

# **Resumo**

## **Introdução**

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

## **Objectivos**

O objectivo deste trabalho é verificar se a utilização do Gd-EOB-DTPA é adequada para a diferenciação entre hiperplasia nodular focal e adenoma hepatocelular.

## **Metodologia**

Foi feito um estudo retrospectivo através de pesquisa de casos de hiperplasia nodular focal e adenomas hepatocelulares referenciados para execução de ressonância magnética com Gd-EOB-DTPA no Serviço de Imagiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), entre Agosto de 2009 e Dezembro de 2010. Foram estudados 32 doentes, 24 com hiperplasia nodular focal e 8 com adenoma. Nesses doentes foram calculados os valores de *Signal-to-noise ratio* (SNR), *Contrast-to-noise ratio* (CNS) e % 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 é 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 hiperplasias nodulares focais. Quanto à % de realce, encontra-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p = 0.006$ ), mais uma vez com o grupo HNF a apresentar valores superiores. Há 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 está apenas no grupo das HNF ( $p < 0.001$ ); para o CNR os valores aumentam em HNF e diminuem em adenomas, enquanto que para o SNR da lesão os valores pós-contraste são mais elevados do que pré-contraste, em qualquer um dos grupos.

## **Conclusões**

A ressonância magnética com contraste hepatoespecífico - ácido gadoxético - é um método de imagem capaz de diferenciar hiperplasia nodular focal de adenoma hepatocelular, tendo por base os padrões diferentes de captação do contraste por parte das lesões mencionadas.

## **Palavras-Chave**

Gd-EOB-DTPA; ácido gadoxético; contraste hepatoespecífico; adenoma hepatocelular; hiperplasia nodular focal; ressonância magnética (RM); fígado; meio de contraste; estudos comparativos.

## **Abstract**

### **Introduction**

Gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA) is a contrast used in magnetic resonance imaging (MRI) for the detection, characterization and classification of hepatic lesions. It shows 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 with 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, the adenoma may suffer complications, such as intraperitoneal or intratumoral bleeding, sometimes massive, and the possible progression to malignancy.

### **Objectives**

The aim of this work is to check if the use of Gd-EOB-DTPA is suitable for the differentiation between focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma.

### **Methods**

A retrospective study was done by searching for cases of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenomas referred to do MRI with Gd-EOB-DTPA in the Department of Radiology of the University Hospitals of Coimbra (HUC) between August 2009 and December 2010. We studied 32 patients, 24 with focal nodular hyperplasia and 8 adenoma. We calculated for Signal-to-noise ratio (SNR), Contrast-to-noise ratio (CNS) and % 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 of both parameters in the group of focal nodular hyperplasia. As for the % of enhancement, there is 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 lies in the HNF group ( $p < 0,001$ ); the CNR values increase in FNH and decrease in adenomas, while for the SNR of the lesion post-contrast values are higher than pre-contrast, in both groups.

## **Conclusions**

Magnetic resonance imaging with hepatobiliary contrast - gadoxetic acid - is an imaging method able to differentiate focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma, based on the different patterns of contrast uptake by the lesions mentioned.

## **Keywords**

Gd-EOB-DTPA; gadoxetic acid; liver-specific contrast; hepatocellular adenoma; focal nodular hyperplasia; Magnetic resonance imaging (MRI); liver; contrast agent; comparative studies.

## Introdução

O ácido gadoxético (Gd-EOB-DTPA) (Primovist, Bayer Schering Pharma, Berlim, Alemanha) é um meio de contraste paramagnético hidrossolúvel, que combina propriedades extracelulares e de excreção biliar. Foi desenvolvido para melhorar a detecção e caracterização de lesões hepáticas focais através de ressonância magnética (RM) [1]. Foi aprovado para uso na Europa com concentração de 0,25 mol/L e dose de 0,025 mmol/kg [2, 3]. Este agente apresenta um tempo de relaxamento em T1 maior quando comparado com agentes extracelulares convencionais [3]. Após a sua administração em bólus, distribui-se inicialmente para os compartimentos vascular e intersticial sendo 50% da dose injectada captada pelos hepatócitos e eliminada por via biliar 20 minutos após injeção, perdurando por cerca de 2 horas [2, 4-8]. O Gd-EOB-DTPA mostra um perfil de segurança bom, semelhante ao dos outros agentes convencionais de gadolínio [2, 3, 9]. O facto de ser excretado por via biliar torna-o um contraste atractivo em pacientes com disfunção renal [10]. 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]. É descoberta, mais frequentemente, em mulheres entre os 20 e 50 anos (80%) [12]. Assintomática em aproximadamente 80% dos casos, apresenta raramente complicações como hemorragia ou ruptura e não sofre transformação maligna [13], não necessitando, via de regra, de ressecção cirúrgica [14]. As lesões geralmente apresentam menos de 5 cm de diâmetro podendo, no entanto, ser observadas lesões com mais de 10 cm. Existem diversas teorias no que concerne à patogénese da HNF: malformação vascular congénita, lesão vascular como

mecanismo base de respostas hiperplásicas do parênquima hepático ou lesão proliferativa de características clonais [13, 15, 16]. Histologicamente, a estrutura da HNF é muito semelhante à do parênquima hepático, excepto no que diz respeito à presença de um sistema biliar anormal que não está conectado com a árvore biliar do fígado [12]. Pode estar presente uma cicatriz central mas tal facto nem sempre ocorre [12]. Geralmente, a HNF não apresenta cápsula tumoral [17]. Visto os tumores hepáticos diagnosticados como HNF não serem tratados geralmente por cirurgia, é premente distingui-los, com um elevado grau de certeza, de lesões malignas (ex: metástases hipervasculares e carcinoma hepatocelular hepatolamelar) e de AHC que a partir de 5 cm são objecto de ressecção cirúrgica dada a elevada taxa de complicações e a possível evolução para malignidade [18]. A certeza diagnóstica da RM contrastada poderá ser limitada quando são usados apenas contrastes extracelulares pois outros tumores hipervasculares (metástases hipervasculares) podem mimetizar HNF. Nesse sentido, o Gd-EOB-DTPA, ao combinar propriedades extracelulares para uma avaliação dinâmica, sempre importante para detecção de HNF, com uma captação hepato-específica, considerada como um critério adicional importante para caracterização de HNF, é um contraste vantajoso relativamente aos já existentes [19].

Os AHC são lesões hepáticas benignas pouco comuns que ocorrem, tipicamente, em mulheres a tomar contraceptivos orais e ocasionalmente em homens que usam esteróides anabolizantes ou em pacientes com doenças do armazenamento de glicogénio [12, 20-22]. A incidência entre as mulheres diminuiu com a introdução de pílulas contendo menores quantidades de estrogéneos [23]. As lesões podem ser únicas ou múltiplas podendo ser maiores que 20 cm, apresentando, conseqüentemente, clínica bastante dispar. Os AHC são compostos por hepatócitos maiores que o normal, contendo glicogénio e lípidos, posicionados em camadas e cordões. Tipicamente apresentam-se com 5 a 10 cm de diâmetro, rodeados por uma cápsula.

Apesar de conterem hepatócitos funcionantes, há ausência de canais biliares o que resulta numa excreção de bilirrubina bloqueada. Estas lesões podem regredir com a cessação da contraceção oral, ou podem continuar a crescer e sangrar, o que por vezes resulta num quadro agudo de dor no quadrante superior direito, devido à hemorragia intratumoral. Poderá ocorrer ruptura principalmente em adenomas de dimensões superiores a 5 cm, com hemorragia subsequente [24]. Por outro lado, os adenomas podem degenerar em carcinoma hepatocelular em 5% dos casos [20].

Como tal, os AHC devem ser ressecados cirurgicamente, se for possível fazê-lo sem morbidade e mortalidade significativas [14].

O objectivo deste trabalho é verificar se a utilização do Gd-EOB-DTPA é adequada para a diferenciação entre hiperplasia nodular focal e adenoma hepatocelular.

## Material e Métodos

### Base de dados

Foi feito um estudo retrospectivo através de pesquisa de casos de HNF e AHC referenciados para execução de RM com Gd-EOB-DTPA no Serviço de Imagiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), entre Agosto de 2009 e Dezembro de 2010. O diagnóstico foi obtido por histologia em 9 doentes e por seguimento clínico ou concordância entre exames de imagem em 23 doentes.

### Doentes

Foram estudados 32 doentes. Destes, 24 apresentavam diagnóstico de HNF, dos quais 22 eram mulheres e 2 eram homens. A idade média era 38,8 anos. Do total de doentes 8 apresentavam AHC, sendo 7 mulheres e 1 homem. A idade média era 42,3 anos.

### Técnica de RM

Os exames de RM foram efectuados num equipamento de 1.5 T (Symphony, Siemens, Erlangen, Alemanha) cujas características técnicas de apresentam na tabela abaixo.

	TR (ms)	TE (ms)	Flip Angle (°)	Matriz (mm)	Campo (mm)	Espessura de corte (mm)	Intervalo de intersecção (mm)	Supressão de gordura	Tempo de aquisição
<b>T2-w TSE</b>	1800	93	150	384 x 264	360 x 270	8	1,6	Sim	1'55''
<b>T1-w in/out phase</b>	100	2,32/ 5,24	70	256 x 180	350 x 350	9	1,8	Não	9''(x2)
<b>3D T1-w</b>	3,64	1,44	8	256 x 256	400 x 400	3,5	0,7	Sim	14''

Tabela 1 – Características do aparelho de RM utilizado. TR – tempo de repetição; TE – tempo de eco;

Efectuaram-se imagens no plano axial com sequências ponderadas em T1 em fase e oposição de fase e T2 Turbo Spin Echo com saturação de gordura. Após a administração E.V. de contraste paramagnético, obtiveram-se imagens no plano axial com sequência 3D ponderada em T1, com supressão de gordura, nas fases arterial, portal e de equilíbrio. Foi administrada a todos os pacientes uma dose de 0,025 mmol/kg de Gd-EOB-DTPA intravenoso a um débito de 1-2 mL/s. De seguida foram administrados 30 mL de solução salina a 0,9%.

Cerca de 20 minutos após a injeção, obtiveram-se novamente imagens axiais ponderadas em T1 em fase e oposição de fase e em T1 com supressão de gordura.

### **Processamento e análise da imagem**

As medições foram efectuadas por um leitor, nas imagens ponderadas em 3D T1 obtidas antes e 20 minutos após administração de Gd-EOB-DTPA. O ruído foi estimado calculando o valor da região de interesse (ROI) obtido numa região da imagem na qual não estava presente nenhuma estrutura anatómica, colocada anteriormente ao lobo direito do fígado em posição extracorpórea (Figura 1).

Em cada doente foi medida apenas uma lesão. Quando ocorria mais que uma lesão, as medições eram feitas nas lesões de maiores dimensões e, na lesão escolhida, era colocada uma ROI na zona mais homogénea possível. No caso das HNF evitava-se a colocação na cicatriz central.

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:

$SNR = IS_{\text{lesão}} / IS_{\text{ruído}}$  e  $CNR = (IS_{\text{lesão}} - IS_{\text{fígado}}) / IS_{\text{ruído}}$ , correspondendo IS a intensidade de sinal. (Figura

1). Também foi calculada a % de realce utilizando a seguinte fórmula:  $[(IS_{\text{lesão pós-contraste}} - IS_{\text{lesão pré-contraste}}) / IS_{\text{lesão pré-contraste}}] \times 100$

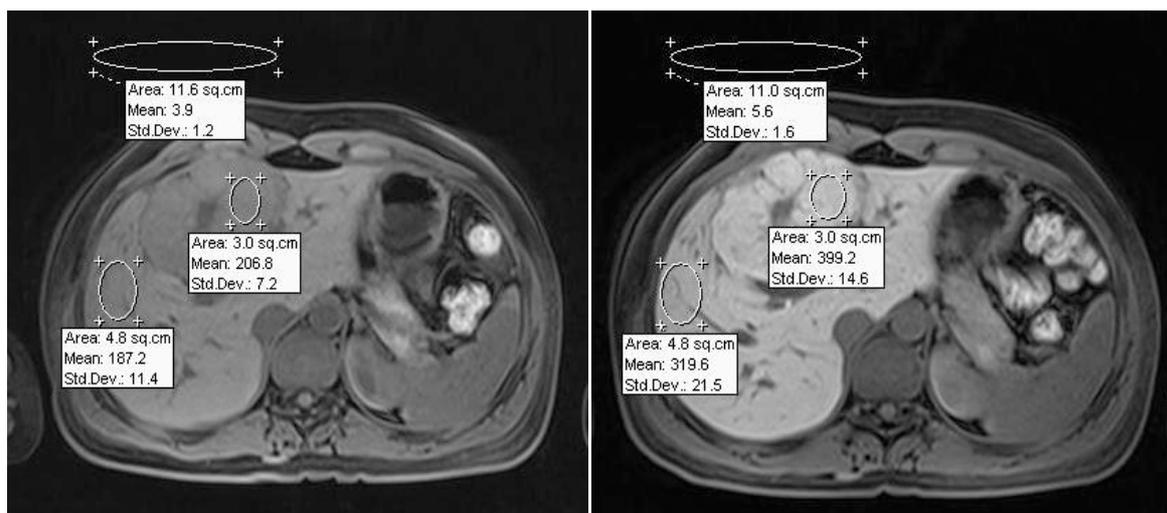


Imagem 1 – Execução das medições de valor da região de interesse (ROI), intensidade de sinal da lesão (IS) e IS do fígado, antes de administração de contraste (a) e após administração de contraste (b).

### Análise estatística

Os resultados são apresentados através da média + erro-padrão, bem como quartis da distribuição, dado ter-se 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 entre o pré e o pós, usou-se o teste de Wilcoxon (em cada um dos grupos).

A análise estatística foi efectuada no SPSS, versão 18, e os testes foram avaliados ao nível de significância de 5%.

## Resultados

Dos 24 pacientes com HNF, 14 apresentavam apenas 1 lesão, 9 apresentavam entre 2 e 4 lesões e um apresentava mais de 4 nódulos. Dos 8 pacientes com adenoma, 3 apresentavam apenas 1 lesão, 4 apresentavam entre 2 e 9 lesões, e 1 apresentava mais de 10 lesões. Os dados obtidos encontram-se discriminados na seguinte tabela.

			n	média	EP	Min	Max	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 lesão	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	
% realce	HNF	24	43,30	5,05	-20,43	89,92	0.006	
	AHC	8	10,68	9,23	-28,08	41,26		

Tabela 2 - Resultados obtidos nos valores de CNR, SNR e % de realce para HNF e AHC; n – número de doentes; EP - Erro Padrão; Min – valor mínimo; Max – valor máximo

Antes da administração de contraste o CNR ( $p = 0,317$ ) e o SNR ( $p = 0,794$ ) das HNF e AHC não apresentavam diferenças significativas.

Nas HNF verificou-se a existência de uma diferença estatisticamente significativa entre os estudos pré e pós contraste no CNR ( $p < 0,001$ ) e no SNR da lesão ( $p < 0,001$ ). Ambos os parâmetros aumentaram após a administração de Gd-EOB-DTPA.

Nos adenomas existia uma diferença estatisticamente significativa no CNR pré e pós contraste ( $p = 0,017$ ), o qual foi inferior nas imagens após Gd-EOB-DTPA. Para o SNR da lesão não houve diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,575$ ).

Quanto à % de realce, verificava-se a existência de diferença estatisticamente significativa ( $p=0,006$ ) entre HNF e o grupo dos adenomas.

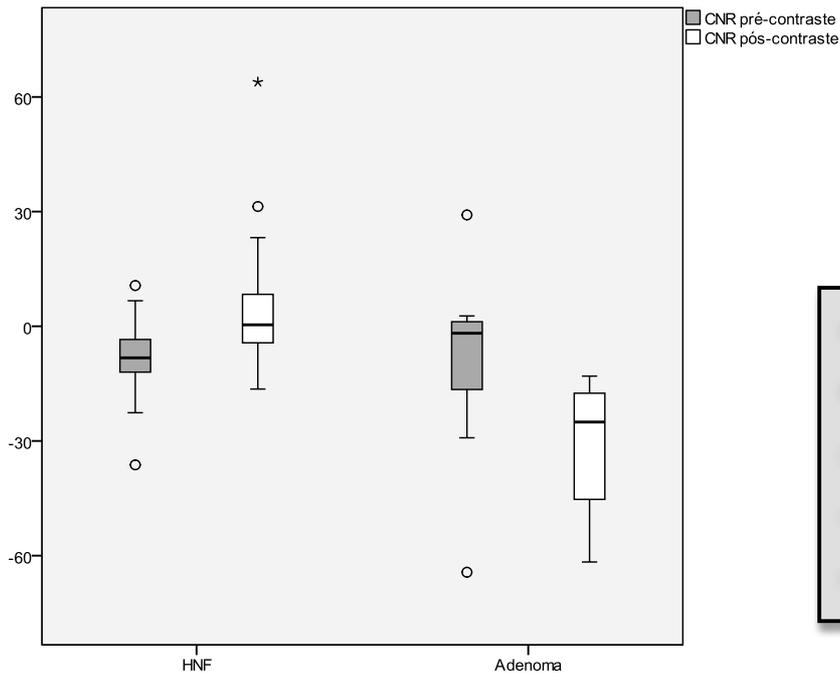


Gráfico 1 – Valores de CNR antes a após administração de contraste para hiperplasia nodular focal e adenoma.

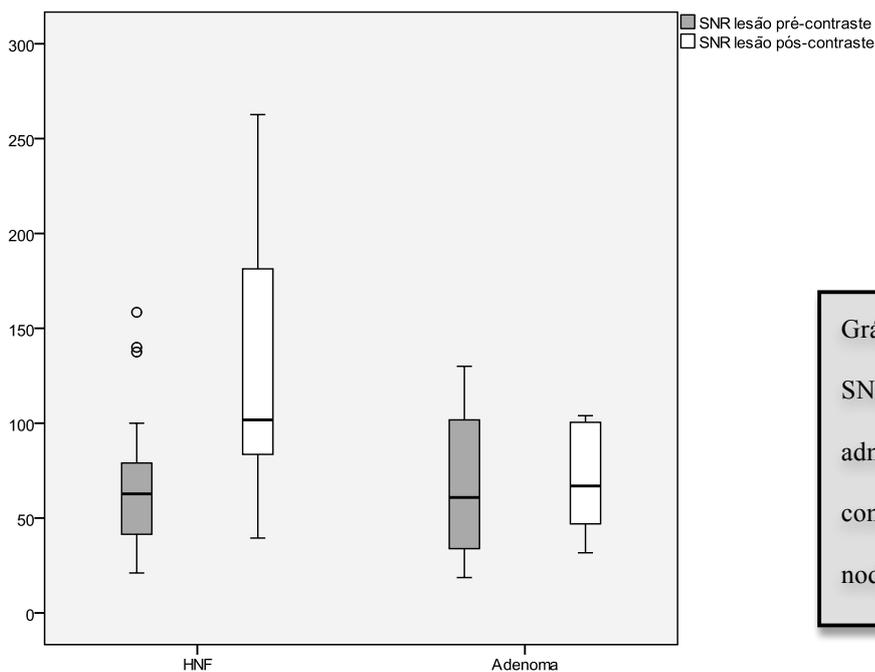


Gráfico 2 – Valores de SNR antes a após administração de contraste para hiperplasia nodular focal e adenoma.

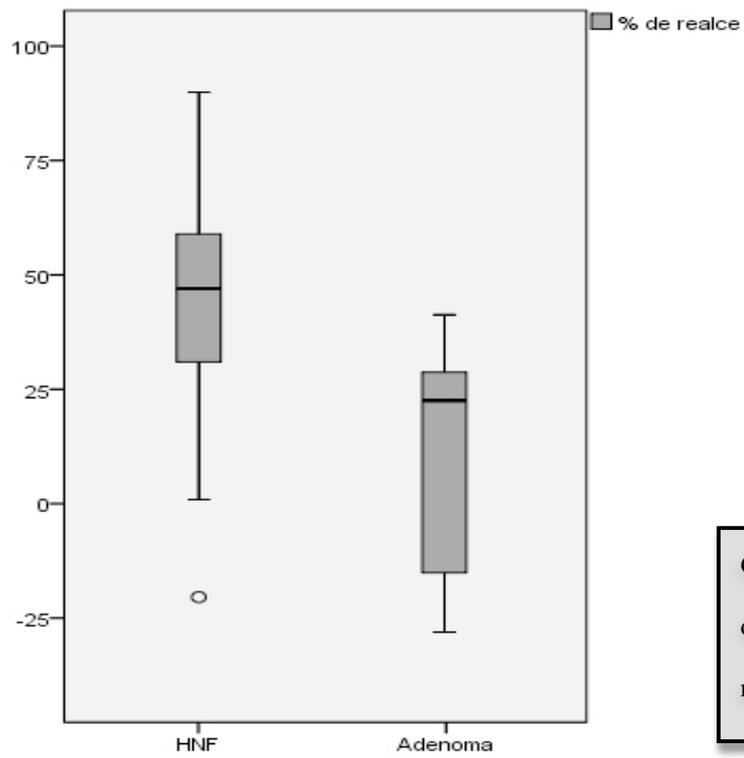


Gráfico 3 – Valores de % de realce para hiperplasia nodular focal e adenoma.

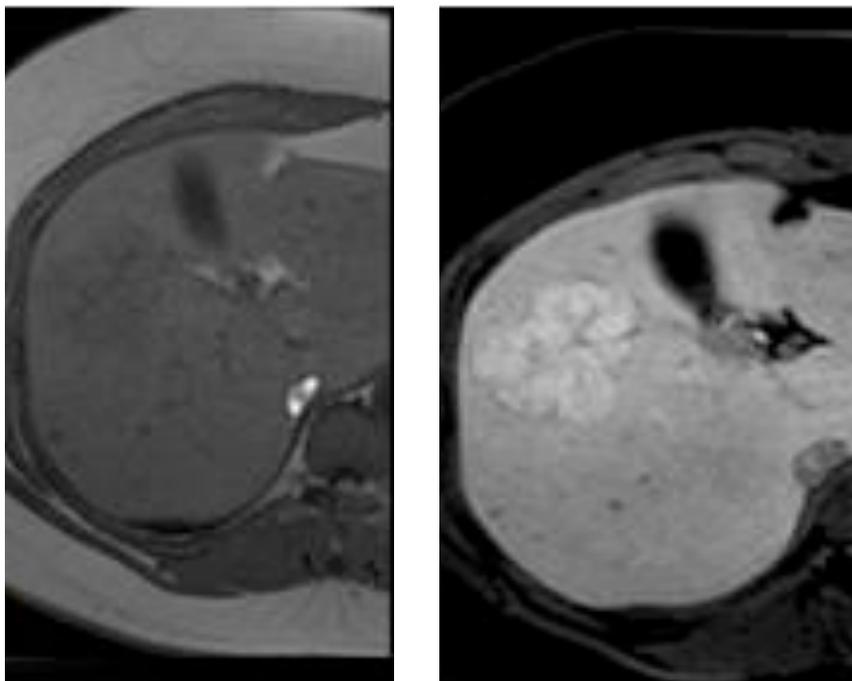


Imagem 2 – Ressonância magnética de HNF antes de administração de contraste (a) e após administração de contraste, na fase hepatobiliar (b)

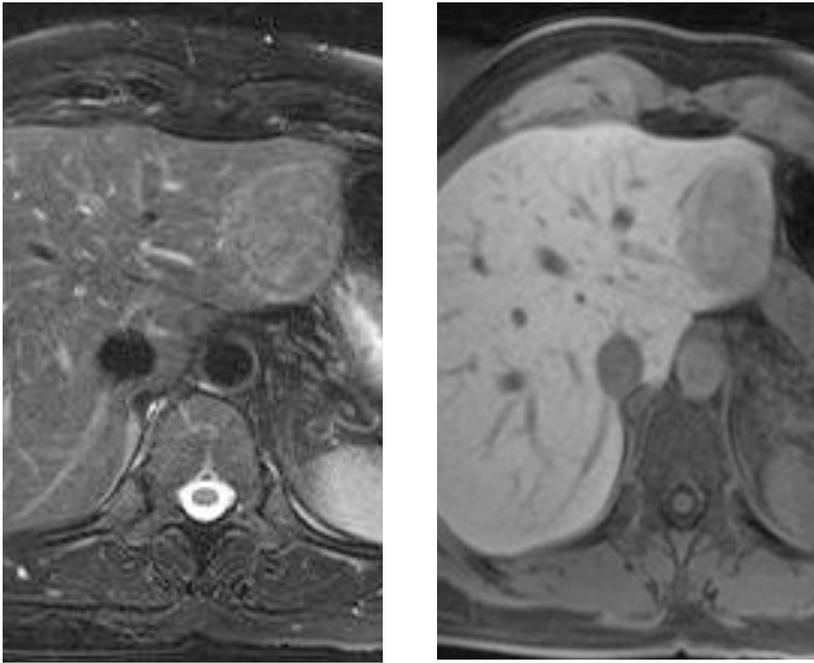


Imagem 3 – Ressonância magnética de adenoma antes de administração de contraste (a) e após administração de contraste, na fase hepatobiliar (b)

## Discussão

Os nossos resultados mostraram que existe diferença estatisticamente significativa entre HNF e AHC no CNR pós-contraste ( $p < 0.001$ ), sendo a distribuição dos valores de CNR superior no grupo com HNF. Também se verificou diferença estatisticamente significativa no SNR da lesão pós-contraste ( $p = 0.030$ ), apresentando também o grupo HNF valores superiores aos do grupo com AHC. Quanto à % de realce, encontra-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p = 0.006$ ), mais uma vez com o grupo HNF a apresentar valores superiores.

Nas HNF verificou-se a existência de uma diferença estatisticamente significativa entre os estudos pré e pós contraste no CNR ( $p < 0,001$ ) e no SNR da lesão ( $p < 0,001$ ). Ambos os parâmetros aumentaram após administração de GD-EOB-DTPA. Nos adenomas existia uma diferença estatisticamente significativa no CNR pré e pós contraste ( $p = 0,017$ ), o qual foi inferior nas imagens após Gd-EOB-DTPA. Para o SNR da lesão não houve diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,575$ ).

O Gd-EOB-DTPA é um contraste desenvolvido com selectividade para células hepatocitárias e aplicado em estudos de RM hepatobiliar [6]. É um meio de contraste bem tolerado sem efeitos adversos substanciais [2, 3, 9]. O Gd-EOB-DTPA é um dos dois agentes de contraste aprovados na Europa com distribuição combinada extracelular e hepatocitária, sendo o outro o gadobenato de dimeglumina (Gd-BOPTA) . Ambos têm um maior tempo de relaxamento em T1 quando comparados com os agentes convencionais puramente extracelulares [3] e distribuem-se inicialmente para o compartimento vascular e intersticial e posteriormente para os hepatócitos. No entanto, enquanto 3 a 5% da dose de Gd-BOPTA é captada pelos hepatócitos e eliminada na biliar, com o Gd-EOB-DTPA essa fracção é de aproximadamente 50% [2, 5].

O diagnóstico de lesões hepáticas é particularmente importante devido à elevada prevalência de lesões benignas do fígado, as quais são detectadas em mais de 20% da população. A RM tem-se tornado uma importante técnica diagnóstica na detecção e caracterização de tais lesões, sendo usados diferentes potenciais critérios diagnósticos. Estes critérios incluem, por exemplo, elevados CNR e SNR [24]. Neste panorama, este trabalho surge com o intuito de verificar se existe vantagem no uso da Gd-EOB-DTPA na diferenciação entre HNF e AHC.

A HNF é um tumor hepático benigno não capsulado, consistindo em nódulos de hepatócitos hiperplásticos que rodeiam uma cicatriz central [25]. A cicatriz central, consiste numa malformação arteriovenosa [17], e é composta por bandas fibrosas, vasos hiperplásticos e ductos biliares aberrantes dispersos num estroma mixomatoso [17, 26]. Pode ocorrer em homens ou mulheres de qualquer idade mas é predominante em mulheres jovens. Ausência de sintomas, enzimas hepáticas normais e ausência de história de uso de contraceptivos orais favorecem este diagnóstico [20]. A história natural das HNF é variável (estabiliza, progride ou regride ao longo do tempo), no entanto, a ressecção cirúrgica não é normalmente necessária porque não há progressão para malignidade [20, 24, 27]. Por esse facto é importante o diagnóstico com certeza destas lesões. A detecção de HNF através de RM sem uso de contraste é difícil [26]. Quando não se usa contraste, nas imagens em T1 a HNF mostra-se homogénea e pode variar de isointensa a hipointensa, ocasionalmente com uma cicatriz central hipointensa, enquanto em T2 pode variar de isointensa a ligeiramente hiperintensa, ocasionalmente com cicatriz central hiperintensa. Em diversos estudos, verificou-se que quando realçadas com quelatos de gadolínio não específicos, em T1 a HNF mostra-se intensamente homogénea na fase arterial, sendo o contraste rapidamente eliminado aparecendo a HNF isointensa na fase portal e nas fases mais tardias. A cicatriz central, se presente, é mais lenta na captação e eliminação de contraste aparecendo, por isso, tipicamente hipointensa na fase arterial e venosa e iso a hiperintensa nas fases mais tardias. Por vezes,

com tais contrastes extracelulares, não se visualiza o cicatriz central ou ocorre realce fraco ou heterogéneo. Nesse sentido são necessários contrastes mais específicos como o Gd-EOB-DTPA e o Gd-BOPTA. Com estes, o padrão de realce é semelhante ao dos quelatos de gadolínio não específicos. No entanto, na fase tardia em T1 verifica-se um realce hepatocelular substancial na lesão, enquanto a cicatriz central aparece hipointensa. Este padrão típico torna os agentes supracitados bastante efectivos na caracterização de FNH [17]. Neste trabalho, com a administração de Gd-EOB-DTPA verificou-se que havia um aumento no CNR nas HNF. Estes dados são concordantes com a literatura existente [11, 18], tendo tal ocorrido visto a maioria das lesões ter retido o contraste, apresentando-se hiperintensas relativamente ao parênquima hepático circundante, em fase hepatobiliar. Por outro lado, o SNR da HNF aumentou com a administração do Gd-EOB-DTPA de forma significativa como os resultados demonstraram. De facto, esta conclusão apresenta-se de acordo com outros estudos, e fundamenta-se no conteúdo hepatocitário da lesão, que capta avidamente este contraste hepatoespecífico, retendo-o na fase de excreção hepatobiliar [17, 19].

No que concerne aos AHC, estes são lesões hepáticas benignas pouco frequentes que ocorrem frequentemente em mulheres em idade fértil com longa história de uso de contraceptivos [24, 28]. Apesar dos riscos de ruptura, com conseqüente hemorragia, ou de transformação maligna serem reduzidos [29], os adenomas hepáticos são, com regularidade, removidos cirurgicamente [12, 27]. Este facto torna de primordial importância a diferenciação entre estas lesões e HNF. Na RM sem contraste, os AHC podem apresentar-se de formas muito variadas. Em T1 aparecem de hipo a hiperintensos. Muitas vezes, em T1 aparecem áreas adiposas e de hemorragia, resultando num aumento da IS. As imagens ponderadas em T1 em oposição de fase podem mostrar uma diminuição significativa da IS devido ao conteúdo adiposo. Em T2 as lesões geralmente são predominantemente hiperintensas, mas a maior parte são

heterogéneas, demonstrando uma combinação de áreas hiper e hipointensas que correspondem a hemorragia e necrose [12, 30, 31].

Visto o suprimento dos AHC ser feito pela artéria hepática, a RM com contrastes de gadolínio não específicos geralmente revela um realce arterial precoce com uma aparência heterogénea nos casos de prévia hemorragia. Na fase portal e de equilíbrio os AHC mostram-se isointensos ou ligeiramente hiperintensos com áreas hipointensas heterogéneas de necrose [30, 31].

No nosso estudo, verificou-se uma diminuição no valor do CNR referente aos AHC após o contraste. Tal facto é assim concordante com os estudos existentes [19, 24] e é decorrente dos AHC se mostrarem hipointensos quando comparados com o parênquima circundante na fase hepatobiliar. De facto, em estudos anteriores verificou-se que com a injeção de ácido gadoxético, ocorre captação mínima a moderada nas fase tardias pelos AHC, que aparecem hipointensos devido à ausência de canais biliares [19, 32]. Esta é uma das características que diferencia os AHC das HNF [12].

Como vimos, as HNF e os AHC são diferentes tanto a nível de clínica como a nível patológico. O intuito deste trabalho era verificar se a RM com administração com Gd-EOB-DTPA permitia efectuar tal distinção também em termos imagiológicos. De facto, quando comparados os CNR de HNF e de AHC após contraste verificou-se existir uma diferença significativa nos valores, como consequência das características díspares de ambas as lesões na captação de contraste. Houve um aumento do CNR em HNF com a administração do contraste e uma diminuição acentuada do CNR nos adenomas após tal procedimento. Também quanto à percentagem de realce verificavam-se diferenças importantes e significativas entre os dois grupos. Estes valores justificam-se pois as HNF retêm o contraste, devido ao seu elevado conteúdo hepatocitário e à presença de canálculos biliares não comunicando com a árvore biliar hepática [11], e nos adenomas tal não acontece de modo tão

ávido, devido à inexistência de canais biliares [32]. Nestas lesões o SNR não apresenta diferença significativa após a administração de contraste, visto a retenção deste ser muito discreta.

Como limitações deste trabalho devem-se referir a amostra reduzida, o facto de ser um estudo retrospectivo e a falta de um diagnóstico histopatológico em muitas lesões. De referir ainda que a correlação de apenas uma ROI em cada uma das lesões pode implicar alguma subjectividade por parte do único leitor das mesmas, ao mesmo tempo que pode não traduzir o comportamento da totalidade da lesão.

Como conclusão, poder-se-á afirmar dos dados obtidos que a RM com administração de Gd-EOB-DTPA fornece uma contribuição importante na diferenciação entre HNF e AHC, tendo por base as diferentes características de captação das duas lesões.

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer ao Prof. Doutor Caseiro Alves por ter aceite a orientação da minha dissertação de Mestrado, assim como ao Dr. Luís Semedo por ter aceite ser meu co-orientador neste trabalho. Agradeço pela supervisão, disponibilidade e dedicação, ao longo de todo o percurso de execução deste labor. Gostaria de agradecer também à Dra. Antónia Portilha pela ajuda, preocupação e paciência, sem as quais seria indubitavelmente mais difícil a elaboração deste trabalho.

## Referências Bibliográficas

1. Dohr, O., et al., *Preclinical safety evaluation of Gd-EOB-DTPA (Primovist)*. Invest Radiol, 2007. **42**(12): p. 830-41.
2. Hamm, B., 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): p. 785-92.
3. Reimer, P., et al., *Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: dose, safety aspects, and pulse sequence*. Radiology, 1996. **199**(1): p. 177-83.
4. Runge, V.M., *A comparison of two MR hepatobiliary gadolinium chelates: Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA*. J Comput Assist Tomogr, 1998. **22**(4): p. 643-50.
5. Schuhmann-Giampieri, G., et al., *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): p. 587-96.
6. Schuhmann-Giampieri, G., et al., *Preclinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agent in MR imaging of the hepatobiliary system*. Radiology, 1992. **183**(1): p. 59-64.
7. Schuhmann-Giampieri, G., *Liver contrast media for magnetic resonance imaging. Interrelations between pharmacokinetics and imaging*. Invest Radiol, 1993. **28**(8): p. 753-61.
8. Vogl, T.J., et al., *Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA*. Radiology, 1996. **200**(1): p. 59-67.
9. Bluemke, D.A., et al., *Efficacy and safety of MR imaging with liver-specific contrast agent: U.S. multicenter phase III study*. Radiology, 2005. **237**(1): p. 89-98.
10. Tamada, 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): p. 636-40.
11. Zech, C.J., et al., *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): p. 504-11.
12. Ba-Ssalamah, A., et al., *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): p. 342-57.
13. Gaffey, M.J., J.C. Iezzoni, and L.M. Weiss, *Clonal analysis of focal nodular hyperplasia of the liver*. Am J Pathol, 1996. **148**(4): p. 1089-96.
14. Weimann, A., et al., *Benign liver tumors: differential diagnosis and indications for surgery*. World J Surg, 1997. **21**(9): p. 983-90; discussion 990-1.
15. Sadowski, D.C., et al., *Progressive type of focal nodular hyperplasia characterized by multiple tumors and recurrence*. Hepatology, 1995. **21**(4): p. 970-5.
16. Wanless, I.R., C. Mawdsley, and R. Adams, *On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver*. Hepatology, 1985. **5**(6): p. 1194-200.
17. Hussain, S.M., et al., *Focal nodular hyperplasia: findings at state-of-the-art MR imaging, US, CT, and pathologic analysis*. Radiographics, 2004. **24**(1): p. 3-17; discussion 18-9.
18. De Carlis, L., et al., *Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: diagnosis and criteria for treatment*. Liver Transpl Surg, 1997. **3**(2): p. 160-5.

19. Huppertz, A., 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): p. 468-78.
20. Assy, N., et al., *Characteristics of common solid liver lesions and recommendations for diagnostic workup*. World J Gastroenterol, 2009. **15**(26): p. 3217-27.
21. Soe, K.L., M. Soe, and C. Gluud, *Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids*. Liver, 1992. **12**(2): p. 73-9.
22. Heinemann, L.A., et al., *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): p. 194-200.
23. Rooks, J.B., et al., *Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use*. JAMA, 1979. **242**(7): p. 644-8.
24. Buell, J.F., et al., *Management of benign hepatic tumors*. Surg Clin North Am, 2010. **90**(4): p. 719-35.
25. Motohara, T., R.C. Semelka, and L. Nagase, *MR imaging of benign hepatic tumors*. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2002. **10**(1): p. 1-14.
26. Mortelet, K.J., et al., *Focal nodular hyperplasia of the liver: detection and characterization with plain and dynamic-enhanced MRI*. Abdom Imaging, 2002. **27**(6): p. 700-7.
27. Colli, A., et al., *Elective surgery for benign liver tumours*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(1): p. CD005164.
28. Shortell, C.K. and S.I. Schwartz, *Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia*. Surg Gynecol Obstet, 1991. **173**(5): p. 426-31.
29. Meissner, K., *Hemorrhage caused by ruptured liver cell adenoma following long-term oral contraceptives: a case report*. Hepatogastroenterology, 1998. **45**(19): p. 224-5.
30. Paulson, E.K., et al., *Hepatic adenoma: MR characteristics and correlation with pathologic findings*. AJR Am J Roentgenol, 1994. **163**(1): p. 113-6.
31. Chung, K.Y., et al., *Hepatocellular adenoma: MR imaging features with pathologic correlation*. AJR Am J Roentgenol, 1995. **165**(2): p. 303-8.
32. Grazioli, L., et al., *Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study*. Radiology, 2005. **236**(1): p. 166-77.