

SOBRECARGA FÉRRICA HEPÁTICA Y SU CUANTIFICACIÓN POR RM

Alejandro José COSTA, Romina Maricel RIQUELME,
Luciano MOLINA FERRER, Guillermo ZURITA,
Cristian CRETTON

CIMED
ALTA COMPLEJIDAD MEDICA

La Plata, Buenos Aires

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- **Describir la fisiopatogenia de la sobrecarga de hierro hepático; su técnica de medición por RM en base a nuestra experiencia en el servicio; analizar su utilidad así como su rol actual en el algoritmo diagnóstico y seguimiento de la hemocromatosis.**

FISIOPATOGENIA

El hierro en el organismo se encuentra distribuido en tres compartimentos:

- **FUNCIONAL: Hb**, mioglobina, cofactores enzimáticos
- **TRANSPORTE:** la **transferrina** transporta el hierro absorbido hasta los hepatocitos y precursores eritroides principalmente
- **ALMACENAMIENTO:** se almacena como **ferritina** en **hepatocitos** y en **células del sistema retículo-endotelial** (células de Kupffer, bazo y médula ósea)

La principal regulación fisiológica del metabolismo férrico se realiza a nivel de la **ABSORCIÓN** en el tubo digestivo, aumentándola o disminuyéndola según los depósitos presentes en el organismo. El ser humano **NO** posee un mecanismo eficaz de **ELIMINACIÓN** del exceso de hierro

La **hemocromatosis** se produce por una alteración en la regulación del metabolismo del hierro, generando una acumulación de este metal en el hígado y en otros órganos como en bazo, médula ósea y corazón

FISIOPATOGENIA

La **hemocromatosis** puede ser:

- **PRIMARIA: causa genética**, defecto en una proteína encargada de la absorción del hierro. La acumulación se observa principalmente en el hígado.
- **SECUNDARIA: acumulación de hierro por múltiples transfusiones o por patologías que afecten la hematopoyesis** y la hagan ineficaz (mielofibrosis; anemias hemolíticas como talasemia, esferocitosis), así como hepatopatías crónicas (hepatitis crónica, cirrosis, esteatosis). Se acumula en células del SRE por fagocitosis de eritrocitos senescentes (hígado, bazo y MO)

La sobrecarga de hierro hepático genera fibrosis tisular, deteriorando lenta y progresivamente la función del órgano, que evoluciona hacia su pérdida irreversible

DIAGNÓSTICO DE HEMOCROMATOSIS

LABORATORIO:

- FERRITINA: cuantificación del hierro depositado, poca especificidad
- ÍNDICE DE SATURACIÓN DE TRANSFERRINA: en pacientes con hemocromatosis es mayor al 45%; especificidad del 50%

ESTUDIO GENÉTICO: detecta las mutaciones del gen HFE en ADN extraído de leucocitos de sangre periférica. Gold standard para diagnóstico de hemocromatosis primaria (tiene herencia autosómica recesiva)

CUANTIFICACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE HIERRO HEPÁTICO:

- MÉTODO INVASIVO: BIOPSIA HEPÁTICA.
- MÉTODO NO INVASIVO: CUANTIFICACIÓN POR RM

CUANTIFICACIÓN DEL HIERRO HEPÁTICO POR RM

La RM nos permite conocer cuál es la concentración de hierro hepático, con una elevada sensibilidad y especificidad

Puede detectar indirectamente la sobrecarga férrica debido al **efecto paramagnético** de los depósitos de hierro sobre los núcleos de hidrógeno del parénquima hepático.

Ello se traduce en un **acortamiento del T2** que conlleva una **disminución de la señal** del mismo en la RM, proporcional a la importancia de la sobrecarga férrica

Se considera normal un valor por debajo de **36 micromol Fe/gramo de tejido**. Valores por encima de 71 micromol Fe/gramo de tejido es altamente sugestivo de hemocromatosis

Según los valores que obtenemos:

Sobrecarga leve: 40-99 $\mu\text{mol/g}$

Sobrecarga moderada: 100-300 $\mu\text{mol/g}$

Sobrecarga severa: > a 300 $\mu\text{mol/g}$

CUANTIFICACIÓN DEL HIERRO HEPÁTICO POR RM

VENTAJAS VS BIOPSIA HEPÁTICA

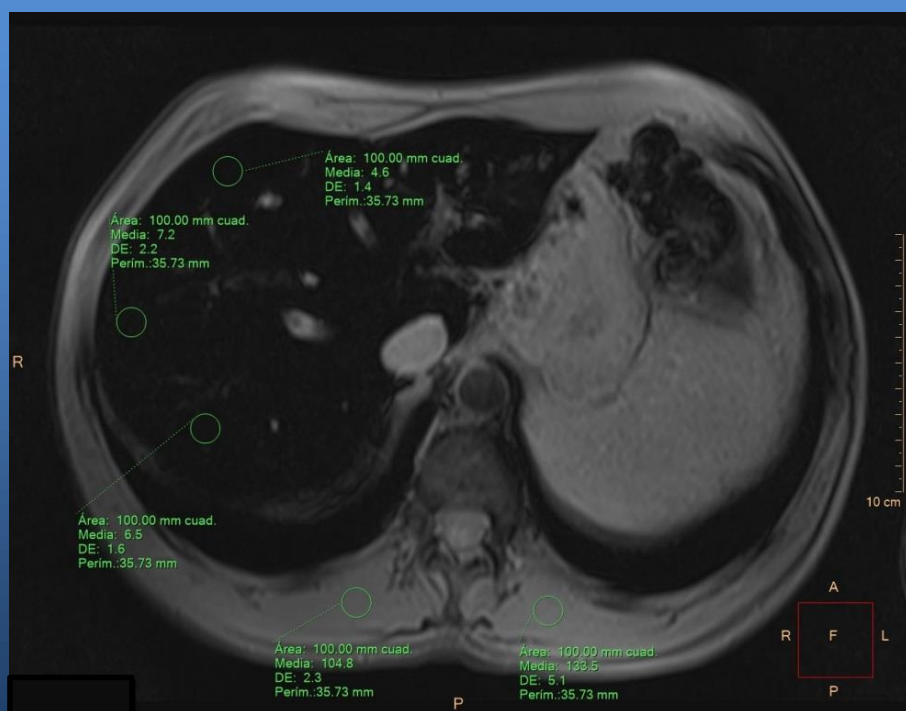
- La biopsia hepática es un método invasivo que presenta riesgo de complicaciones tales como hemorragia o infección, además de dolor en el sitio de punción de una duración e intensidad variables
- Mayor error de muestreo: La muestra que se obtiene a partir de una biopsia hepática es pequeña y puede resultar poco representativa del órgano

Adicionalmente, la cuantificación por RM permite detectar precozmente sobrecarga de hierro en **pacientes asintomáticos** con sospecha de hemocromatosis, sea por herencia o por presentar alteraciones hematopoyéticas, sin necesidad de recurrir al método invasivo.

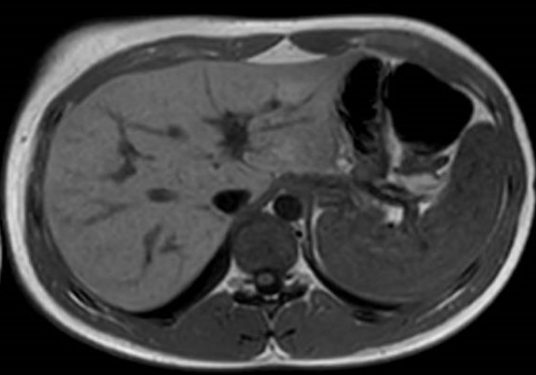
Permite diagnosticar patologías asociadas con la enfermedad de base y de otros órganos y estructuras abdominales.

Para realizar la medición en nuestro servicio utilizamos un cálculo de ratios de intensidad entre el hígado y un tejido que no se vea afectado por la sobrecarga férrica, como la musculatura paravertebral, utilizando 5 secuencias en ECO de gradiente: T1, DP, T2, T2⁺ y T2⁺⁺ (protocolo de Gandon et al, Universidad de Rennes).

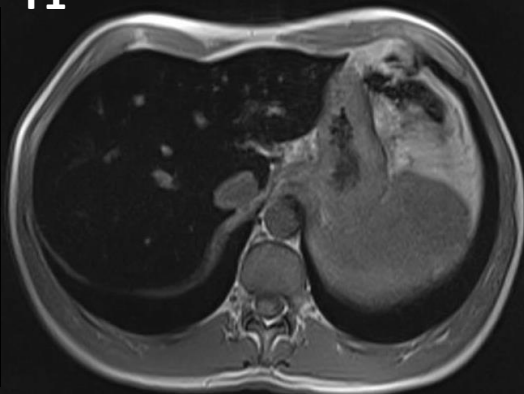
Se colocan tres ROI de aproximadamente 1 cm² en el lóbulo hepático derecho y dos en musculatura paravertebral. Los ROI se colocan en la misma imagen de cada una de las 5 secuencias, obteniendo 25 valores, los cuales son introducidos en un software que mediante un algoritmo nos ofrece un valor estimado de concentración.



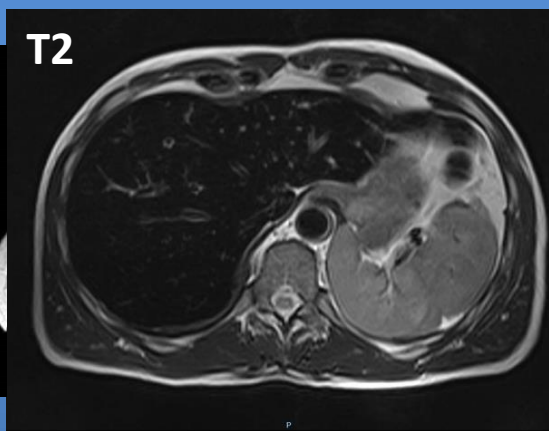
En pacientes con sobrecarga férrica hepática observamos una disminución de la intensidad de señal del hígado en **secuencias T1 y T2**. Esta caída de la señal es proporcional a la concentración tisular de hierro.



T1

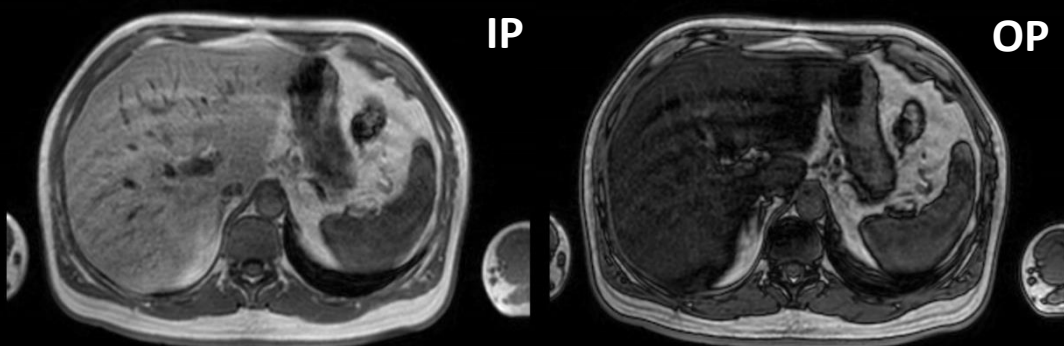


T2

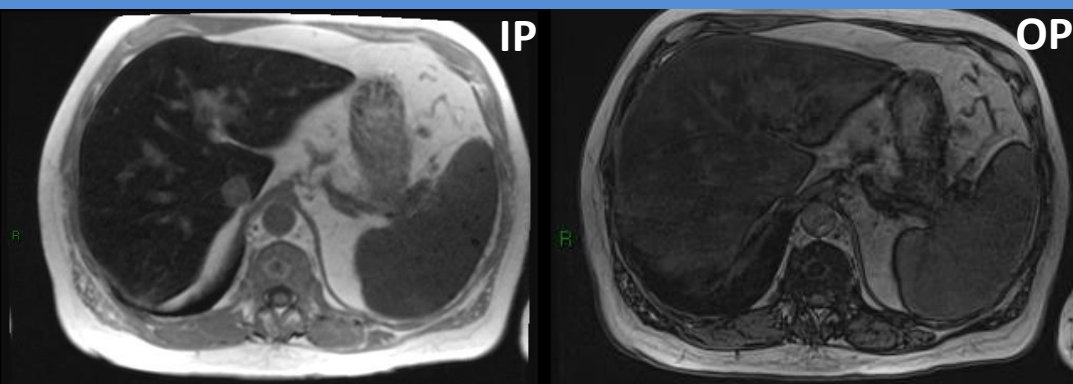


Las imágenes de la izquierda pertenecen a un paciente sin alteraciones hepáticas.
Las imágenes de la derecha corresponden a un paciente con una sobrecarga severa (666 micromoles/g), donde no se evidencia afectación de otros órganos como bazo o MO:
HEMOCROMATOSIS PRIMARIA

Las secuencias **In Phase/Out Phase** se convierten también en un indicador cualitativo de sobrecarga férrica.

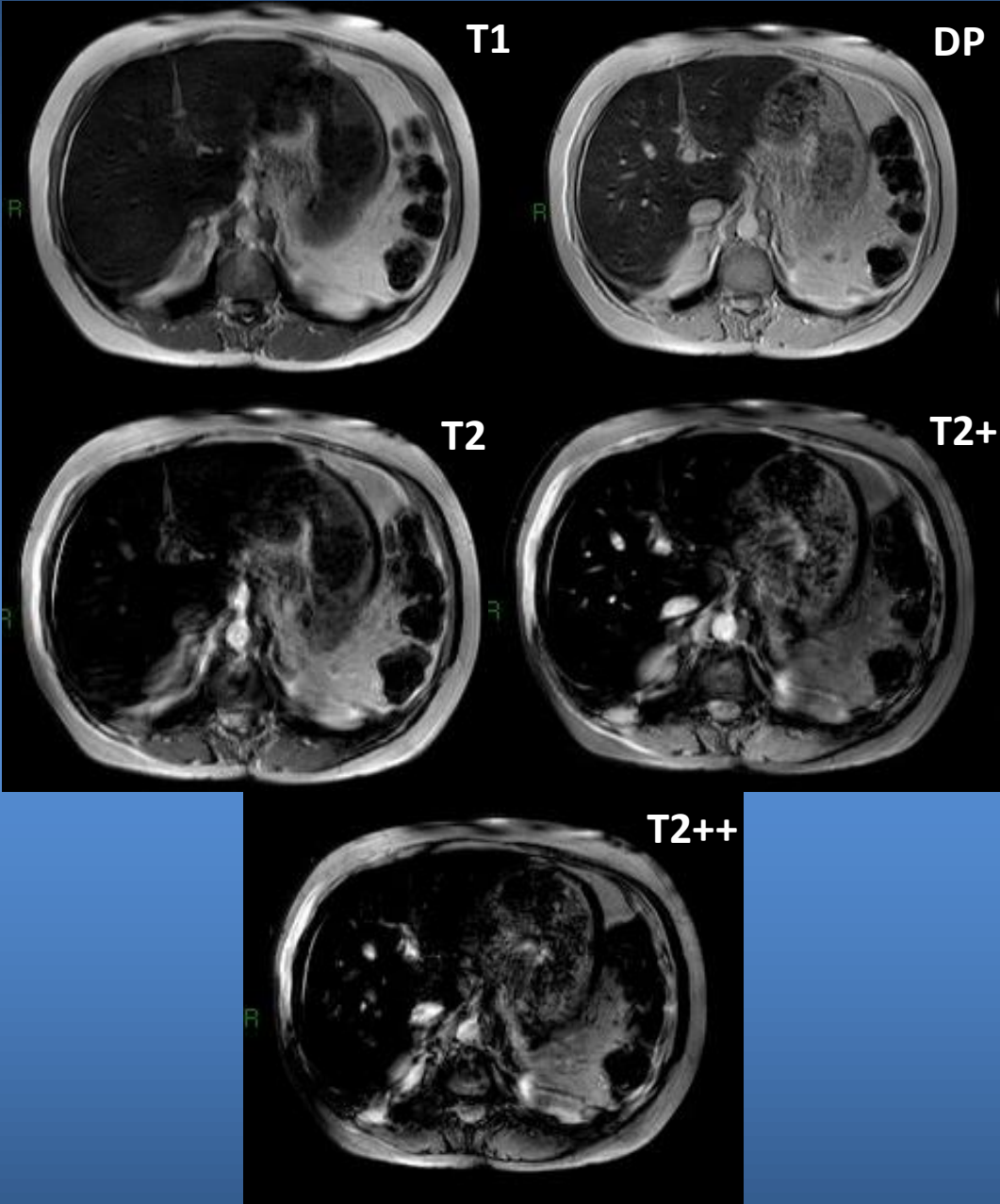


Paciente masculino con sobrecarga férrica leve (90 micromoles/g) que presenta menor intensidad de señal del parénquima hepático en la secuencia out Phase: comportamiento típico de la esteatosis hepática



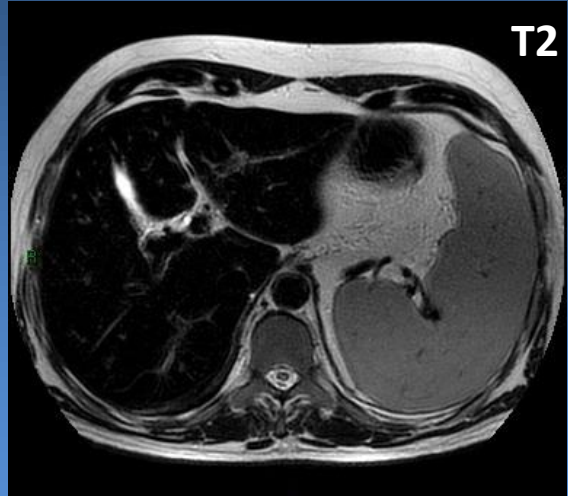
Paciente masculino de 61 años con antecedente de TMO, que presenta una marcada hipointensidad del parénquima hepático en secuencia In Phase. Evidenciando una sobrecarga férrica que se luego se cuantifico en 172 micromol/g

Sin embargo las secuencias más sensibles son las **secuencias en eco de gradiente**. Utilizamos **T1, DP, T2, T2+ y T2++** (ordenadas de menor a mayor tiempo de ECO)

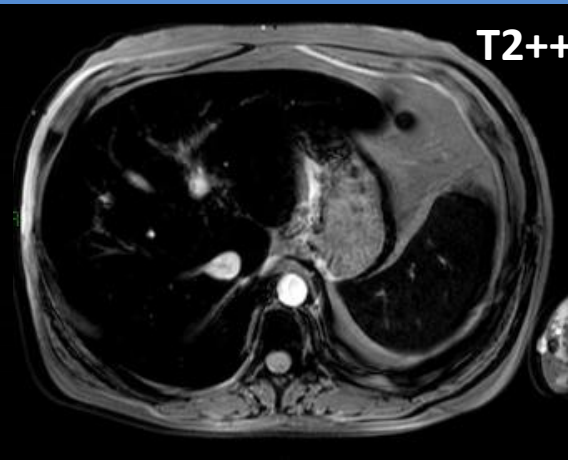


Paciente de sexo femenino de 55 años con dx de talasemia, esplenectomizada. Presentaba una sobrecarga férrica hepática de 260 micromoles/g (sobrecarga moderada)

En pacientes con HEMOCROMATOSIS SECUNDARIA, es frecuente hallar **hipointensidad de señal** de los órganos con sobrecarga férrica y **esplenomegalia**



Paciente masculino de 54 años que presenta una concentración de hierro hepática de 290 micromoles/g como consecuencia de una mielofibrosis



Paciente masculino de 40 años, portador de talasemia, que presenta hipointensidad de señal en hígado, bazo y MO, más evidentes en secuencia GRE T2++ (Patrón retículo-endotelial). Además observamos esplenomegalia.

Sobrecarga férrica severa (390 micromoles/g)

ACTUALIZACIÓN

En los últimos meses en nuestro servicio se modificó el método de medición ante la actualización del software proporcionado por la Universidad de Rennes.

Obtenemos una única secuencia eco de gradiente con 8-12 ecos, reemplazando a las 5 secuencias GRE y a las secuencias In Phase/Out Phase. Esta secuencia única se obtiene utilizando la bobina Qbody.

La secuencia se carga en formato DICOM en el programa y se colocan 2 ROI adicionales: uno esplénico y otro externo (noise).

MRQuantIF Internet: ON (updating and export) Version: 2017.03.14 off-line time limited version.

DICOM browser Viewer Results Text Configuration About

ima: 1 / 11
Loc = 2841.4 mm
ME body 7cpes 11 echoes

Sex-Age: M-48 Y

Study information
Date:
Field: 3 Testa
System: Ingenua (Philips Medical Systems)

Measurements
 Liver 1
 Liver 2
 Liver 3
 Muscle 1
 Muscle 2
 Spleen
 Pancreas
 Heart
 Fat
 Noise

ROI analysis
ROI 9: Noise
mean = 13.9
std dev = 5.56
x = 361 pixels
y = 90 pixels
diameter = 25.7 mm

TR = 120 msec
TE = 1.2 msec (phases = 0.51)
FA = 20°
Cells = Body
Matrix = 136 0 0 135

zoom = 159 %
WL = 291 WW = 505

Rich text copied to clipboard, you can paste it onto an opened document.

Finalmente, luego de la carga de datos, el software elabora un informe con la concentración de hierro hepático y esplénico y el nivel de esteatosis hepática.

The screenshot shows the MRQuantIF software interface. At the top, it displays the software name 'MRQuantIF', the status 'Internet: ON (updating and export)', and the version 'Version: 2017.03.14 off-line time limited version.'. Below this is a menu bar with options: DICOM browser, Viewer, Results, Text, Configuration, and About. The main window is divided into two panes. The left pane contains settings for 'Options (3T)', including 'LIC unit: µmol/g', 'T2: optimal', 'LIC T2: Gandon', 'LIC SIR: Gandon', and 'Select: T2* then SIR'. It also has a 'Language' dropdown set to 'English' and a 'Copy mode' dropdown set to 'Results and conclusion', with a 'Copy (ctrl-C)' button. The right pane displays the report content, which is structured as follows:

INDICATION

PROTOCOL
MR study performed on a 3 Tesla Ingenia (Philips Medical Systems).

RESULTS

Hepatic iron load:
Liver signal intensity stays normal including on the longest TEs. The assessment of liver iron concentration using the SIR method and the algorithm propose by Gandon gives a value of **26 µmol/g dry liver weight** (N<36 µmol/g).

Splenic iron load:
Decrease of splenic signal intensity mainly observed on the longest TEs. By analogy to the liver, splenic iron concentration assessment using the SIR method and the Gandon algorithm gives a theoretical iron concentration of **80 µmol/g**. However this value is purely indicative because there is no correlation validation published in the literature.

Hepatic fat load:
with the 3 points DIXON method Liver fat fraction (complex method) is estimated to **17%**. Steatosis grade, corresponding to the percentage of hepatocytes containing lipid vacuols, is between 34 and 51% (2 to 3 times the fat fraction value).

CONCLUSION
No liver iron overload. Splenic iron overload. Strong steatosis.

At the bottom of the interface, a green status bar reads: 'Rich text copied to clipboard, you can paste it onto an opened document.'

CONCLUSIÓN

La concentración de hierro hepático puede medirse con RM de manera no invasiva y precisa, evitando biopsias innecesarias para el diagnóstico temprano y seguimiento de la hemocromatosis.

BIBLIOGRAFÍA

- **Valoración no invasiva de la sobrecarga hepática de hierro en pacientes con hemocromatosis.** J.C. Spina, M.A. Alvarez del Rivero. 10.7811/rarv78n1a05.
- **Diagnóstico y cuantificación de la sobrecarga férrica en el hígado mediante resonancia magnética.** J.M. Alústiza Echeverría, A. Castiella Eguzkiza. *Radiología*. 2008;50(1):29-36.
- **Liver Iron Quantification with MR Imaging: A Primer for Radiologists.** Roxanne Labranche, Guillaume Gilbert. doi.org/10.1148/rg.2018170079.
- **HEMOCROMATOSIS : Hallazgos Típicos y Atípicos en Resonancia Magnética de Hígado.** J. A. Alvarado Rosas, M. Muñoz Beltrán. 10.1594/seram2012/S-1078.
- **Medición del T2* hepático y cardíaco en la hemocromatosis Secundaria.** M.C. Barrera Portillo, M. Uranga Uranga. doi:10.1016/j.rx.2011.08.002.