipicamente, em mulheres jovens. Há uma associação estabelecida com a toma de contraceptivos orais e de esteróides anabolizantes, assim como com doenças do armazenamento de glicogénio^{12, 20-22}. As lesões podem ser únicas ou múltiplas, por vezes de grandes dimensões, apresentando clínica bastante díspar. Histologicamente são compostos por hepatócitos maiores que o normal, contendo glicogénio e lípidos, posicionados em camadas e cordões. Tipicamente apresentam 5 a 10 cm de diâmetro, rodeados por uma cápsula. Apesar de conterem hepatócitos funcionantes, a ausência de canais biliares resulta num bloqueio da excreção de bilirrubina. Estas lesões podem regredir com a cessação da contracepção oral, ou podem continuar a crescer e sangrar, por vezes originando um quadro agudo de dor no quadrante superior direito, devido à hemorragia intratumoral. A ruptura ocorre principalmente em AHC de dimensões superiores a 5 cm, com hemorragia subsequente²³. Por outro lado, estas lesões podem degenerar em carcinoma hepatocelular em 5% dos casos²⁰. Como tal, devem ser ressecados cirurgicamente, se tal for possível sem significativa morbilidade e mortalidade¹⁷.

Com este trabalho pretende-se verificar se a utilização do Gd-EOB-DTPA, como agente de contraste em RM, permite diferenciar HNF de AHC.

MATERIAL E MÉTODOS

Doentes

Entre Junho de 2008 e Dezembro de 2010, foram estudados retrospectivamente 24 doentes com HNF (22

do sexo feminino e 2 do sexo masculino; idade média de 38,8 anos e idades compreendidas entre os 17 e 57 anos) e 8 doentes com AHC (7 do sexo feminino e 1 do sexo masculino; idade média de 42,1 anos e idade compreendidas entre os 26 e 56 anos). Todos os doentes foram incluídos de forma consecutiva, após referência para estudo por RM para caracterização de formações nodulares detectadas em outros métodos de imagem.

Dos 24 doentes com HNF, 14 apresentavam apenas 1 lesão, 9 apresentavam entre 2 e 4 lesões e um apresentava mais de 4 nódulos. Dos 8 doentes com AHC, 3 apresentavam apenas 1 lesão, 4 apresentavam entre 2 e 9 lesões, e 1 apresentava mais de 10 lesões.

Relativamente às suas dimensões (maior eixo axial), os HNF oscilavam entre os 2,0 e os 9,3cm, com uma média de 4,1cm. Os AHC mediam entre 1,9 e 7,7cm, com uma média de 4,9cm.

Protocolo Técnico

Os doentes foram estudados num equipamento de Ressonância Magnética de 1,5 T (*Magnetom Symphony Maestro Class, Siemens*, Erlangen, Alemanha), utilizando antenas de superfície. O protocolo para o estudo do fígado incluiu obtenção de imagens axiais através de sequências ponderadas em T1 em fase e oposição de fase, sequência rápida ponderada em T2 com supressão de gordura e estudo dinâmico com sequência tridimensional ponderada em T1 com saturação de gordura antes e após administração de Gd-EOB-DTPA, nas fases de opacificação arterial, venosa portal e de equilíbrio. Aproximadamente 20 minutos após a injeção obtiveram-se imagens axiais, em fase hepatobiliar, através de sequência tridimensional ponderada em T1 com saturação de gordura (Quadro I). A dose administrada foi de 0.025mmol/kg, a um débito de 1-2ml/seg. De seguida foram administrados 30 mL de solução salina a 0,9%.

Processamento e análise das imagens

No sentido de avaliar o comportamento das lesões hepáticas com Gd-EOB-DTPA, procedeu-se à análise das imagens obtidas antes da sua injeção e na fase hepatobiliar, tendo sido seleccionada uma lesão por doente. Na presença de múltiplas lesões, foi escolhida a lesão de maiores dimensões, mais homogénea e com comportamento imagiológico típico.

As medições foram efectuadas por um leitor com dois anos de experiência na leitura de imagens de RM abdominal, tendo sido desenhadas duas regiões de interesse (ROI) ao nível do fígado nas imagens pré-contraste: uma no interior da lesão e outra no parênquima normal adjacente. As ROIs foram colocadas nas áreas de maior homogeneidade estrutural, tentando evitar zonas de cicatriz ou áreas de necrose e hemorragia. Estas mesmas ROIs foram depois copiadas para as imagens obtidas após administração de Gd-EOB-DTPA. O ruído foi estimado pela colocação de

Quadro I – Características das sequências de RM utilizadas.

	TR (ms)	TE (ms)	Ângulo de báscula	Matriz (mm)	Field-of-view (mm)	Espessura de corte (mm)	Supressão de gordura	Tempo de aquisição
T2 TSE	1800	93	150	384x264	360x270	8	Sim	1'55"
T1 fase e oposição de fase	100	2,32/5,24	70	256x180	350x350	9	Não	9''(x2)
3D T1 GRE	3,64	1,44	8	256x256	400x400	3,5	Sim	14''

Abreviaturas: TR – tempo de repetição; TE – tempo de eco; ms – milissegundos; TSE – turbo spin echo; 3D – tridimensional; GRE – gradient echo

uma ROI situada anteriormente ao lobo direito do fígado, em posição extracorporal (Figura 1).

Foram calculados os valores de *Signal-to-noise ratio* (SNR) e *Contrast-to-noise ratio* (CNR), antes e após a administração do produto de contraste, de acordo com as seguintes fórmulas: $SNR = \frac{IS \text{ lesão}}{DP \text{ IS Ruído}}$ e $CNR = \frac{IS \text{ lesão} - IS \text{ fígado}}{DP \text{ IS Ruído}}$, correspondendo IS a intensidade de sinal e DP a desvio-padrão (Figura 1). Também foi obtida a % de realce utilizando a seguinte fórmula: $[(IS \text{ lesão pós-contraste} - IS \text{ lesão pré-contraste}) / IS \text{ lesão pós-contraste}] \times 100$.

Standard de referência

Em 9 doentes (3 HNF, 6 AHC) o diagnóstico foi obtido através da análise anatomo-patológica da lesão (biópsia trans-abdominal por agulha fina: 5 doentes; biópsia excisional cirúrgica: 4 doentes). Nos restantes 23 casos o diagnóstico resultou da concordância entre pelo menos 2 estudos imagiológicos e/ou do seguimento das lesões.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados apresentam-se através da média + erro-padrão, bem como quartis da distribuição, dado ter-se

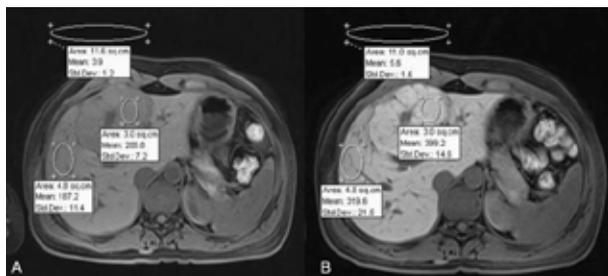


Fig. 1 – Execução das medições de valor da região de interesse (ROI) no sentido de avaliar a intensidade de sinal da lesão (IS), IS do fígado e o desvio padrão do ruído, antes de administração de contraste (a) e após administração de contraste (b).

recorrido à aplicação de testes não paramétricos devido à dimensão da amostra em cada grupo (24 hiperplasias e 8 adenomas); assim, para comparar os valores medidos em cada uma das variáveis de interesse, entre os grupos, aplicou-se o teste de Mann-Whitney e, para comparar os valores medidos antes e após contraste, usou-se o teste de Wilcoxon (em cada um dos grupos).

A análise estatística foi efectuada no programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versão 18.0, Chicago, IL, EUA), e os testes foram avaliados ao nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Os resultados obtidos mostraram que antes da administração de contraste o CNR ($p = 0,317$) e o SNR ($p = 0,794$) das HNF e AHC não apresentavam diferenças significativas (Quadro 2).

Relativamente a cada uma das lesões, nas HNF o CNR e o SNR eram significativamente mais elevados nas imagens após contraste relativamente às imagens basais ($p < 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente). Já nos AHC o CNR mostrou valores significativamente inferiores no estudo pós-contraste ($p = 0,017$), enquanto que o SNR não se revelou significativamente diferente após administração de Gd-EOB-DTPA por comparação com as imagens de base ($p = 0,575$) (Figuras 2 e 3).

Nas imagens obtidas após contraste, verificou-se que o CNR e o SNR das HNF era significativamente mais elevado do que o dos AHC ($p < 0.001$ e $p = 0.030$, respectivamente) (Figuras 2 e 3).

Quanto à percentagem de realce, era também significativamente superior nas HNF do que nos AHC ($p = 0.006$) (Figura 4).

Quadro 2 - Resultados obtidos para os valores de CNR, SNR e percentagem de realce para HNF e AHC.

		n	Média	Erro-Padrão	Mínimo	Máximo	p	
CNR	Pré	HNF	24	-8,12	2,03	-36,25	10,67	0.317
		AHC	8	-8,69	9,69	-64,35	29,13	
	Pós	HNF	24	5,38	3,32	-16,43	63,89	< 0.001
		AHC	8	-31,30	6,16	-61,67	-13,03	
SNR	Pré	HNF	24	67,25	7,38	21,06	158,46	0.794
		AHC	8	67,69	14,74	18,62	130,00	
	Pós	HNF	24	133,18	14,12	39,44	262,67	0.030
		AHC	8	70,53	10,00	31,69	103,93	
Percentagem de realce AHC	HNF	24	43,30	5,05	-20,43	89,92	0.006	
	AHC	8	10,68	9,23	-28,08	41,26		

Abreviaturas: CNR – contrast-to-noise ratio; SNR – signal-to-noise ratio; n – número de doentes

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Embora as HNF e os AHC sejam lesões hepáticas benignas, possuem abordagens terapêuticas diferentes, uma vez que as primeiras são tratadas de forma conservadora e os AHC são candidatos a tratamento cirúrgico devido ao seu potencial de transformação maligna e ao elevado risco de rotura espontânea e hemorragia.

É por isso fundamental alcançar um diagnóstico correcto destas lesões de forma minimamente invasiva, reduzindo a necessidade de realização de biópsias, não isentas de morbilidade. A RM é um método de imagem que denota uma elevada acuidade neste contexto, nomeadamente após a recente introdução de agentes de

contraste hepato-específicos, o que veio contribuir para um incremento da acuidade diagnóstica, ao combinar uma excelente resolução de contraste com uma elevada especificidade tecidual. Entre os vários critérios de diferenciação entre as lesões hepáticas focais supracitadas, incluem-se distintos CNR e SNR após administração de contrastes hepato-específicos²³. Neste panorama, o presente trabalho possui o intuito de verificar se existe vantagem no uso do Gd-EOB-DTPA para a diferenciação entre HNF e AHC.

Os resultados obtidos revelaram um aumento estatisticamente significativo dos valores do CNR e do SNR com a administração de Gd-EOB-DTPA nas HNF, enquanto que nos AHC o CNR foi significativamente mais

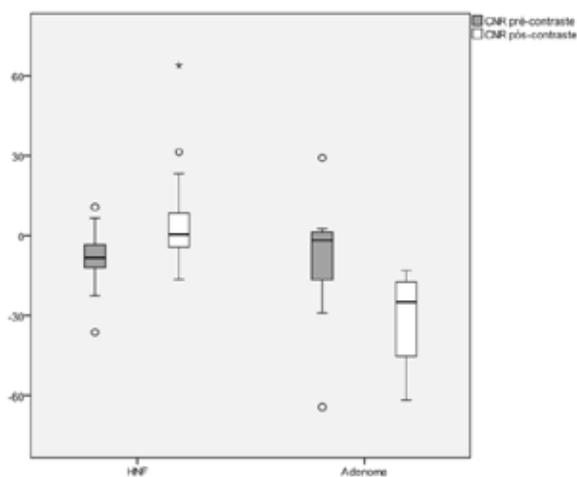


Fig. 2 – Valores de CNR antes e após administração de contraste para hiperplasia nodular focal e adenoma.

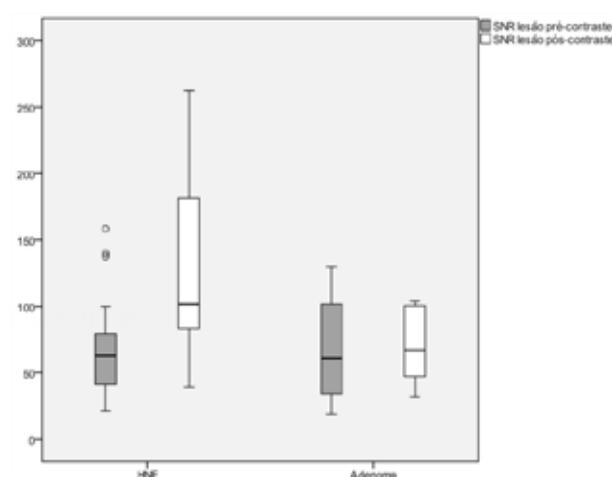


Fig. 3 – Valores de SNR antes e após administração de contraste para hiperplasia nodular focal e adenoma.

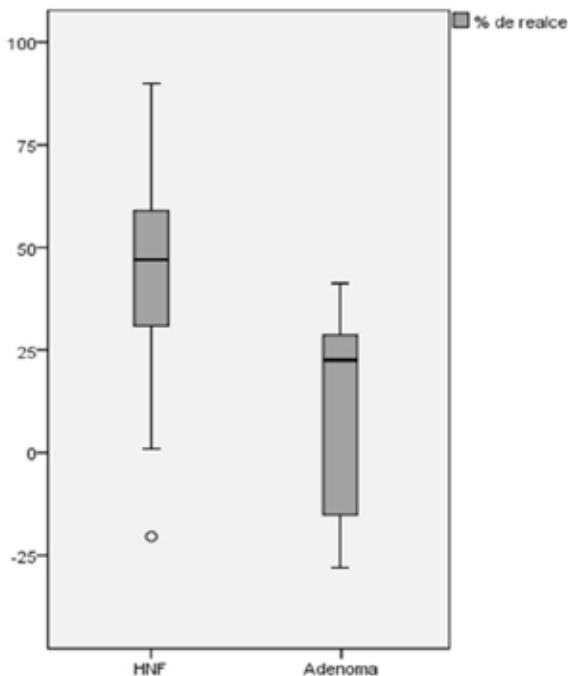


Fig. 4 – Valores de % de realce para hiperplasia nodular focal e adenoma.

baixo e o SNR não foi significativamente diferente após injeção do produto de contraste supracitado.

Verificou-se existir uma diferença estatisticamente significativa entre o CNR, o SNR e a percentagem de realce das HNF e dos AHC no estudo pós-contraste, sendo os valores de todos os parâmetros significativamente mais elevados nas HNF.

O Gd-EOB-DTPA é um meio de contraste desenvolvido com selectividade para células hepatocitárias e aplicado em estudos de RM hepatobiliar⁶. É bem tolerado, sem efeitos adversos substanciais^{2,3,9} e constitui um dos dois agentes de contraste aprovados na Europa com distribuição combinada extracelular e hepatocitária. Revela uma maior relaxividade T1 quando comparado com os agentes convencionais puramente extracelulares³ e distribui-se inicialmente para o compartimento vascular e intersticial e posteriormente para os hepatócitos, numa percentagem de aproximadamente 50% da dose administrada^{2,5}. Tais características permitem não só obter um estudo dinâmico da mesma forma que os quelatos de gadolínio convencionais extra-celulares, como também um estudo na fase hepato-biliar, cerca de 20 minutos após a injeção. Este produto de contraste é captado pelos hepatócitos através do mesmo mecanismo molecular que a bilirrubina, sendo eliminado pelo sistema biliar e urinário. Na fase hepatobiliar, as lesões que contêm hepatócitos funcionantes retêm contraste e tornam-se hiperintensas relativamente ao fígado. Por outro lado, lesões constituídas por hepatócitos não funcionantes ou de natureza não hepatocitária não captam ácido gadoxético,

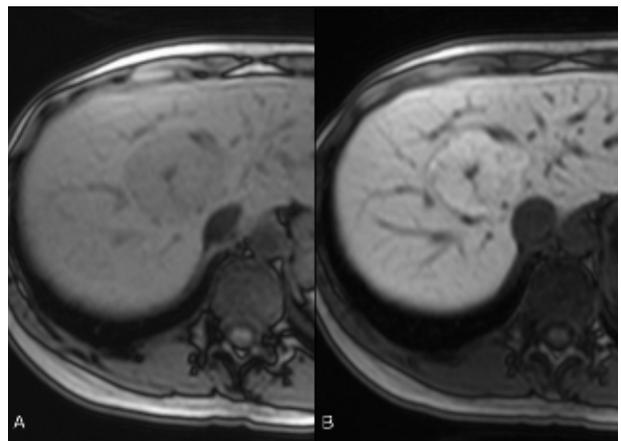


Fig. 5 – Ressonância magnética de HNF antes de administração de contraste (a) e após administração de contraste, na fase hepatobiliar (b).

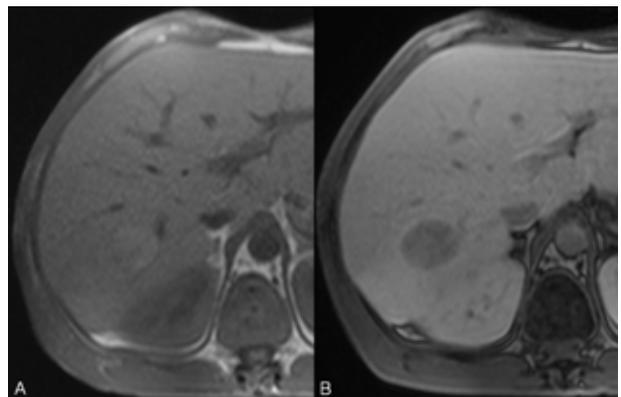


Fig. 6 – Ressonância magnética de adenoma antes de administração de contraste (a) e após administração de contraste, na fase hepatobiliar (b).

surgindo hipointensas relativamente ao parênquima circundante e tornando-se melhor visualizadas do que com os contrastes puramente extra-celulares.

A HNF consiste numa lesão não capsulada, caracterizada por múltiplos nódulos compostos por hepatócitos normais organizados em placas celulares de 1-2mm de espessura. Estes nódulos encontram-se rodeados por septos fibrosos radiários que se originam numa cicatriz central, composta por tecido conjuntivo, proliferação colangiolar e ductos biliares imaturos não comunicantes, com infiltrado inflamatório envolvente e vasos anómalos, incluindo artérias tortuosas de parede espessa^{16,24,25}. A drenagem efectua-se de forma directa para as veias hepáticas. Esta arquitectura é responsável pelas características da lesão em RM. Assim, a HNF possui uma intensidade de sinal semelhante ou ligeiramente inferior à do parênquima envolvente nas imagens ponderadas em T1 e isossinal ou discreto hipersinal nas imagens ponderadas em T2, com elevada intensidade de sinal da cicatriz central, quando presente. No estudo dinâmico, observa-se um

acentuado efeito de realce homogéneo na fase arterial, sofrendo lavagem e tornando-se praticamente isoíntensa com o parênquima envolvente nas fases venosa portal e de equilíbrio. A cicatriz central evidencia realce tardio.

Por sua vez, os AHC são constituídos por lâminas ou cordões de células hepatocitárias sem a arquitectura acinar normal, separadas por sinusóides. Os tractos venosos portais e as veias hepáticas terminais estão ausentes, sendo estas lesões perfundidas por vasos nutritivos periféricos derivados de ramos arteriais hepáticos. A natureza hipervascular dos adenomas resulta deste arranjo particular, que, juntamente com o pobre suporte de tecido conjuntivo, predispõem estas lesões à hemorragia²⁶. Os ductos biliares estão ausentes e o metabolismo da bilirrubina encontra-se bloqueado nos AHC, características estas que contribuem de forma fundamental na diferenciação entre AHC e HNF. Em RM, os AHC exibem uma intensidade de sinal variável relacionada com os seus componentes tecidulares. Nas imagens ponderadas em T1, as lesões são frequentemente heterogéneas, com áreas de elevada intensidade de sinal devido à existência de gordura, hemorragia recente ou glicogénio. A presença de gordura intra-lesional detectada nas imagens ponderadas em T1 em fase e oposição de fase ajuda a diferenciar adenomas de HNF. Podem existir áreas de baixa intensidade de sinal, secundárias a necrose. Nas imagens ponderadas em T2, estas lesões mostram normalmente ligeiro hipersinal relativamente ao parênquima envolvente. Num terço dos casos, pode identificar-se um anel periférico de hipossinal em T1 e em T2, que corresponde a uma cápsula fibrosa. Na avaliação dinâmica, observa-se um comportamento hipervascular heterogéneo na fase arterial, condicionado pela existência de grandes vasos nutritivos subcapsulares. Nas fases portal e de equilíbrio, a lesão torna-se iso- ou hipointensa relativamente ao restante parênquima^{12, 26, 27}.

Frequentemente, o diagnóstico de HNF ou de AHC é consubstanciado pela existência de características típicas, designadamente a cicatriz central na HNF ou a heterogeneidade estrutural dos adenomas por hemorragia intra-lesional. No entanto, estas características nem sempre estão presentes, tornando a sua diferenciação um verdadeiro desafio.

Em nosso entender, neste contexto, o presente estudo traz um contributo adicional para a diferenciação entre estas lesões: o significativo aumento do CNR e do SNR nas HNF após a administração de Gd-EOB-DTPA, traduz retenção do produto de contraste, com hipersinal das lesões relativamente ao parênquima hepático circundante, em fase hepatobiliar (Figura 5). Estes achados encontram-se em concordância com outros estudos, e fundamentam-se no conteúdo hepatocitário da lesão, que capta avidamente este contraste hepatoespecífico, retendo-o na fase de excreção hepatobiliar^{11, 16, 19}. O facto da intensidade de sinal ser por vezes superior à do parênquima adjacente resulta de

uma excreção biliar mais lenta do que a que se verifica no parênquima hepático normal, o que se deve à existência de ductos biliares imaturos / não comunicantes.

Relativamente aos AHC, contrariamente às HNF, o CNR foi inferior nas imagens após Gd-EOB-DTPA e o SNR das lesões não foi significativamente entre as imagens pré e pós contraste. Tais aspectos são concordantes com os estudos existentes^{19, 23} e decorrem do facto destas lesões se mostrarem hipointensas quando comparadas com o parênquima circundante na fase hepatobiliar (Figura 6). A captação mínima a moderada reflecte um metabolismo celular alterado e a ausência de canais biliares^{19, 28}.

Esta captação e retenção diferencial do Gd-EOB-DTPA por parte de cada uma das lesões constitui de igual modo a justificação para as diferenças estatisticamente significativas entre o CNR, o SNR e a percentagem de realce das HNF e dos AHC no estudo pós-contraste (com os valores de todos os parâmetros significativamente mais elevados nas HNF).

Este estudo não se encontra isento de limitações, devendo referir-se a sua natureza retrospectiva, a amostra reduzida de doentes e a ausência de um diagnóstico histopatológico em muitas lesões. É ainda digno de nota o facto de a colocação de apenas uma ROI em cada uma das lesões implicar alguma subjectividade por parte do único leitor das mesmas, ao mesmo tempo que pode não traduzir o comportamento e as características da totalidade da lesão. Dada a metodologia adoptada, não foi avaliada a variabilidade intra-observador.

Em conclusão, a RM com administração de Gd-EOB-DTPA fornece uma contribuição importante na distinção entre HNF e AHC, tendo por base as diferentes características de captação das duas lesões.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

- DÖHR O, HOFMEISTER R, TREHER M, SCHWEINFURTH H: Preclinical safety evaluation of Gd-EOB-DTPA (Primovist). *Invest Radiol* 2007;42(12):830-41
- HAMM B, STAKS T, MÜHLER A 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 et al: Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: dose, safety aspects, and pulse sequence. *Radiology* 1996;199(1):177-83
- RUNGE VM: A comparison of two MR hepatobiliary gadolinium chelates: Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22(4):643-50

5. SCHUHMANN-GIAMPIERI G, MAHLER M, RÖLL G, MAIBAUER R, SCHMITZ S: Pharmacokinetics of the liver-specific contrast agent Gd-EOB-DTPA in relation to contrast-enhanced liver imaging in humans. *J Clin Pharmacol* 1997;37(7):587-96
6. SCHUHMANN-GIAMPIERI G, SCHMITT-WILLICH H, PRESS WR, NEGISHI C, WEINMANN HJ, SPECK U: Preclinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agent in MR imaging of the hepatobiliary system. *Radiology* 1992;183(1):59-64
7. SCHUHMANN-GIAMPIERI G: Liver contrast media for magnetic resonance imaging. Interrelations between pharmacokinetics and imaging. *Invest Radiol* 1993;28(8):753-61
8. VOGL TJ, KÜMMEL S, HAMMERSTINGL R et al: Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology* 1996;200(1):59-67
9. BLUEMKE DA, SAHANI D, AMENDOLA M et al: Efficacy and safety of MR imaging with liver-specific contrast agent: U.S. multicenter phase III study. *Radiology* 2005;237(1):89-98
10. TAMADA T, ITO K, SONE T et al: Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of abdominal solid organ and major vessel: comparison of enhancement effect between Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *J Magn Reson Imaging* 2009;29(3):636-40
11. ZECH CJ, GRAZIOLI L, BREUER J, REISER MF, SCHOENBERG SO: Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging: results of a multicenter trial. *Invest Radiol* 2008;43(7):504-11
12. 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
13. GAFFEY MJ, IEZZONI JC, WEISS LM: Clonal analysis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Am J Pathol* 1996;148(4):1089-96
14. SADOWSKI DC, LEE SS, WANLESS IR, KELLY JK, HEATHCOTE EJ: Progressive type of focal nodular hyperplasia characterized by multiple tumors and recurrence. *Hepatology* 1995;21(4):970-5
15. WANLESS IR, MAWDSLEY C, ADAMS R: On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* 1985;5(6):1194-200
16. HUSSAIN SM, TERKIVATAN T, ZONDERVAN PE et al: Focal nodular hyperplasia: findings at state-of-the-art MR imaging, US, CT, and pathologic analysis. *Radiographics* 2004;24(1):3-17; discussion 18-9
17. WEIMANN A, RINGE B, KLEMPNAUER J et al: Benign liver tumors: differential diagnosis and indications for surgery. *World J Surg* 1997;21(9):983-90; discussion 990-1
18. DE CARLIS L, PIROTTA V, RONDINARA GF et al: Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: diagnosis and criteria for treatment. *Liver Transpl Surg* 1997;3(2):160-5
19. HUPPERTZA, HARIDAS, KRAUSA et al: Enhancement of focal liver lesions at gadoxetic acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT--initial observations. *Radiology* 2005;234(2):468-78
20. ASSY N, NASSER G, DJIBRE A, BENIASHVILI Z, ELIAS S, ZIDAN J: Characteristics of common solid liver lesions and recommendations for diagnostic workup. *World J Gastroenterol* 2009;15(26):3217-27
21. SOE KL, SOE M, GLUUD C: Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids. *Liver* 1992;12(2):73-9
22. HEINEMANN LA, WEIMANN A, GERKEN G, THIEL C, SCHLAUD M, DOMINH T: Modern oral contraceptive use and benign liver tumors: the German Benign Liver Tumor Case-Control Study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3(4):194-200
23. BUELL JF, TRANCHART H, CANNON R, DAGHER I: Management of benign hepatic tumors. *Surg Clin North Am* 2010;90(4):719-35
24. MOTOHARA T, SEMELKA RC, NAGASE L: MR imaging of benign hepatic tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002;10(1):1-14
25. MORTELÉ KJ, PRAET M, VAN VLIJBERGHE H, DE HEMPTINNE B, ZOU K, ROS PR: Focal nodular hyperplasia of the liver: detection and characterization with plain and dynamic-enhanced MRI. *Abdom Imaging* 2002;27(6):700-7
26. GRAZIOLI L, FEDERLE MP, BRANCATELLI G, ICHIKAWA T, OLIVETTIL, BLACHAR A: Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *RadioGraphics* 2001;21(4):877-92
27. PAULSON EK, MCCLELLAN JS, WASHINGTON K, SPRITZER CE, MEYERS WC, BAKER ME: Hepatic adenoma: MR characteristics and correlation with pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163(1):113-6
28. GRAZIOLI L, MORANA G, KIRCHIN MA, SCHNEIDER G: Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology* 2005;236(1):166-77