

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO
CURSO DE BIOMEDICINA

PALOMA LUZZI DE SOUZA

**A IMPORTÂNCIA DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NO DIAGNÓSTICO DE
CARCINOMA HEPATOCELULAR**

São Paulo

2013

PALOMA LUZZI DE SOUZA
A IMPORTÂNCIA DA RESSÔNANCIA MAGNÉTICA NO DIAGNÓSTICO DE
CARCINOMA HEPATOCELULAR

Trabalho de conclusão de curso
Apresentado a Universidade de
Santo Amaro para obtenção do
Título bacharel de Biomedicina
Sob orientação da Professora
Karina Ferrassa Damas.

São Paulo

2013

PALOMA LUZZI DE SOUZA

A IMPORTÂNCIA DA RESSOÂNCIA MAGNÉTICA NO DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

Trabalho de conclusão de curso apresentado para obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina do curso de Biomedicina da Universidade de Santo Amaro.

Data de apresentação __/__/__

BANCA EXAMINADORA

Karina Ferrasa Damas (Orientadora)

Biomédica

Universidade de Santo Amaro

José Tadeu Zanchetta Junior

Biomédico

A.C Camargo Câncer Center

Marco Antônio Zonta

Doutor

Universidade de Santo Amaro

DEDICATÓRIA

Á Deus, familia e amigos por todo apoio emocional que me proporcionaram durante todas as fases da minha vida.

AGRADECIMENTOS

A minha mãe, principal responsável pela minha educação e a quem eu devo tudo que sou hoje. Minha força, meu alicerce.

A todos os colegas do A.C Camargo Câncer Center, pelo aprendizado, convivência e apoio.

A minha professora e orientadora Karina, pelo aprendizado, dedicação, paciência no desenvolvimento do trabalho e nas aulas por ela ministrada, pelo carinho e incentivo.

EPIGRAFE

“Agir, eis a inteligência verdadeira. Serei o que quiser. Mas tenho que querer o que for. O êxito está em ter êxito, e não em ter condições de êxito. Condições de palácio tem qualquer terra larga,mas onde estará o palácio se não o fizerem ali?.”

Fernando Pessoa

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| FIGURA 1 - O próton de hidrogênio e a formação do campo magnético próprio ao seu redor com um momento magnético (μ) associado (MAZZOLLA, 2009).----- | 7 |
| FIGURA 2 - Esquema representativo das formas de preenchimento do espaço K. A diferença entre a forma cartesiana (a) e a cêntrica (c) é que, ao invés de iniciar o preenchimento por um dos extremos do espaço K, o método cêntrico inicia pela parte central. (MAZZOLA,2009) ----- | 9 |
| FIGURA 3 - Retorno da magnetização longitudinal (MAZZOLLA, 2009). ----- | 10 |
| FIGURA 4 - Decaimento da magnetização transversal (MAZZOLLA, 2009) ---- | 11 |
| FIGURA 5 - Imagem A – Axial crânio ponderada em T1; Imagem B – Axial crânio ponderada em T2 (Revista Radiologia Brasileira,2010) ----- | 12 |
| FIGURA 6 - Sequência de pulso spin eco. Pulso de 90° e aplicação no tempo (TE/2) do pulso de RF de 180 (MAZZOLA,2009) ----- | 13 |
| FIGURA 7 – Sequência Fast Spin Eco (WESTBROOK,2013) ----- | 13 |
| FIGURA 8 - Corte axial, sequência Gradiente Eco (UNICAMP,2010) ----- | 14 |
| FIGURA 9 - Inversion Recovery (Westbrook , 2009)----- | 15 |
| FIGURA 10 - Imagem A – coronal ponderado em T1 sem saturação de gordura (STIR); Imagem B- coronal T1 com saturação de gordura. (Revista Brasileira de Radiologia, 2010) ----- | 15 |
| FIGURA 11 – A) Gerador compatível com RM ; B) Eletrodo compatível com RM (PARREIRA DR .Hospital NossaSenhora de Fátima,5/08/2013) ----- | 17 |
| FIGURA 12 -Posicionamento do paciente- RM de abdômen superior (MARTINS. L, 2012)----- | 20 |
| FIGURA 13 -Coronal T2 FIESTA, Homem,64 anos. Controle de hepatocarcinoma avançado (Acerco A. C. CAMARGO CANCER CENTER 22/10/2013)----- | 22 |
| FIGURA 14 - Axial t2 - Hepatocarcinoma avançado. (A.C. CAMARGO CANCER CENTER----- | 23 |
| FIGURA 15 - Axial LAVA DINÂMICO (3 fases) – Hepatocarcinoma avançado (A.C. CAMARGO CANCER CENTER)----- | 23 |
| FIGURA 16 - Morfologia Hepática (segmentos anatomocirúrgicos do fígado). (Dra. Claudia P.M.S. Oliveira - FMUSP – Revista de Hepatologia, 2000) ----- | 24 |
| FIGURA 17 – Histologia do fígado (Dr.Stéfano Gonçalves Jorge – Hepatologia Médica – Hepcentro ,2003) ----- | 28 |
| FIGURA 18 – Imagem de hepatocarcinoma de fígados cirróticos (Herrador J.V et al 2011) ----- | 29 |

| | |
|---|----|
| FIGURA 19- A- Carcinoma Hepatocelular; B- Tecido Hepático normal.(MORADPOUR D et al 2005) ----- | 30 |
| FIGURA 20 – Hepatocarcinoma Fibrolamelar – A)Imagem de RM ponderada em T2: Lesão com baixa intensidade de sinal.ligeiramente hiperintensa no parênquima hepático, com múltiplos septos fibrosos hipointensos dispostos radialmente. B) RM com gadolínio: Intenso realce na periferia do tumor com ausência de captação na cicatriz central. (VICENTE R et al 2001) ----- | 38 |
| FIGURA 21 - Hepatocarcinoma hiperintenso nas imagens ponderadas em T1(A),e com intenso realce precoce(setas)na fase arterial(B). (D'IPPOLITO G et al 2006) -- | 40 |
| FIGURA 22- Hepatocarcinoma gigante ocupando todo lobo hepático direito e com extensa área de necrose central. (D'IPPOLITO G et al 2006) ----- | 40 |
| FIGURA 23 – Paciente cirrótico, com lesão expansiva em lóbulo hepático direito diagnosticado em 2003 (A, B). Não foi submetido a nenhum tratamento e teve regressão quase completa em exames de controle observados em 2005 (C). (SZEJNFELD D,2006) ----- | 41 |
| FIGURA 24 – TC de Hepatocarcinoma cístico(seta) confirmado por ressecção cirúrgica. (NAGANO K, Fukuda Y, Nakano I, et al.2000) ----- | 42 |
| FIGURA 25- TC de Hepatocarcinoma hipovascular na fase arterial (A) e melhor identificado na fase de equilíbrio (B). (HWANG GJ et al 1997) ----- | 42 |
| FIGURA 26- TC de Hemoperitônio(setas) caracterizado por hiperdensidade peri – hepática. (AKRIVIADIS EA ,1997) ----- | 43 |
| FIGURA 27 – TC de Hepatocarcinoma de calcificações finas. (BEZERRA A, D'Ippolito G et al 2003) ----- | 44 |
| FIGURA 28 - RM de hepatocarcinoma com gordura intracelular (setas) caracterizada por queda de sinal em imagens ponderadas em T1,com técnica de oposição de fase. (ROSAS. G,2003) ----- | 44 |
| FIGURA 29 – TC de fígado cirrótico com lesão exofítica, sólida e hipervascular (setas), com neovascularização central, compatível com Hepatocarcinoma. ((D'IPPOLITO et al 2006) ----- | 45 |
| FIGURA 30 – TC de hepatocarcinoma infiltrativo invadindo a pequena curvatura gástrica(seta). ((D'IPPOLITO et al 2006) ----- | 45 |
| FIGURA 31- Biópsia hepática percutânea (Dr. Stéfano Gonçalves Jorge – Hepatologia Médica – Hepcentro ,2003) ----- | 47 |

LISTA DE ABREVIATURAS

RM – Ressonância Magnética

CHC – Carcinoma Hepatocelular

NK - Natural Killer

VHB/HVB– Vírus da Hepatite B

VHC/HVC – Vírus da Hepatite C

AFB1 – Aflatoxina B1

AFP- Alfetoproteína

TC –Tomografia Computadorizada

TGF – Fator de crescimento tumoral

TGO – Transaminase Glutâmica Oxalacética

TGP - Transaminase Glutâmica Pirúvica

RESUMO

A utilização da RM (Ressonância Magnética) no diagnóstico do hepatocarcinoma auxilia de diversas maneiras no prognóstico e no tratamento. O aprimoramento de sequências sensíveis permite o estudo de diferenciação, extensão e composição histológica dos tumores. O contraste paramagnético intravenoso gadolínio é um diferencial nesta metodologia que embora não seja de fácil acesso não deixa a desejar no que desrespeita a investigação e interpretação dessa e diversas patologias.

Palavras-chave: Hepatocarcinoma, Ressonância Magnética, Diagnóstico

ABSTRACT

The use of MRI (Magnetic Mri) in the diagnosis of hepatocellular carcinoma has aided in various ways on the prognosis and treatment. The improvement of sensitive sequences has allowed the study of differentiation, histological composition and extension of tumors. The Intravenous gadolinium ParaMagnetic contrast is a differentiator in this methodology that although not easily accessible not has left something to be desired in that disrespects the investigation and interpretation of this and various pathologies

Keywords: hepatocellular carcinoma, MRI ,Diagnosis

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 2.0 OBJETIVO | 3 |
| 2.1 Objetivo Geral | 3 |
| 2.2 Objetivo Específico | 3 |
| 3. METODOLOGIA | 4 |
| 4. DESENVOLVIMENTO | 5 |
| 4.1 Ressonância Magnética | 5 |
| 4.1.1 Hidrogênio | 6 |
| 4.1.2 Momento Magnético | 6 |
| 4.1.3 Movimento de Precessão | 7 |
| 4.1.4 Equação de Larmor | 8 |
| 4.1.5 Espaço K | 9 |
| 4.1.6 Relaxação Longitudinal (T1) | 9 |
| 4.1.7 Relaxação Transversal (T2) | 10 |
| 4.1.8 Sequências de Pulso | 12 |
| 4.1.8.1 Sequência Spin-Eco | 12 |
| 4.1.8.2 Sequência Fast Spin-Eco | 13 |
| 4.1.8.3 Sequência Single Shot Fast Spin-Eco | 14 |
| 4.1.8.4 Sequência Gradiente Eco | 14 |
| 4.1.8.5 Tempo de Inversão (Inversion Recovery) | 15 |
| 4.2 Contra indicação na realização de RM | 16 |
| 4.3 Meio de contraste – Gadolínio | 18 |
| 4.4 Metodologia sugerida de exame | 20 |
| 4.4.1 Posicionamento do paciente | 20 |
| 4.4.2 Protocolo sugerido (A.C CAMARGO CANCER CENTER) | 21 |
| 4.5 Aspectos Morfológicos e Fisiológicos do fígado | 24 |

| | |
|--|-----------|
| 4.6 Histologia do Fígado | 26 |
| 4.7 Hepatocarcinoma | 28 |
| 4.8 Epidemiologia | 30 |
| 4.9 Fatores de Risco | 31 |
| 4.9.1 Infecções por Hepatite B(HVB) | 32 |
| 4.9.2 Infecções por Hepatite C (HVC) | 33 |
| 4.9.3 Cirrose | 33 |
| 4.9.4 Aflatoxinas | 34 |
| 4.9.5 Sobrecarga de Ferro | 35 |
| 4.9.6 Medicações | 35 |
| 4.9.7 Microcistinas | 36 |
| 4.9.8 Esquistossomose | 36 |
| 4.10 Carcinogênese | 37 |
| 4.11 Hepatocarcinoma Fibrolamelar | 38 |
| 4.12 Alterações Típicas do Hepatocarcinoma | 39 |
| 4.13 Alterações Incomuns | 40 |
| 4.13 .1 Hepatocarcinoma gigante | 37 |
| 4.13.2 Hepatocarcinoma com regressão espontânea | 41 |
| 4.13.3 Hepatocarcinoma Cístico | 42 |
| 4.13.4 Hepatocarcinoma Hipovasacular | 42 |
| 4.13.5 Hepatocarcinoma com Sangramento | 43 |
| 4.13.6 Hepatocarcinoma com Calcificação | 43 |
| 4.13.7 Hepatocarcinoma com Gordura | 44 |
| 4.13.8 Hepatocarcinoma Exofítico | 45 |
| 4.13.9 Disseminação inusitada | 45 |
| 4.14 Biópsia Percutânea | 46 |
| 4.15 Marcadores Sorológicos | 48 |
| 4.16 Manifestações Clínicas | 49 |

| | |
|-----------------------|-----------|
| 5. Discussão | 51 |
| 6. Conclusão | 52 |
| 7. Referências | 53 |

1. INTRODUÇÃO

O hepatocarcinoma é o tumor primário maligno mais comum no fígado, e está frequentemente associado a cirrose hepática, condição representada por cerca de 10% dos indivíduos portadores. Os outros 90% com tumor, são portadores de algum tipo de hepatopatia crônica. (D'IPPOLITO,G 2006)

O aumento da infecção pelo vírus da hepatite fez com que o número de casos de carcinoma hepatocelular se elevasse gradativamente durante os anos. Os programas de rastreamento, onde inclui-se exames básicos como a dosagem de alfa-feto-proteína, e complementares como os de imagem, auxiliam pacientes com infecção viral crônica por hepatite e hepatite não viral no diagnóstico precoce, afim não só de mensurar um melhor prognóstico como administrar o tratamento de forma a contribuir para expectativa de vida do paciente. (D'IPPOLITO,G 2006)

O hepatocarcinoma é uma neoplasia com grande capacidade de disseminação, as metástases. Trata-se de um tumor que abrange uma víscera de importância funcional diversificada no corpo, como a produção fundamental dos fatores de coagulação. Ele é constituído além de outras estruturas, por hepatócitos, os quais são os principais atingidos em processos infecciosos e inflamatórios. Apesar do seu processo não ser tão bem conhecido, sabe-se que não só as hepatites contribuem para sua causa, como também a exposição a aflatoxina, uso abusivo de medicações, álcool e outros que vão levar como caminho comum a lesão ou as lesões que podem vir acarretar a formação de um nódulo de regeneração que evolui com o aparecimento de displasia até células cancerosas propriamente ditas que gradativamente vão dobrar o volume entre 4 a 6 meses em média em um período que varia de 27 a 605 dias. (JORGE, SG 2003)

O hepatocarcinoma Fibrolamelar era conhecido como um subtipo do hepatocarcinoma clássico, porém tem sua apresentação, etiologia e público alvo diferenciado, o que o tornou uma patologia distinta do hepatocarcinoma

conhecido. Diferentemente do hepatocarcinoma clássico não está associado aos fatores de risco conhecidos, sendo sua etiologia desconhecida. Além disso, os casos atingem indivíduos que se encontram na adolescência e na transição jovem-adulto. O hepatocarcinoma fibrolamelar tem uma média de sobrevivência de 12-14 meses se comparado com o hepatocarcinoma clássico com uma variação de 8-9 meses. (BERGER C et al 2012)

A dosagem de alfafetoproteína é um panorama bastante utilizado na investigação de hepatocarcinoma juntamente com outras metodologias complementares para o diagnóstico e acompanhamento evolutivo da doença. Embora seja uma proteína diretamente relacionada com a formação de tumor, normalmente não está elevada na grande maioria dos pacientes com CHC. (SOREIDE O. et al 1986). A biópsia percutânea também é uma auxiliar no diagnóstico da doença, onde permite a avaliação e diferenciação de tipo histológico do tumor, mas é utilizada com bastante discernimento já que a exposição a esse tipo de procedimento se limite a uma avaliação por recursos de imagem inconclusivo. (BIALECKI ES, et al 2006)

A utilização da ressonância magnética (RM) no acompanhamento desta neoplasia é uma excelente ferramenta para o rastreamento de lesões nos seus variados estágios, bem como seu estadiamento em benigno e maligno. É uma metodologia não invasiva, que se beneficia pela radiação não ionizante para aquisição de imagens com alta qualidade através do átomo de hidrogênio. Por possuir uma capacidade multiplanar consegue maior definição das estruturas anatômicas e distinguir tecidos moles doentes com grande facilidade. (D'IPPOLITO G 2006)

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Este trabalho tem por objetivo geral, através de levantamento bibliográfico, analisar a importância das técnicas de Ressonância Magnética no diagnóstico e tratamento do Carcinoma Hepatocelular.

2.2 Objetivos Específicos

Avaliar as características de apresentação da doença, demonstrar de forma teórica a metodologia de diagnóstico do hepatocarcinoma, acurando os protocolos utilizados na Ressonância Magnética e apontar as diferenciações do tumor através da técnica.

3. METODOLOGIA

A revisão bibliográfica foi realizada através de levantamento sistemático de literaturas científicas em variados bancos de dados como SCIELO, RADIOGRAPHIC, Livros específicos de Ressonância Magnética e no acervo disponível do A C Camargo Cancer center.

Foram utilizados os unitermos: Ressonância Magnética, Hepatocarcinoma e Hepatocarcinoma Fibrolamelar.

A seleção de artigos da literatura foi realizada através do resumo disponível online considerando a veracidade, coerência e relevância do assunto do trabalho.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 Ressonância Magnética

A ressonância magnética (RM) é um fenômeno físico de troca de energia entre ondas eletromagnéticas e corpos em movimento. Quando a frequência das ondas eletromagnéticas é igual à dos corpos há liberação de sinal (imagem). (NOBREGA, 2007)

O uso da ressonância hoje no diagnóstico das mais variadas patologias é indiscutível. Ela possui uma alta capacidade de diferenciação de tecidos e avalia em amplo espectro a anatomia humana, possibilitando a investigação das estruturas nos seus aspectos funcionais, e na sua condição patológica.

O fenômeno da ressonância se dá quando ocorre a troca de energia entre núcleos de átomos de hidrogênio com ondas eletromagnéticas provenientes de campos magnéticos oscilatórios. Toda vez que a frequência oscilatória de um campo magnético coincidir com a frequência de rotação dos núcleos de hidrogênio haverá uma troca de energia. Para tanto esses núcleos devem estar de forma alinhada. Esse alinhamento é dado por um campo magnético externo, sendo que quanto maior a potência deste campo externo maior será a quantidade de hidrogênio que se alinharão com ele. Neste caso uma parte dos hidrogênios absorverá a energia das ondas eletromagnéticas externas e mudará de orientação em relação ao campo magnético. Estes assumem um estado energizado e posteriormente irão liberar esta energia na forma de sinal de ressonância nuclear magnética. (NOBREGA, 2007)

4.1.1 Hidrogênio

O hidrogênio é um átomo amplamente distribuído nos tecidos biológicos, cerca de 10% do peso corporal se deve ao hidrogênio (as características de RMN se diferem bastante entre o hidrogênio presente no tecido normal e no tecido patológico) e com grande capacidade de responder a estímulos de campos magnéticos, semelhando-se a um ímã (magneto). Quanticamente é constituído por uma carga positiva em seu núcleo (próton) e uma carga negativa (elétron) em sua eletrosfera e apresenta movimento de rotação em torno de seu próprio eixo que é conhecido como *spin*. (NOBREGA,2007)

4.1.2 Momento Magnético

Momento magnético é representado pelos momentos magnéticos do núcleo de hidrogênio que se alinham com o campo magnético e não o núcleo propriamente dito. Eles são capazes de se alinhar somente um de dois sentidos: paralelo ou antiparalelo, sendo que o núcleo de hidrogênio não muda sentido, apenas gira em seu próprio eixo.(WESTBROOK et al ,2013) Visualizando na prática, quando o paciente é posicionado no interior do magneto e fica sob ação de um campo magnético de, por exemplo, 1,5 T, os prótons de hidrogênio irão se orientar de acordo com a direção do campo aplicado, como se fossem pequenas bússolas, porém, ao contrário das bússolas, que apontariam seu norte marcado na agulha para o sul magnético, os prótons de hidrogênio apontam tanto paralelamente quanto antiparalelamente ao campo. As duas orientações representam dois níveis de energia que o próton pode ocupar: o nível de baixa energia (alinhamento paralelo) e o nível de maior energia (alinhamento antiparalelo). (MAZZOLA AA, 2009)

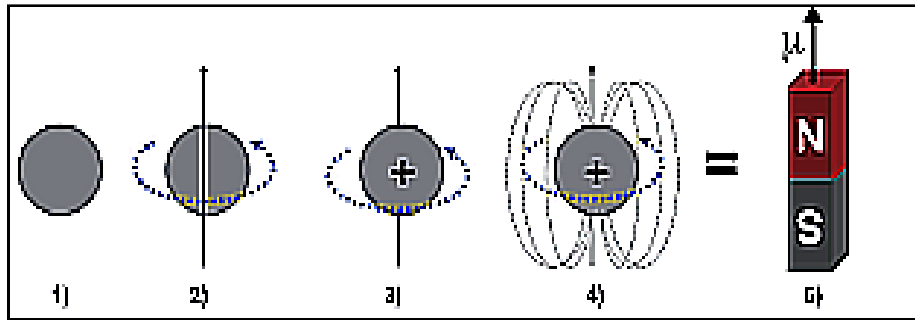


FIGURA 1 -O próton de hidrogênio e a formação do campo magnético próprio ao seu redor com um momento magnético (μ) associado (MAZZOLLA, AA 2009).

4.1.3 Movimento de precessão

O movimento de precessão pode ser entendido como um peão, no momento quem que começa a perder sua força. Logo ele representa uma distorção do spin nuclear sob ação de um campo magnético externo. A velocidade oscilatória é conhecida como frequência precessional e é medida em megahertz(MHz). (NOBREGA,2007) (WESTBROOK et al, 2013)

4.1.4 Equação de Larmor

Sob ação de um campo magnético, os prótons de hidrogênio terão seu movimento de precessão a uma determinada frequência, esta que é estabelecida pela equação de Larmor:

$$\omega_0 = B_0 \times \lambda$$

Onde:

ω = Frequência precessional

B_0 = Potencia do campo magnético *

λ = Razão giromagnética

*O unidade de medida do campo magnético é o Tesla (T) que equivale a 10.000 Gauss e é conhecida por designar a intensidade de um campo magnético. (MAZZOLA AA, 2009)

Para o hidrogênio, a razão giromagnética é de 42,58 MHz/T. Portanto, se considerarmos uma campo de 1,5 T, a frequência de precessão será de 63,87 MHz. (MAZZOLA AA, 2009)

4.1.5 Espaço K

O espaço K não é um local físico na técnica de RM, e sim um conceito abstrato que auxilia no entendimento de sequências de pulso e metodologias de aquisição. Pode-se imaginar que o espaço K seja como uma matriz. Cada

linha desta matriz será preenchida com um eco. Cada ponto nesta matriz corresponde a uma intensidade de sinal (tom de cinza) e a uma posição no tempo, e representa a amplitude do sinal recebido pela bobina naquele dado instante. (WESTBROOK et al,2013)

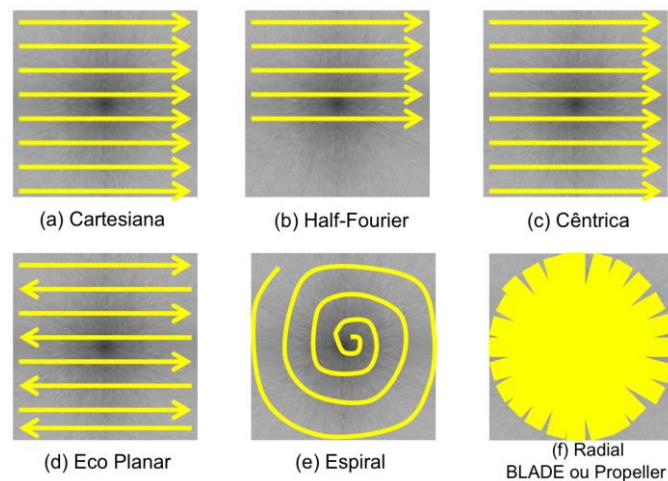


FIGURA 2 - Esquema representativo das formas de preenchimento do espaço K. A diferença entre a forma cartesiana (a) e a cêntrica (c) é que, ao invés de iniciar o preenchimento por um dos extremos do espaço K, o método cêntrico inicia pela parte central. (MAZZOLA AA,2009)

4.1.6 Relaxação Longitudinal (T1)

É o tempo necessário para a recuperação de aproximadamente 63% de magnetização longitudinal dos prótons.

Moléculas pequenas se reorientam mais rapidamente em relação as maiores. Lipídios (moléculas médias) relaxa mais rapidamente do que àquelas ligadas a proteínas. Esta característica dos tecidos biológicos possibilita o estudo de RM por contraste influenciado pela relaxação longitudinal produzindo imagens ponderadas em T1. (NOBREGA,2007)

A evidência das imagens em T1 é que os líquidos se apresentam hipointensos (escuros). Tecidos como músculo, parênquimas em geral, vísceras se apresentam com bastante sinal (hipersinal) e portanto, claros.

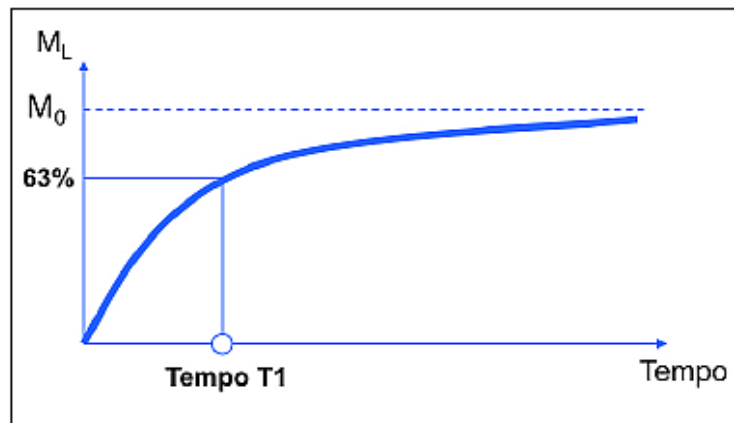


FIGURA 3 - Retorno da magnetização longitudinal (MAZZOLLA AA, 2009).

4.1.7 Relaxação Transversal (T2)

Neste caso, as moléculas de hidrogênio que apresentam a mesma frequência e mesma fase das ondas de radiofrequência emitidas vão absorver energia das mesmas. Essa “população” de hidrogênio desloca-se para o lado de alta energia. Assim sendo, a magnetização surge no plano transversal. Neste caso o sinal é emitido quando o vetor de magnetização decaia 37% do valor original. Nessas condições, os hidrogênios que apresentam mesma fase e o valor de magnetização é máximo, porém, o contraste entre os tecidos é mínimo. (NOBREGA, 2007)

A ponderação T2 de imagem é influenciada pelas características de relaxação transversal dos hidrogênios ligados aos tecidos biológicos. Após algum tempo os átomos que foram excitados alteram sua fase pela interação

com átomos vizinhos e falta de homogeneidade do campo, resultando em uma redução da amplitude do vetor de magnetização transversal. A principal evidência das imagens em T2 é que os líquidos se apresentam hiperintensos (claros). Logo, tecidos como músculo, vísceras, parênquimas em geral se apresentam com pouco sinal (hipointenso) e portanto, escuros. (NOBREGA,2007)

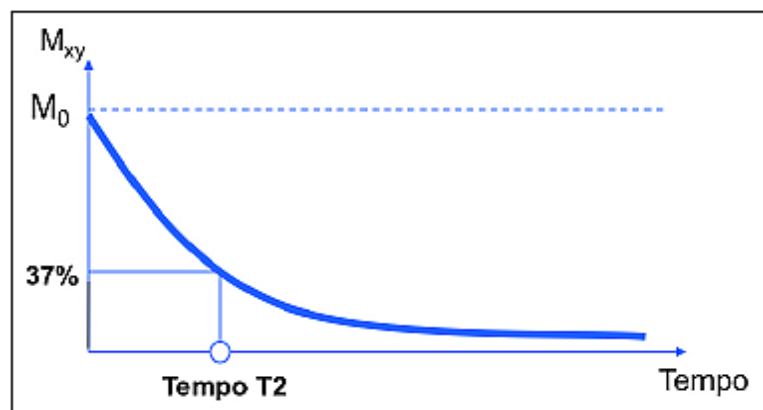


FIGURA 4 - Decaimento da magnetização transversal (MAZZOLLA, 2009)

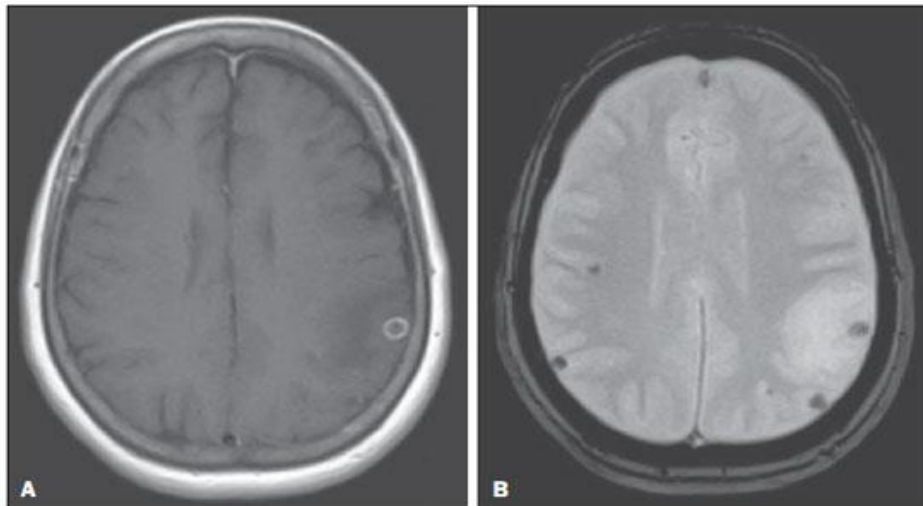


FIGURA 5- Imagem A – Axial crânio ponderada em T1; Imagem B – Axial crânio ponderada em T2 (*Revista Radiologia Brasileira,2010*)

4.1.8 SEQUÊNCIAS DE PULSO

A aplicação de pulsos de radiofrequência de diferentes ângulos possibilita a obtenção de sinais de RM que influenciam no contraste da imagem. (NOBREGA,2007)

4.1.8.1 Sequência Spin-Eco

Essa sequência se inicia com um pulso de 90°(pulso seletivo) seguido de um pulso de 180° (pulso de refasamento). Após este último pulso, ocorre uma recuperação do sinal de RM em resultado da recuperação das fases das moléculas de hidrogênio deslocadas para o lado de maior energia. (NOBREGA,2007)

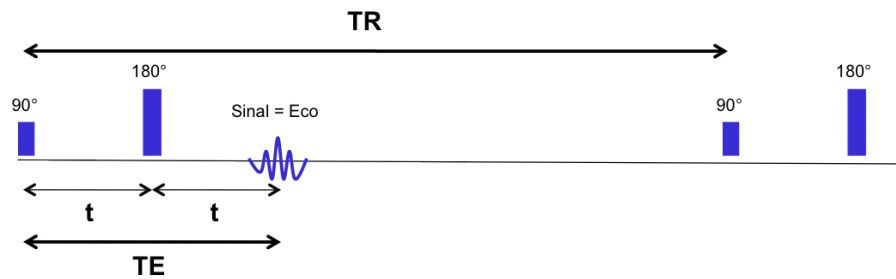
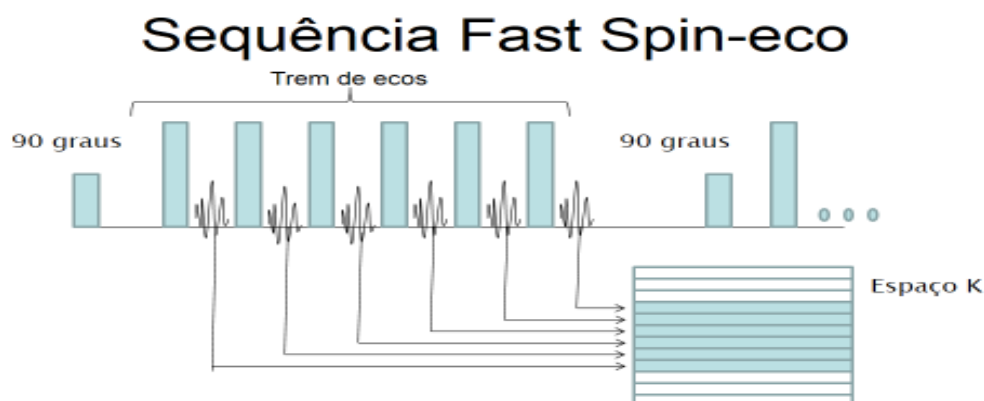


FIGURA 6 - Sequência de pulso spin eco. Pulso de 90° e aplicação no tempo (TE/2) do pulso de RF de 180 (WESTBROOK , 2009)

4.1.8.2 Sequência Fast Spin-eco

Nesta sequência são aplicados vários pulsos de 180°, conhecido como “trem de ecos”. O que possibilita o rápido preenchimento de uma linha do espaço k e o ganho de tempo nas aquisições de imagem. (NOBREGA,2007)



43

FIGURA 7 – Sequência Fast Spin Eco (Westbrook,2013)

4.1.8.3 Sequência Single Shot Fast Spin-Eco

Na utilização desta sequência, a aquisição de imagens tem seu tempo bem reduzido utilizando um único TR para preencher todo o espaço K. Essa sequência tende a influenciar imagens ponderadas em T2, por ter características de ecos longos. (NOBREGA,2007)

4.1.8.4 Sequência Gradiente Eco

Na sequência Gradiente eco, os tempos TR e TE são bastante curtos, tornando o tempo de exame bem reduzido bem como o pulso inicial de radiofrequência que varia de 5 a 180 graus. Entretanto, é uma sequência que está bastante suscetível a artefatos e, é conhecido como falso T2. (NOBREGA,2007)

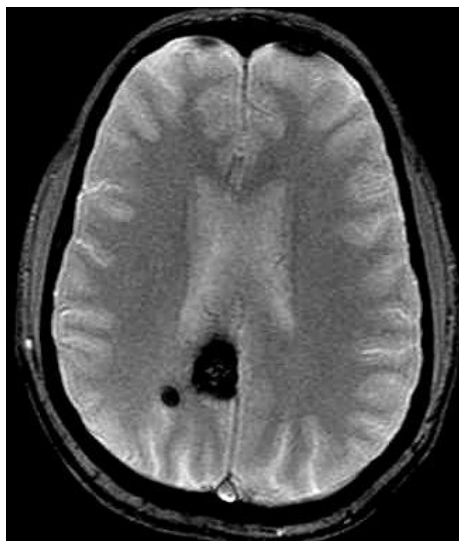


FIGURA 8 - Corte axial, sequência Gradiente Eco (UNICAMP,2010)

4.1.8.5 Tempo de Inversão (Inversion Recovery)

O tempo de inversão em uma sequência começa com um pulso de 180° , seguido de um de 90° e um outro pulso de recuperação de 180° . Esta sequência consegue encontrar o tempo de inversão e suprimir o sinal de um tecido. (NOBREGA,2007)

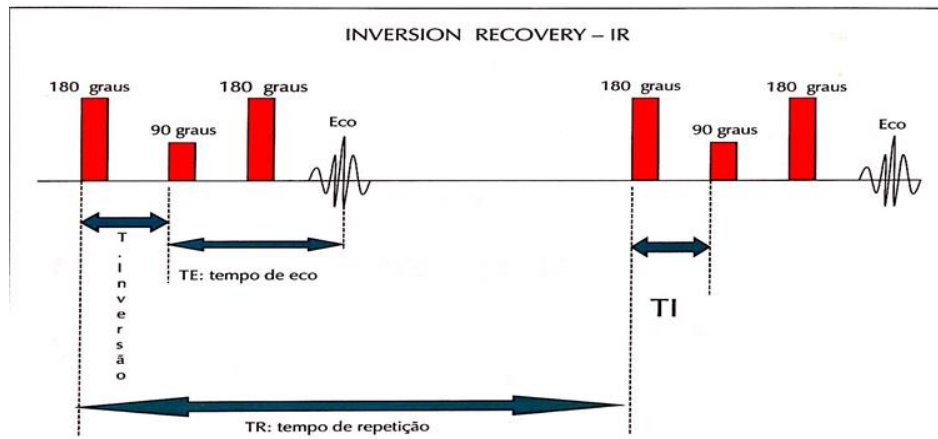


Figura 9 – Inversion Recovery (Westbrook , 2009)

STIR- Tempo de inversão curto com supressão de sinal de gordura.

FLAIR- Tempo de inversão utilizado para supressão do sinal de líquido.

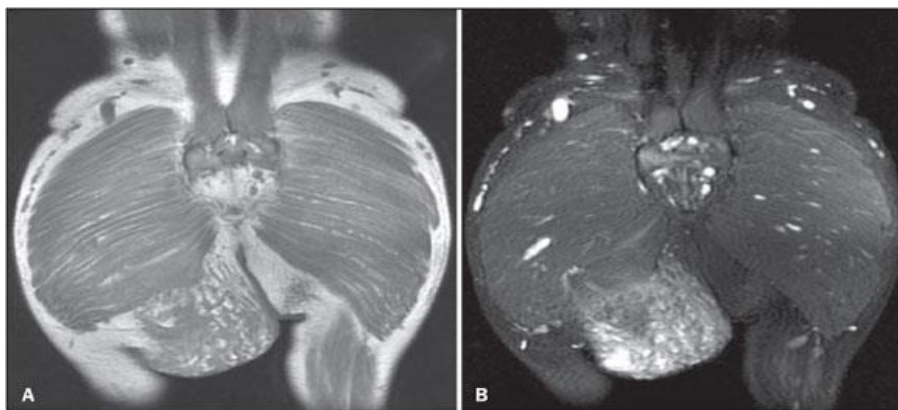


Figura 1. Ressonância magnética, cortes coronais ponderados em T1 sem saturação de gordura (A) e STIR (B).

FIGURA 10 - Imagem A – coronal ponderado em T1 sem saturação de gordura (STIR); Imagem B- coronal T1 com saturação de gordura. (Revista Brasileira de Radiologia, 2010)

4.2 CONTRA INDICAÇÃO NA REALIZAÇÃO DE RM

A RM pode apresentar um risco em potencial a pacientes em determinadas condições, essas que colocam em perigo sua saúde e até mesmo sua vida.

Uma boa triagem anterior ao exame, evita acidentes não só para os pacientes como para todo serviço. Desta forma estão contra indicados em absoluto de realizar a RM pacientes: (NOBREGA,2007)

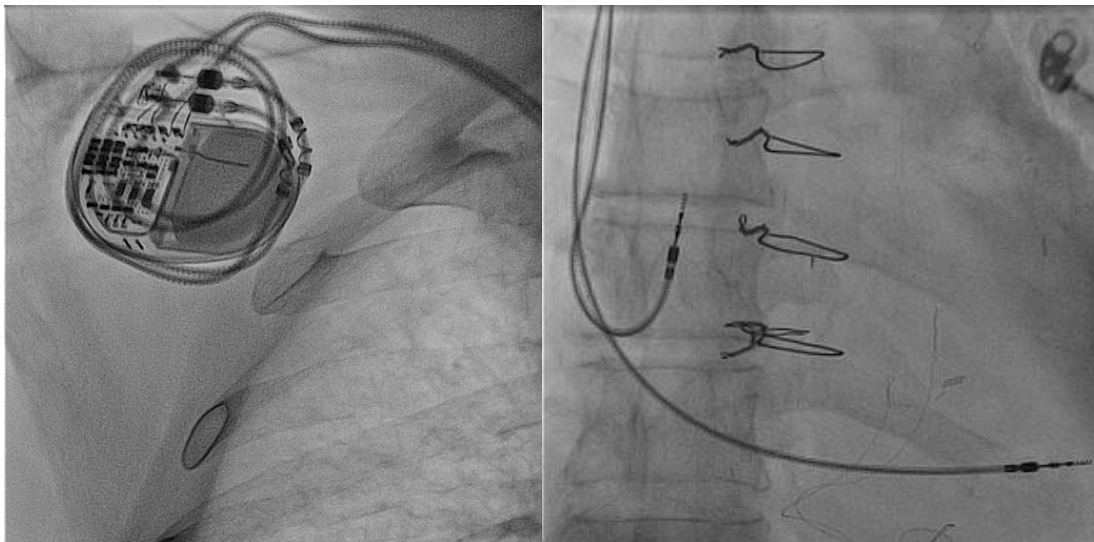
- Portadores de Grampos de aneurisma ou cliques metálicos
- Portadores de implantes eletrônicos
- Pacientes com cirurgia pregressa do ouvido interno
- Pacientes que apresentam fragmentos metálicos
- Pacientes que contenham metal no interior de seus olhos
- Mulheres grávidas durante o primeiro trimestre de gestação(embriogênese)

Contra indicação parcial para realização de RM:

- Portadores de próteses metálicas
- Portadores de Claustrofobia
- Portadoras de Dispositivos Intrauterinos (DIU's)
- Gestantes após o terceiro mês de gravidez

Contra indicação relativa para realização de RM:

Anteriormente, os pacientes com marca-passo não podiam fazer a ressonância porque havia um alto risco de o campo eletromagnético causar danos no funcionamento do dispositivo, fazendo com que o mesmo parasse de funcionar, podendo o paciente falecer em decorrência disso. Atualmente já existe essa possibilidade com o avanço da tecnologia. (PARREIRA D.R, 2013)



**FIGURA 11 –A) Gerador compatível com RM; B) Eletrodo compatível com RM
(PARREIRADR, Hospital NossaSenhora de Fátima,5/082013)**

4.3 MEIO DE CONTRASTE - GADOLÍNIO

O meio de contraste Gadolínio é utilizado pela RM desde 1988. É um elemento químico metálico, branco prateado, maleável, da série dos Lantanídeos e de estrutura cristalina hexagonal. Possui propriedades supercondutoras, assim como o aço e é quimicamente muito ativo. (KARAM,2008)

O gadolínio é raramente encontrado na natureza, devido as suas baixas concentrações, sendo atualmente obtido dos minerais Monazita (fosfato de Cério, Lantânio, Praseodímio, Neodímio com Óxido de Tório) e Bastnazita (Fluorcarbonato de metais de terras raras).(KARAM,2008)

O gadolínio foi batizado em 1880 pelo cientista finlandês Johan Gadolin, onde antes era conhecido como Gadolimita (Silicato de Berílio, Ferro e Ítrio). O gadolínio demonstrou viabilidade como “intensificador de contraste” em RM, já que a interação das moléculas do organismo com o quelato de gadolínio permanece tempo suficiente para a obtenção de imagens mais nítidas, tendo então, sido o primeiro contraste paramagnético aprovado para uso clínico. (KARAM,2008)

Os meios de contraste com gadolínio, usados normalmente em RM, são considerados seguros e não tóxicos quando utilizados na dose de 0,1 a 0,2mmol/kg. Recentemente, após revisões, a Sociedade Européia de Radiologia Urogenital conclui que a dose de gadolínio equivalente à dose de contrastes iodados em pacientes com insuficiência renal é mais nefrotóxica, especialmente em casos de nefropatia diabética, em que doses de 0,1 a 0,2mmol/kg poderiam resultar em piora abrupta da função renal, como a fibrose nefrogênica sistêmica, sendo então seu uso proibido nestes casos.(KARAM,2008)

A Fibrose Nefrogênica Sistêmica (FSN) é uma doença que atinge pacientes com insuficiência renal onde o uso do contraste gadolínio desencadeia um acúmulo do precipitado em órgãos como fígado, pele e ossos. (PERAZELLA MA, 2007)

Os estudos realizados indicam que se trata de uma resposta ao estímulo nocivo da substância. Uma vez depositados nos tecidos, esses precipitados são

fagocitados por macrófagos que produzem citocinas pró-fibróticas que agem localmente, além de atraírem fibrócitos circulantes. (COWPER,2003) Estão envolvidos também fatores como TGF- β 1 (proteína associada a imunidade, diferenciação celular, doenças cardíacas e outros). O Gadolínio é pouco solúvel, altamente tóxico e pode se precipitar com outros ânions, geralmente aumentados na insuficiência renal, dissociando-se dos quelantes e levando o processo descrito anteriormente. (CDC, 2007)

Menos de 5% dos pacientes em uso de compostos de gadolínio apresentam reações adversas, sendo menos de 1% consideradas moderadas ou graves. As mais comuns incluem náuseas, vômitos, cefaléia, dor e sensação de frio no local da injeção, alterações do paladar, tontura, vasodilatação e ansiedade. Também podem raramente causar reações anafilactóides graves entre 1:100.000 a 1:500.000 administrações, geralmente em pacientes sabidamente alérgicos aos contrastes iodados. (KARAM,2008)

4.4 METODOLOGIA SUGERIDA DE EXAME

A metodologia de exame inclui o posicionamento e o protocolo que melhor fará avaliação da área correspondente.

4.4.1 Posicionamento do paciente

O paciente ficará em decúbito dorsal, com os braços sempre que possível esticados posicionados acima da cabeça e com as pernas esticadas. Na impossibilidade dos braços esticados, estes devem estar ambos ao lado do corpo fazendo-se as devidas checagens para evitar contato que provoque calor.

É importante que o paciente fique dentro da região de estudo tanto da bobina de mesa quanto a bobina de corpo. As bobinas são geralmente constituídas de fios de nióbio-titânio (NbTi) embutidos em cobre que produz um campo magnético estático. Para tanto deve-se certificar que nenhum fio está em contato com o paciente afim de evitar choques e eletrostática, utilizando-se espumas como proteção.

O uso do Trigger auxilia na sincronização dos movimentos respiratórios, afim de minimizar os artefatos de movimento e melhorar a visualização das imagens.

Sempre se lembrar do dispositivo de campainha, para que em qualquer intercorrência o paciente tenha uma forma de comunicação com o operador.

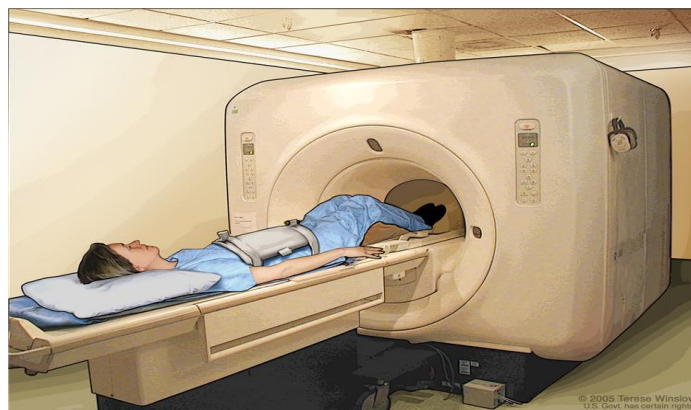


FIGURA 12 : Posicionamento do paciente- RM de abdômen superior (MARTINS. L, 2012)

4.4.2 Protocolo Sugerido (A.C. CAMARGO CÂNCER CENTER)

1.1 ABDOMEM SUPERIOR
LOCALIZADOR 3 PLANOS (A-C-S)
CALIBRAÇÃO
CORONAL T2 FIESTA
AXIAL DWI 200

As imagens a seguir são retiradas do acervo A.C CAMARGO CANCER CENTER. Para tanto, foi concedida autorização para publicação neste trabalho com a condição de preservação de identidade do paciente.

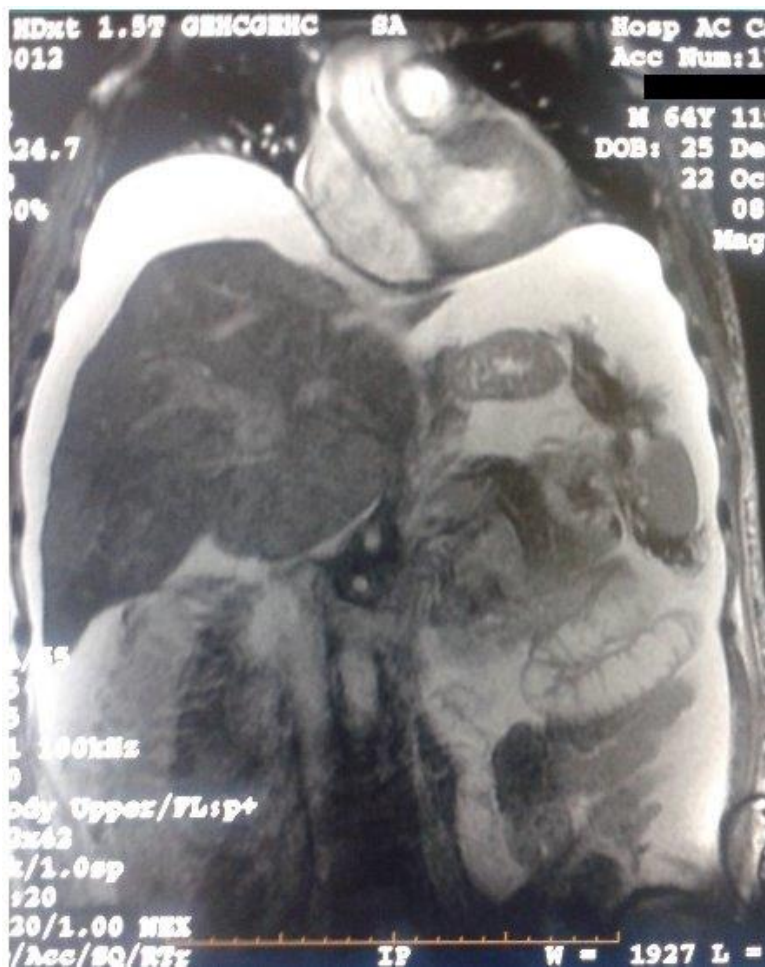


FIGURA 13: Coronal T2 FIESTA, Homem,64 anos. Controle de hepatocarcinoma avançado (Acerco A. C. CAMARGO CANCER CENTER 22/10/2013)



FIGURA 14: Axial t2 - Hepatocarcinoma avançado. (A.C. CAMARGO CANCER CENTER)



FIGURA 15: Axial LAVA DINÂMICO (3 fases) – Hepatocarcinoma avançado (A.C. CAMARGO CANCER CENTER)

4.5 ASPECTOS MORFOLÓGICOS E FISIOLÓGICOS DO FÍGADO

O fígado é o maior órgão do corpo humano, representa de 2,5 a 4,5% de massa corporal total, tem peso médio de 1.500g e recebe aproximadamente 25% do débito cardíaco. Localiza-se no quadrante superior direito do abdômen, envolto pelas costelas inferiores. Está em contato direto com o diafragma e sua borda superior está aproximadamente no nível dos mamilos. Anatomicamente está dividido em dois lobos, um direito e um esquerdo, sendo que o direito é 6 vezes as dimensões do esquerdo. Os dois são divididos por uma fissura, denominada fissura umbilical. (NUNES PP, MOREIRA AL, 2006)

Funcionalmente, o fígado pode ser dividido em 8 segmentos baseado na distribuição dos ductos biliares e sua vascularização. Está estrategicamente situado no sistema circulatório recebendo um suprimento sanguíneo duplo: cerca de 20% do seu fluxo é rico em O₂ e provém da artéria hepática, enquanto o restante 80% é rico em nutrientes e provém da veia porta. (NUNES PP, MOREIRA AL, 2006)

O lobo direito representa os segmentos V a VIII e o esquerdo II a IV. O segmento I possui vascularização à parte e é separado da metade direita e esquerda do fígado, com localização posterior.

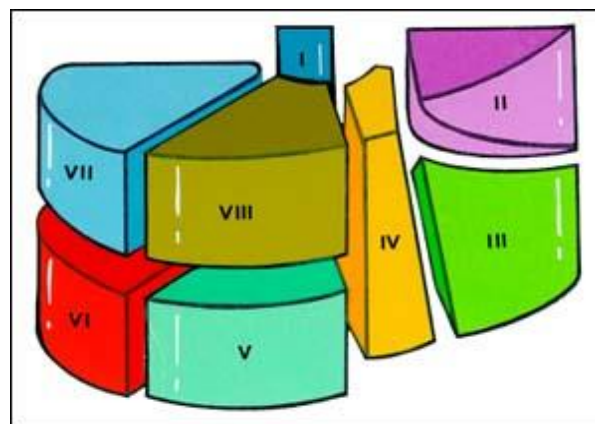


FIGURA 16- Morfologia Hepática (segmentos anatomocirúrgicos do fígado). (Dra. Claudia P.M.S. Oliveira - FMUSP – Revista de Hepatologia, 2000)

O fígado participa de muitas atividades orgânicas, são elas: Metabolismo de aminoácidos, onde no interior do fígado são oxidados os aminoácidos da dieta e o nitrogênio removido desses aminoácidos são excretados na urina sob a forma de uréia; Metabolismo de proteínas (Cerca de 50g/dia são produzidas: albumina, fibrinogênio, transferrinaceruloplasmina, haptoglobina, lipoproteínas, alfa e beta-globulinas); No metabolismo dos carboidratos, na conversão da galactose e frutose em glicose, onde tenta deixar o seu nível o mais próximo da normalidade; armazenamento de glicogênio e gliconeogênese; Metabolismo das gorduras, com degradação de ácidos graxos para compostos menores que podem ser utilizados na produção de energia; síntese de triglicérides; síntese de outros lipídeos, especialmente colesterol e fosfolipídeos. No metabolismo de drogas e outros compostos que são metabolizados podem ser excretadas pela urina ou pela bile; Na síntese de sais biliares que são fundamentais na síntese de colesterol. Também tem ação detergente na formação de micelas, agindo na absorção intestinal de gorduras; No metabolismo de bilirrubinas, essencial na regulação da síntese da heme, constituinte dos citocromos e da hemoglobina. Capaz também de armazenar vitaminas, principalmente A, além de D, E, K e B12. Armazenamento de ferro na forma de ferritina e é essencial na síntese de fatores de sistema da hemostasia: fibrinogênio, protrombina, fatores V, VII, IX e X, proteínas C e S e plasminogênio. (NUNES PP, MOREIRA AL, 2006)

O fígado apesar de não fazer parte do sistema endócrino tem grande capacidade de conversão de hormônios e vitaminas em formas mais ativas, como a conversão de T4 em T3 (hormônio tireoidiano). Ainda possui um papel importante no sistema imunológico, onde 80-90% das células de Kupffer correspondem a população fixa de macrófagos do retículo endotelial. Perfazem um importante mecanismo de filtro para a circulação sistêmica não só por removerem do sangue partículas exógenas estranhas como bactérias, endotoxinas, parasitas mas também partículas endógenas como os eritrócitos senescentes. (NUNES PP, MOREIRA AL, 2006)

O fígado é um órgão de alta complexidade por exibir tantas funções, além daquelas que ainda não estão bem esclarecidas. É um órgão com grande

capacidade de regeneração, dado seu processo cerca de 48 horas após um processo lesional, permitindo que um indivíduo sobreviva depois de um processo grave e agudo recuperando a longo prazo sua função hepática normal ou até mesmo depois de uma excisão de uma porção deste.

4.6 HISTOLOGIA DO FÍGADO

O fígado é constituído básica e principalmente de células hepáticas, os hepatócitos. Estruturalmente estão constituídos de lóbulos hepáticos, difíceis de visualizar porque estão em íntimo contato. Na periferia dos lóbulos, existe uma massa de tecido conjuntivo rico em ductos biliares, vasos biliares, nervos e vasos biliares. Assim sendo, entre cada lóbulo, existe uma área chamada de espaço porta, e em cada um deles existe um ramo da artéria hepática, um ducto (que se liga ao ducto biliar) e vasos linfáticos. (JUNQUEIRA L.C, CARNEIRO J, 2004)

Os lóbulos hepáticos possuem unidades funcionais, os Ácinos hepáticos. Trata-se de massa de parênquima dependente do suprimento sanguíneo através do trato porta. As células estão dispostas em zonas concêntricas divididas em 3 zonas: Zona 1 (Periportal) é a zona mais próxima ao espaço porta, é a primeira a receber sangue rico em oxigênio, insulina e glucagon, tem alta taxa metabólica sendo a primeira a mostrar sinais de regeneração e a última a apresentar indícios de necrose; Zona 2 (mediolobular) recebe porte intermediário de sangue e, por fim, Zona 3 (centrolobular), mais próximas as veias terminais, responsável pelo condicionamento das enzimas que participam do processo de biotransformação (NADPH citocromo p450- redutase) e recebe o aporte final de oxigênio, sendo responsável por grande parte das isquemias e necroses. (JUNQUEIRA L.C, CARNEIRO J, 2004)

Os ductos biliares são revestidos por um epitélio cubóide, e transporta, até a vesícula biliar, passando pelo ducto hepático, a bile, que é sintetizada pelos hepatócitos.

Os hepatócitos têm formato poliédrico e medem cerca de 20-30 μm e estão dispostos ao redor dos lóbulos hepáticos, formando placas celulares. Estas placas possuem capilares, denominados de sinusóides, que se caracterizam pelas suas dilatações irregulares. As células endoteliais desses capilares estão separados dos hepatócitos apenas por uma lâmina basal. Portanto, o sangue passa pelos capilares, e os seus metabólitos atravessam rapidamente as células endoteliais, chegando rapidamente aos hepatócitos, devido ao seu íntimo contato. Esta rápida troca metabólica é importante não somente para a absorção de nutrientes provenientes da dieta, mas também para a secreção de metabólitos sintetizados nos hepatócitos. ((NUNES PP, MOREIRAAL, 2006)(JUNQUERIA L.C, CARNEIRO J ,2004)

Os sinusóides possuem macrófagos, são as Células de Kupffer, encontrados na luz dos capilares. Essas células atuam metabolizando hemácias senescentes, digerindo suas hemoglobinas, secretando imunossustâncias e destruindo possíveis bactérias que tenham penetrado pelo sistema porta. Os sinusóides desembocam em uma veia localizada no centro do lóbulo, chamada centrolobular da qual é o ramo inicial da veia porta.(JUNQUEIRA L.C, CARNEIRO J ,2004)

Um outro tipo de célula que compõe a parede do sinusóides são as células de Ito ou “células estreladas”, que teria como função o armazenamento de vitamina A e gordura. Quando são lesionadas são estimuladas por citocinas pró-inflamatórias (linfócitos citotóxicos, Natural Killer –NK) e transformam-se em células semelhantes ao miofibroblasto, responsável pelo processo de fibrogênese.(JORGESG,2003)

O espaço estreito entre os hepatócitos e os sinusóides é conhecido como espaço Disse, que é composto por fibras reticulares e, só pode ser visualizado através de microscopia eletrônica. (JORGE SG, 2003)

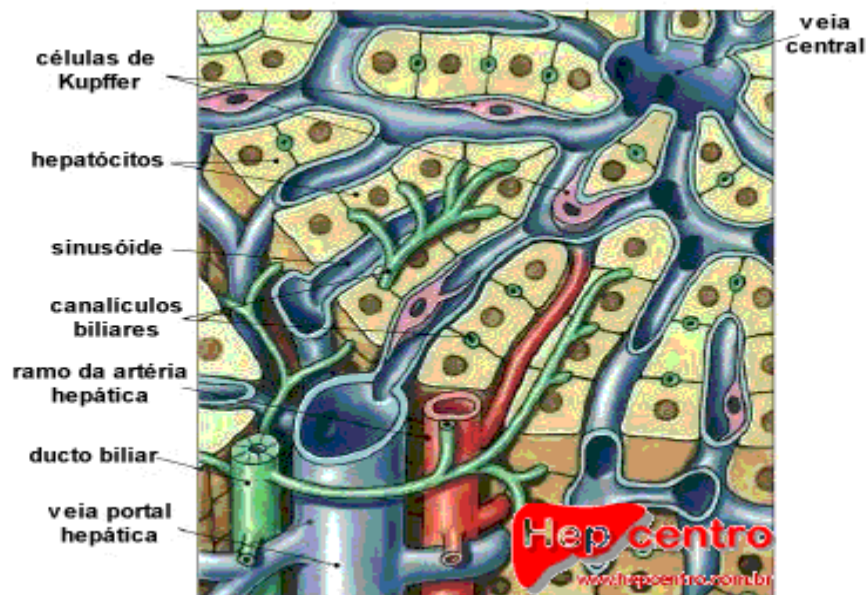


FIGURA 17 – Histologia do fígado (Dr. Stéfano Gonçalves Jorge – Hepatologia Médica – Hepcentro ,2003)

4.7 HEPATOCARCINOMA

O hepatocarcinoma ou carcinoma hepatocelular (CHC) é o tumor primário maligno mais comum no fígado e está frequentemente associado à cirrose hepática, sendo que 10 % dos pacientes com cirrose hepática desenvolvem o carcinoma hepatocelular e mais de 90% dos pacientes com o tumor apresentam algum tipo de hepatopatia crônica.(D'IPPOLITO G, et al 2000) (FERNANDEZ MP, REDVANLY RD.et al 1998).É um tumor epitelial derivado dos hepatócitos e seu parênquima é formado por células neoplásicas arranjadas em um padrão trabecular ou acinar em meio a pouca quantidade de estroma, por isso sua consistência é geralmente amolecida. (KUMAR V, et al 2005) Caracteriza-se geralmente por uma massa unifocal, grande, ou por nódulos multifocais de tamanhos variáveis distribuídos pelo fígado, ou ainda

pode ser difusamente infiltrado no parênquima hepático, comprometendo o fígado inteiro. Estes três padrões podem aumentar o fígado, em especial os maciços unifocal e multinodulares, sendo que o infiltrante pode fundir-se imperceptivelmente para dentro de um fundo de fígado cirrótico. (KOJIRO M. 1998)

Os hepatocarcinomas tendem a ser mais pálidos que a substância hepática circundante e por vezes, adquirem uma tonalidade verde quando compostos de hepatócitos bem diferenciados capazes de secretar bile. Todos os padrões de hepatocarcinomas têm forte propensão a invadir canais vasculares. Metástases intra-hepáticas extensas são frequentes, e ocasionalmente longas massas invadem a veia porta e por ela tendem a crescer, com consequente oclusão da circulação portal, ou a veia cava inferior, estendendo-se até o coração direito. (DI BISCEGLIE AM et al 1998)

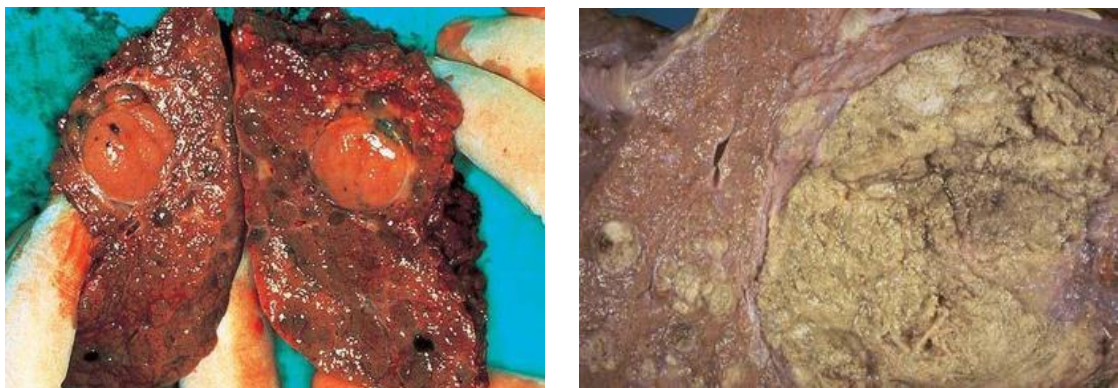


FIGURA 18 – Imagem de hepatocarcinoma de fígados cirróticos (HERRADOR JV et al 2011)

Os Tumores variam de bem diferenciados á indiferenciados. Nos tumores bem diferenciados e moderadamente diferenciados, células reconhecíveis como de origem hepatocítica estão dispostas em um padrão trabecular, lembrando placas de células hepáticas ou em um padrão acinosopseudoglandular. Nas formas pouco diferenciadas, as células tumorais podem assumir um aspecto pleomórfico com numerosas células gigantes

anaplásticas, podendo tornar-se células pequenas e completamente indiferenciadas, ou assemelhar-se a um padrão de células fusiformes. (PIMENTA JR, MASSABKI P.S, 2010)

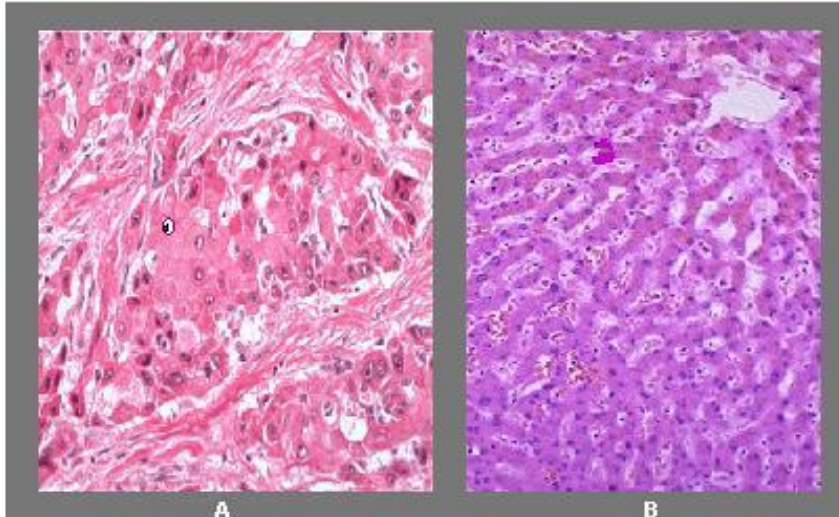


FIGURA 19- A- Carcinoma Hepatocelular; B- Tecido Hepático normal (MORADPOUR D, et al 2005)

4.8 EPIDEMIOLOGIA

O Carcinoma Hepatocelular é o quinto tumor maligno mais frequente no mundo, sendo o 5º em homens e o 8º em mulheres. Representa 85% dos tumores hepáticos primários e é responsável por quase dois terços das mortes por câncer. No mundo sua incidência é alta, com cerca de 500.000 novos casos diagnosticados ao ano. (A C CAMARGO CANCER CENTER)

No Brasil, as áreas com maiores casos são o Espírito Santo, Bahia e Amazonas. (SANTOS CER, 2005) O sudeste da Ásia, África do Sul e Japão apresenta incidência particularmente alta de CHC, enquanto que nos Estados Unidos, Grã-Bretanha e região norte da Europa é raro encontrar este tipo histológico de tumor, observando-se taxas inferiores a 1:100 mil habitantes.

(GANNE -CARRIE N et al 1996.) A taxa de incidência entre estas regiões difere, provavelmente, devido ao maior número de casos de infecção por VHB na Ásia e África em relação à Europa e EUA. O Japão possui uma das maiores taxas de incidência de CHC relacionado com infecção crônica por vírus da hepatite VHC.

A faixa etária com maior predomínio nos Estados Unidos e Europa são observadas entre a 6ª e 7ª década, enquanto que, nas áreas de grande incidência, o tumor ocorre em pacientes mais jovens, entre a 3ª e 5ª década. (EI-SERAG HB, MASON AC, 1999)

4.9 FATORES DE RISCO

A patogênese do CHC é muito complexa e envolve alterações na estrutura ou expressão de genes supressores de tumor, oncogenes e possivelmente um acúmulo de alterações gênicas durante ciclos repetidos de divisão celular, como rearranjos cromossômicos e associação com mecanismos de reparo de erros de pareamento de DNA deficientes. Todos esses processos estão relacionados na maioria das vezes a uma doença hepática crônica já existente, e podem resultar em transformação neoplásica nos hepatócitos.

(CHAIB E, JUNIOR MARF, SAAD WA, 2004)

Os principais fatores de risco são as associações do CHC com infecções por hepatite B crônica, hepatite C e cirrose hepática (mais de 80% dos casos). Alguns fatores de risco são importantes em determinadas regiões geográficas como a doença parasitária esquistossomose, a exposição a aflatoxinas, a sobrecarga de ferro nas dietas e exposição a água de lagos e rios contaminados por algas azuis que produzem microcistinas. Fatores ainda associados são os contraceptivos orais, o tabagismo, porfiria (distúrbio

relacionados a síntese do heme), resistência insulínica, uso de anabolizantes, e ainda a contaminação da água por arsênico. (KEW MC,2005)

4.9.1 Infecções por Hepatite B (HBV)

No mundo a infecção por Hepatite B é a principal causa de CHC. Mais de um bilhão da população mundial apresenta evidência sorológica de infecção presente ou prévia pelo VHB (aproximadamente 6% da população mundial é portadora crônica da doença). O VHB é atualmente o fator carcinogênico ambiental mais importante (juntamente com o tabaco). (DI BISCEGLIE AM,2009) (KEW MC,2005)

Os indivíduos infectados normalmente se encontram na infância ou no período perinatal, e quando adquirida nessa fase têm 80-90% de chance de se tornar crônica. Os indivíduos infectados precocemente são os mais suscetíveis a desenvolver o CHC, e com a presença de cirrose hepática, esse risco aumenta exponencialmente, sendo que o aparecimento do CHC é rara em indivíduos sem cirrose. (GONZALEZ MA et al 2004) O contato desprotegido e o compartilhamento de seringas também é uma forma de contágio.

O vírus no fígado leva à inflamação do parênquima hepático, aumentando a proliferação dos hepatócitos; gera uma integração do DNA-VHB ao DNA das células do hospedeiro e ativa proteínas específicas do VHB, interagindo com os genes presentes no fígado. O ciclo celular pode ser ativado por proliferação compensatória em resposta a necroinflamação local ou por superexpressão de genes alterados pelo vírus. (KEW MC,2005) Com a proliferação hepatocelular descontrolada, há uma tendência à transformação maligna, provavelmente por falha nos mecanismos de reparo (“check-points” do ciclo celular controlados por CDKs, oncogenes e genes supressores de tumor) (BLUM HE,2002) (TAN A et al, 2008) (UENO Y et al 2009)

4.9.2 Infecções por Hepatite C (HVC)

A infecção por HVC ocorre na fase adulta, como resultado do uso ilícito de drogas endovenosas e transfusões sanguíneas ou fluidos corporais contaminados. 80% dos portadores da doença aguda se tornam crônicos e 20% evolui com cirrose. (PÁR A, 2009) (OZARAS R, TAHAN V,2009) A relação do VHC com o CHC é provavelmente o resultado da necroinflamação hepática induzida pelo vírus (pois não há integração viral aos genomas do hospedeiro), e há evidências recentes que sugerem que o vírus possa agir também como fator carcinogênico direto. Acredita-se que a proteína do VHC atue reprimindo a atividade do p53, favorecendo o crescimento tumoral. (PAPAIORDANOU F et al 2009)) Nos casos típicos de hepatite C crônica, ocorrem períodos de quiescência por aproximadamente 10 ano ou até mais e a seguir progressão rápida para cirrose. Em idosos, essa progressão é mais lenta, particularmente em casos de hepatites agudas iniciais mais leves. O tempo médio para o aparecimento do CHC após a infecção viral é de 30 anos na maioria dos casos. (UENO Y et al 2009)

4.9.3 Cirrose

A cirrose hepática é caracterizada por fibrose difusa, progressiva e irreversível, cicatricial (colágeno I e II, e perda das fenestrações sinusoidais), com presença de nódulos regenerativos delimitados por septos fibrosos. Está estritamente relacionada ao aparecimento do CHC, e os fatores etiológicos principais para seu desenvolvimento são a infecção por hepatite B e C e o abuso de álcool, embora outros fatores em menor proporção possam ser desencadeantes como a obesidade, hiperlipidemia, diabetes, hemocromatose, doença de Wilson e colangites. Em países industrializados, há a concomitância da infecção por hepatite associada ao abuso de álcool, mas o mecanismo exato da interação desses mecanismos ainda é incerto. (CHAIB E et al 2004)

Na vigência da cirrose hepática, a renovação dos hepatócitos está muito elevado, e atua como potente promotor da transformação tumoral; há também

a presença de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio geradas pelo processo neuroinflamatório crônico, que são mutagênicos e carcinogênicos. (CHANG MH. et al 2005) (CHAIB E. et al 2004)

4.9.4 Aflatoxinas

As aflatoxinas são substâncias tóxicas resultantes da atividade metabólica de fungos que se desenvolvem em alimentos e produtos agrícolas. Em condições favoráveis como temperatura, umidade e pH, essas toxinas podem vir a intoxicar seres humanos e animais. A aflatoxicose pode ocorrer com a ingestão de produtos e subprodutos contaminados, principalmente amendoim, milho, castanhas, feijão, sementes oleaginosas. (COUGOT D et al 2005)

Elas são produzidas pelos fungos *Aspergillus flavus* e *Aspergillus paraceticus*. Essas aflatoxinas, em especial a aflatoxina B1 (AFB1), são extremamente tóxicas, cancerígenas e com potencial imunossupressor. O fígado é o primeiro sítio de biotransformação dessas aflatoxinas, que ao serem digeridas ainda são inofensivas, porém, são convertidas pelo citocromo P450 em intermediários eletrofílicos que são mutagênicos. No fígado, podem causar lesão parenquimatosa acompanhada de hemorragias. (KEW MC, 2005)

4.9.5 Sobrecarga de Ferro

A sobrecarga hepática de ferro pode acontecer na hemocromatose hereditária e também por sobrecarga de ferro na dieta (comum em regiões

específicas da África). O consumo de bebidas alcoólicas armazenadas em barris de ferro parece ser o principal responsável por essa sobrecarga. Durante o processo de fermentação, o pH do fermento declina a níveis muito baixos, fazendo com que o ferro dos barris passe para o conteúdo líquido em seu interior. Essa sobrecarga de ferro causa cirrose com frequência, mas o acúmulo de ferro no fígado sem cirrose pode também funcionar como um iniciador do processo cancerígeno. (KEW MC, 2005)

4.9.6 Medicamentos

Anabolizantes esteróides são conhecidos como importantes causadores de toxicidade hepática, que podem levar a alterações estruturais dos hepatócitos por ação oxidante ao aumentar o nível de desidrogenase láctica plasmática (liberada pelas células lesadas) e pela diminuição de glutathione (antioxidante). O uso abusivo de esteróides pode levar a esteatose hepática e ao desenvolvimento de CHC. (CHAIB E et al 2004)

O uso de contraceptivos orais apesar de seu mecanismo incompreendido já foram associados ao CHC. Eles estão relacionados também com adenomas hepáticos e tumores benignos com probabilidade de se tornarem malignos em mulheres que fazem uso constante da medicação. Além disso outros medicamentos estão associados ao CHC e é importante que se tenha cautela na administração de medicações em pacientes com CHC de etiologia desconhecida.

4.9.7 Microcistinas

São substâncias químicas produzidas por cianobactérias (algas azuis). Essas substâncias são bastante tóxicas, e aquelas relacionadas ao CHC são chamadas de hepatotoxinas. (PAPAIORDANOUF et al 2009)

O CHC causado por essas hepatotoxinas ocorre apenas em determinadas áreas geográficas da Austrália, Japão, Dinamarca, alguns países da América do Sul, mas principalmente em regiões rurais da China. Nesses locais há uma alta incidência do CHC devido ao consumo de água de rios e lagos que contaminados por microcistinas. (FALCONER IR, 2002)

As hepatotoxinas se ligam a receptores de ácidos biliares dos hepatócitos e promovem desorganização dos filamentos intermediários e de actina, polímeros protéicos que compõem o citoesqueleto. Essa desorganização leva à retração dos hepatócitos, provocando a perda do contato entre eles e os capilares sinusóides, fazendo com que o fígado perca sua arquitetura e desenvolva lesões. (PAPAORDANOUF et al 2009)

4.9.8 Esquistossomose

Já foi descrita a associação da infecção pelo *Schistosoma mansoni* em pacientes portadores de carcinoma hepatocelular. Ele e/ou seus ovos causam hepatopatia importante. Os vermes podem ocluir ramos dicotômicos de maior calibre do sistema porta, e quando mortos produzem extensas lesões necroinflamatórias que posteriormente passam por processo cicatricial. Os ovos podem formar granulomas intravasculares que podem interromper a corrente sanguínea portal. Há uma diminuição da taxa de oxigênio disponível com conseqüente decréscimo do pH, além da saída de proteínas catiônicas, hidrolases ácidas e neutras que acarretam agressões tissulares. Todas essas alterações podem predispor à transformação maligna.

(PAPAORNADOU F et al 2009)

4.10 CARCINOGENESE

Os eventos biomoleculares que desencadeiam a carcinogênese do hepatocarcinoma se relacionam com doenças que interferem na síntese de DNA, direta ou indiretamente (VHC), são elas a cirrose, a hepatite B e C. No

processo da cirrose é desencadeado uma proliferação celular e em aumento da síntese de DNA nos nódulos de regeneração, e esses processos podem levar a rearranjos aberrantes e a alterações da função protéica reguladora. A infecção por VHB pode predispor ao CHC pela integração do DNA viral em áreas dentro do DNA humano responsáveis pelo controle do ciclo celular e, assim interrompendo os genes supressores de tumor ou ativando oncogenes. Não muito diferente do VHC onde também há um déficit nos genes supressores de tumor como o P53, e da interação das aflatoxinas e microcistinas. (BRECHOT C, 1998)

Essas mutações só ocorrem em células mitoticamente ativas, como nos casos de fígados com infecção crônica por VHB ou cirróticos. Outros eventos relacionados à infecção pelo VHB que veem a desencadear o CHC são: super-expressão nos fatores de crescimento TGF β e IGF-II e nas proteínas N-ras, c-myc, c-fos, além de alterações genéticas múltiplas, incluindo nas regiões cromossômicas 4q, 8p e 17p, relacionadas à hepatocarcinogênese. (HUI AM et al 1998)

4.11 HEPATOCARCINOMA FIBROLAMELAR

O hepatocarcinoma fibrolamelar é uma variante do CHC cujo padrão também é maligno, mas com mal prognóstico quando associado a metástases. Este tipo de Hepatocarcinoma tem uma origem desconhecida sendo que cirrose, marcadores virais, abuso de álcool e a proteína alfa-fetoproteína não estão habitualmente associados. Além do fato de atingir em quase sua totalidade adolescentes e adultos jovens. Este tipo de tumor pode aumentar a dosagem

de vitamina B12, que posteriormente poderá servir como marcador de recidiva tumoral. (BERGER C et al 2012)

Microscopicamente se apresenta como um tumor hepático constituído por células de tamanho grande, com citoplasma eosinofílico e nucléolos proeminentes, dispostas em placas e trabéculas separadas por tecido fibroso de aspecto lamelar que se obtém com as colorações para colágeno.

O hepatocarcinoma fibrolamelar foi descrito pela primeira vez em 1958 por Edmonson como um subtipo do hepatocarcinoma (EDMONSON HA. 1956) Atualmente é considerado como uma patologia distinta do hepatocarcinoma clássico. (HAMILTON SR, AALTONEN LA ,2000). A sobrevida do carcinoma fibrolamelar é de 12 a 14 meses se comparada ao hepatocarcinoma clássico que gira em torno de 8-9 meses. 37 a 76 % dos pacientes submetidos a ressecção cirúrgica apresentam uma sobrevida de 5 anos. (BERGER C et al 2012)

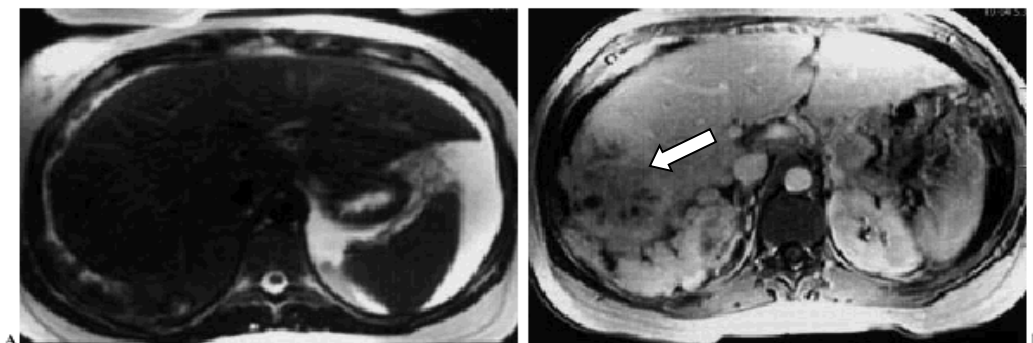


FIGURA 20 – Hepatocarcinoma Fibrolamelar – A) Imagem de RM ponderada em T2: Lesão com baixa intensidade de sinal, ligeiramente hiperintensa no parênquima hepático, com múltiplos septos fibrosos hipointensos dispostos radialmente. B) RM com gadolínio: Intenso realce na periferia do tumor com ausência de captação na cicatriz central. (BERGER C et al 2012)

4.12 ALTERAÇÕES TÍPICAS DO HEPATOCARCINOMA

O hepatocarcinoma pode ser classificado, de acordo com o seu aspecto macroscópico, em: expansivo, Infiltrativo e Multifocal. No padrão Expansivo tem uma apresentação de massa única, bem definida, encapsulada e de melhor prognóstico (LAI EC et al. 1990), representando cerca de 50% dos hepatocarcinomas. No infiltrativo apresenta padrão de lesão com contornos

irregulares, porém bem definidos, sem cápsula e com frequente invasão vascular. E o padrão multifocal, onde é representado por múltiplos nódulos em diversos segmentos hepáticos. (OKUDA K et al 1984) Os exames de Tomografia (TC) e especialmente RM permitem caracterizar cada uma dessas apresentações.

Na RM, o hepatocarcinoma expansivo é geralmente hiperintenso em T1 (61%) e em T2 (75%). A hiperintensidade de sinal em T1 decorre da presença de cobre, gordura ou sangue na lesão, combinada com a presença de zinco no parênquima hepático (KOUSHIMA Y et al 2002). O hipersinal nas imagens ponderadas em T2 é decorrente de peliose (cavidades preenchidas com sangue) e hipervascularização (HONDA H et al 1997). A cápsula fibrótica tende a ser hipointensa nas imagens ponderadas em T1 e T2 e com realce tardio. Após a injeção do contraste paramagnético, o hepatocarcinoma apresenta padrão de realce semelhante àquele observado em exames tomográficos onde nota-se tipicamente um intenso realce predominantemente na fase arterial e que decresce lentamente. Em lesões volumosas, é possível identificar um aspecto de realce em mosaico, decorrente da presença de áreas de fibrose, hemorragia, anastomoses arteriovenosas e necrose intratumoral. (FERNANDEZ MP, REDVANLY RD, 1998) Em cerca de 80% das lesões, nota-se realce predominantemente arterial, que traduz a sua irrigação pela artéria hepática e o seu grau de diferenciação. (HWANG GJ et al 1997)

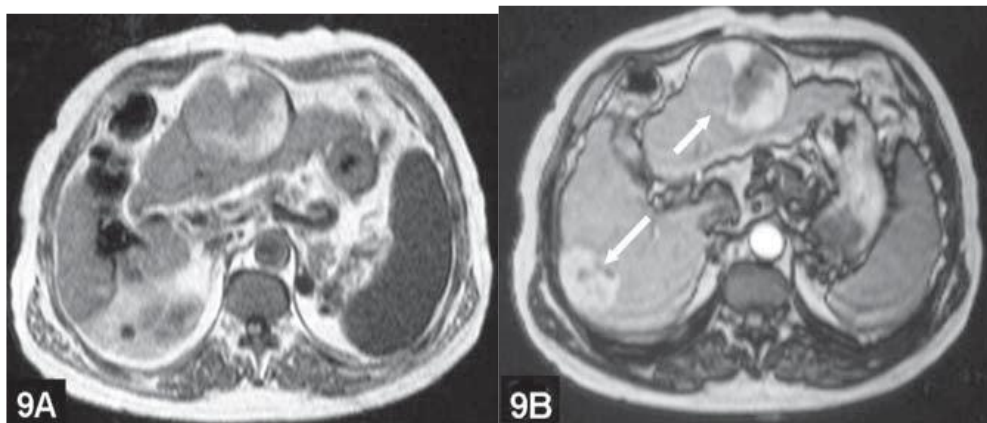


FIGURA 21 - Hepatocarcinoma hiperintenso nas imagens ponderadas em T1(A), e com intenso realce precoce(setas)na fase arterial(B). (D'IPPOLITO et al 2006)

4.13 ALTERAÇÕES INCOMUNS

Apesar dos aspectos típicos de apresentação do hepatocarcinoma, ainda existem em vários casos, apresentações incomuns são elas:

4.13.1 Hepatocarcinoma gigante – A maioria dos hepatocarcinomas são diagnosticados com diâmetro inferior a 5 cm, porém encontram-se lesões de diâmetro superior em sua apresentação inicial. Embora exista um risco maior de ruptura espontânea, em casos onde não há uma disseminação a distância é totalmente recomendável a ressecção cirúrgica com prognóstico aparentemente semelhante àquelas realizadas em lesões pequenas. (REGIMBEAU, JM et al 1999)

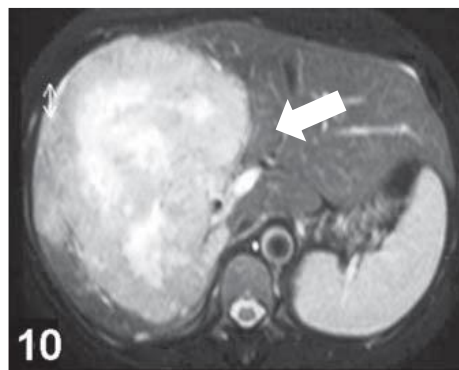


FIGURA 22 - Hepatocarcinoma gigante ocupando todo lobo hepático direito e com extensa área de necrose central.(D'IPPOLITO et al 2006)

4.13.2 Hepatocarcinoma com regressão espontânea – existem na literatura aproximadamente 30 casos com regressão espontânea e posterior desaparecimento mesmo envolvendo metástases a distância, ainda que várias hipóteses foram formuladas como o caso de deficiência na irrigação tumoral, nenhuma evidência se mostrou completamente satisfatória.(IKEDA M, et al 2001) (FEO CF, et al 2004)

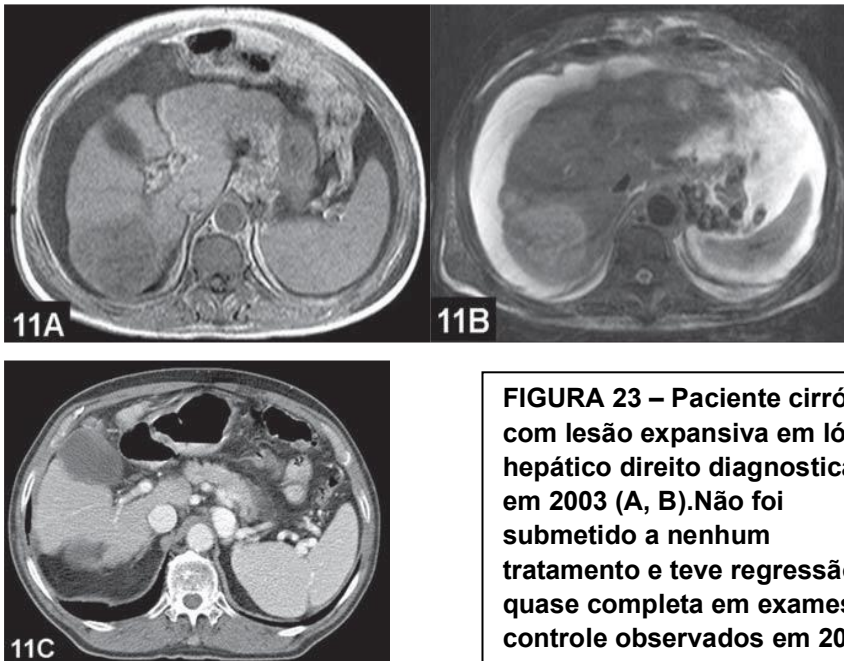


FIGURA 23 – Paciente cirrótico, com lesão expansiva em lóbulo hepático direito diagnosticado em 2003 (A, B). Não foi submetido a nenhum tratamento e teve regressão quase completa em exames de controle observados em 2005 (C). (SZEJNFELD D,2006)

4.13.3 Hepatocarcinoma cístico - Nesses casos, a lesão tem aspecto multilocular em fígado não cirrótico. O hepatocarcinoma cístico deve ser diferenciado daquele volumoso e com necrose central, pois aparentemente trata-se de formas de apresentação distintas. É extremamente raro, sendo que até o ano de 2000 só haviam 4 casos.(GONWA ME et al 1991)

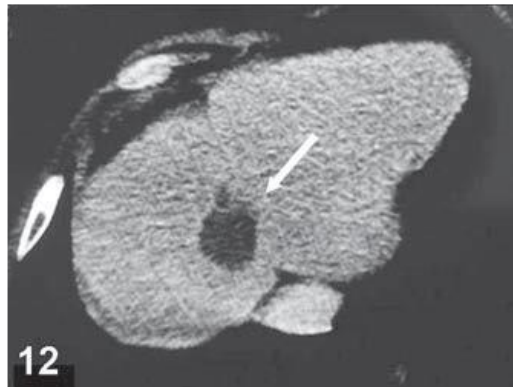


FIGURA 24 – TC de Hepatocarcinoma cístico(seta) confirmado por ressecção cirúrgica. (NAGANO et al.2000)

4.13.4 Hepatocarcinoma hipovascular – A lesão tumoral é predominantemente irrigada pelo sistema arterial, porém, tumores bem diferenciados podem apresentar irrigação preferencialmente portal, o que também está diretamente relacionado ao grau de cirrose hepática.

(HWANG GJ et al 1997)

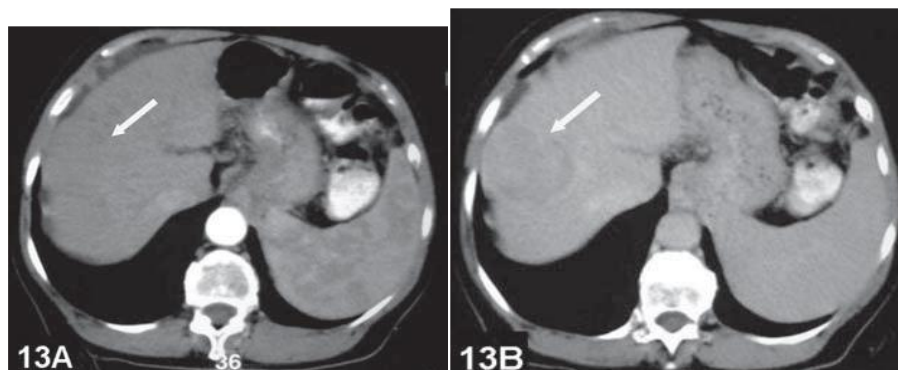


FIGURA 25- TC de Hepatocarcinoma hipovascular na fase arterial (A) e melhor identificado na fase de equilíbrio (B). (HWANG GJ et al 1997)

4.13.5 Hepatocarcinoma com sangramento – O sangramento intratumoral não é frequente e é geralmente decorrente de isquemia local devida ao rápido crescimento da lesão (NAKAJIMA T. et al2004). O hemoperitônio secundário a sangramento do hepatocarcinoma ocorre em 5–15% dos casos.(AKRIVIADIS EA,1997) Os tumores com maior risco de sangramento são aqueles localizados

no lobo esquerdo, os de maior diâmetro, com mínima espessura do parênquima peritumoral, com escore Child e níveis de transaminases elevados, e com tempo de protrombina elevado (CHEN, CYet al 1995).

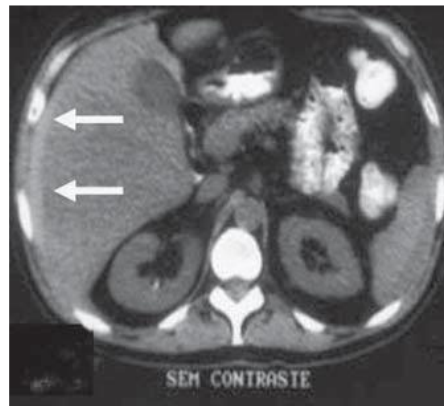


FIGURA 26 - TC de Hemoperitônio(setas) caracterizado por hiperdensidadeperi – hepática. (AKRIVIADIS EA, 1997)

4.13.6 Hepatocarcinoma com Calcificação – O aparecimento de sangue e necrose no hepatocarcinoma podem levar a calcificações distróficas que podem ocorrer em 7,5-25% dos casos. (STOUPIS C, et al 1998) Apresença de calcificação hepática sem alteração textural ou perfusional local deve ser considerada de provável origem residual. (BEZERRA A, et al 2003)



FIGURA 27 – TC de Hepatocarcinoma de calcificações finas. (BEZERRA A, D'IPPOLITO G et al 2003)

4.13.7 Hepatocarcinoma com gordura – Apesar da transformação lipomatosa do hepatocarcinoma ser comumente descrita e observar-se gordura no citoplasma das células tumorais, não é freqüente sua identificação em exames de imagem (FRENNY PC et al 1992). A presença de depósitos focais de gordura no hepatocarcinoma pode ser detectada por meio de medidas de densidade negativa no interior da lesão. (YOSHIKAWA J, et al 1988); por outro lado, a gordura intracelular é mais facilmente detectada na RM, utilizando-se seqüências gradiente-eco, com técnica de oposição de fase. (OUTWATER EK, et al 1998)

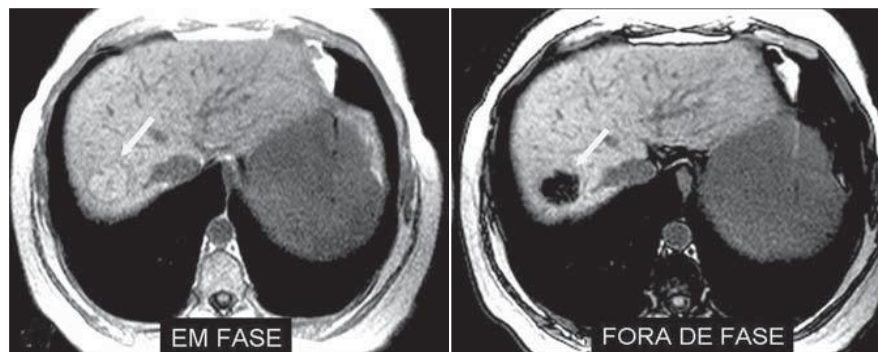


FIGURA 28- RM de hepatocarcinoma com gordura intracelular (setas) caracterizada por queda de sinal em imagens ponderadas em T1, com técnica de oposição de fase. (ROSAS G, 2006)

4.13.8 Hepatocarcinoma exofítico – O hepatocarcinoma pedunculado é extremamente raro e deve ser considerado nos diagnósticos diferenciais quando se observa massa sólida em contato com fígado de aspecto cirrótico. (KIMURA H, et al 1997)

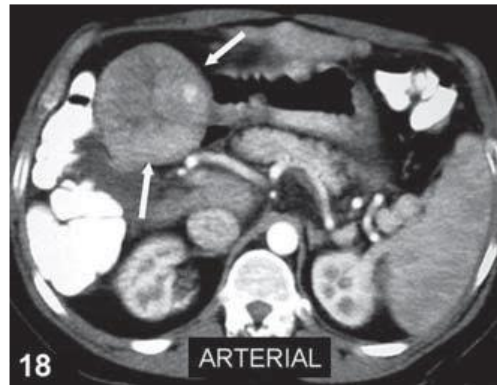


FIGURA 29– TC de fígado cirrótico com lesão exofítica,sólida e hipervascular (setas),com neovascularização central, compatível com Hepatocarcinoma. ((D'IPPOLITO et al 2006)

4.13.9 Disseminação inusitada – Foram descritos alguns casos, na literatura, de infiltração gástrica direta pelo hepatocarcinoma e extensão para o átrio direito através da disseminação pela veia cava inferior. (MARUYAMA A, et al 1999)



FIGURA 30 – TC de hepatocarcinoma infiltrativo invadindo a pequena curvatura gástrica(seta). ((D'IPPOLITO et al 2006)

4.14 BIOPSIA PERCUTANEA

A biópsia deverá ser realizada apenas quando os diagnósticos imaginológicos forem incertos, e o resultado desta teria um impacto direto na abordagem. (BIALECKI ES, et al 2006)

Os riscos da biopsia incluem sangramento e disseminação de células neoplásicas, que fica em torno de 1,6 a 5 %. (OKLSSON Bet al 2002) Uma metanálise de 8 estudos da biopsia por agulha fina (FNA) de CHC suspeito, estimou que o risco de disseminação foi 2,7% (SILVA M et al 2008). Contudo, alguns relatos não observaram um risco acrescido de disseminação de células neoplásicas, ou qualquer outro impacto adverso da FNA no prognóstico a longo prazo nos pacientes submetidos a ressecção potencialmente curativa de CHC.

No entanto, na decisão de realizar biopsia, deve ser sempre considerado o risco potencial de disseminação do tumor ao longo do trato da agulha, especialmente em doentes nos quais a ressecção cirúrgica ou transplante hepático poderá ser efetuado. (BRAVO A et al 2009)

A preparação do doente que será submetido a biopsia é o ponto mais importante no procedimento, visto que pode reduzir as complicações inerentes ao mesmo. Devem ser colhidos uma história clínica e exame físico completos, assim como a medicação que o doente toma; e deve obter-se um hemograma completo, tempo de Protrombina, tempo de tromboplastina parcial. Os fármacos que prolongam o tempo de sangramento devem ser descontinuados por pelo menos uma semana antes da realização da biopsia (EASTWOOD GL, 1988). Deve ser obtido um Consentimento Informado por escrito.

Técnica: Com o paciente na posição supina e a mão direita debaixo da cabeça, efetua-se a percussão no ponto máximo da massa hepática, em ambas as fases expiratória e inspiratória, na linha axilar média, sobre o hemitórax direito. Marca-se esse ponto, que geralmente se situa entre o 6º e o 9º espaços intercostais. Efetua-se uma ultrassonografia para confirmar se o local da biopsia é o apropriado (BRAVO A et al 2009).

Se for utilizada uma agulha de sucção, esta é ligada primeiramente a uma seringa contendo 5 a 10 mL de solução salina estéril. Realiza-se anestesia com Lidocaína a 2% sobre a borda superior da costela. Faz-se, então, uma pequena incisão com bisturi. A agulha da biopsia é então inserida através da incisão, passando o tecido subcutâneo e o peritônio parietal. Liberta-se uma pequena quantidade de solução salina na cavidade peritoneal, de modo a eliminar qualquer tecido adiposo que possa ter entrado na agulha durante o seu trajeto. Finalmente, realiza-se a biopsia, aplicando sucção, com o doente parando

transitoriamente os movimentos respiratórios, mantendo-se em expiração. (BRAVOA. et al 2009).

Após o procedimento, o paciente deve manter-se na posição supina por cerca de 3 horas. Realiza-se a monitorização dos sinais vitais do doente a cada 15 minutos na 1ª hora, a cada 30 minutos nas duas horas seguintes, e depois, a cada hora, até terem passado 4 horas desde o procedimento. (BRAVOA et al 2009)



FIGURA 31 - Biópsia hepática percutânea (Dr. Stéfano Gonçalves Jorge – Hepatologia Médica – Hepcentro ,2003)

4.15 MARCADORES SOROLÓGICOS

O marcador mais frequentemente usado no CHC é a concentração sorológica de AFP. Outros marcadores como a des-gama-carboxiprotrombina podem indicar a presença de CHC, porém não são utilizados rotineiramente na prática clínica. (COLLIER J, SHERMAN M 1998)

A Alfafetoproteína (AFP): é uma glicoproteína normalmente produzida durante a gestação, pelo fígado fetal e saco vitelino. A sua concentração sorológica está frequentemente aumentada nos pacientes com CHC, porém os seus níveis não se correlacionam bem com outras características do CHC como tamanho, estadio ou prognóstico. A AFP pode estar elevada na gravidez, nos tumores de origem gonadal e pode ocorrer em pacientes com doença hepática crónica sem CHC como hepatites virais crónica e aguda. (COLLIER, J, SHERMAN M, 1998)

Uma elevação na AFP, num paciente com cirrose, deve alertar o médico para o desenvolvimento de CHC. É geralmente aceite os níveis superiores a 500 mcg/L, num doente de elevado risco, são diagnósticos de CHC (visto que os valores normais estão entre 10 e 20 mcg/L). (WU JT, 1990)

Contudo, o CHC é frequentemente diagnosticado num nível de AFP baixo em pacientes submetidos a rastreio (COLLIER J, SHRMAN M, 1998), onde nem todos os tumores segregam AFP, sendo as concentrações sorológicas normais em mais de 40% dos CHCs pequenos. (CHEN D et al 1984)

Uma AFP elevada é mais provável ocorrer em doentes com CHC devido a hepatite viral, comparativamente aos com doença hepática alcoólica. (FASANI P et al 1999).

Num estudo envolvendo 357 pacientes com hepatite C e sem CHC, 23% tinham AFP > 10,0 mcg/L. Níveis elevados de AFP estiveram associados à presença de fibrose hepática em estadio III ou IV, e AST (Aspartatoaminotransferase) aumentados. (HU KQ et al 2004)

Os doentes com cirrose e com valores de AFP persistentemente elevados possuem maior risco de desenvolver CHC, comparativamente aos doentes com valores flutuantes ou normais. Curiosamente os níveis de AFP são normais na maioria dos doentes com carcinoma fibrolamelar. (SOREIDE O et al 1986).

É importante lembrar que a sensibilidade, especificidade e valor preditivo do nível serológico de AFP no diagnóstico de CHC dependem das características da população em estudo e do valor limite escolhido para estabelecer o diagnóstico.

As transaminases ou aminotransferases conhecidas como TGO e TGP (especificamente Hepática) são enzimas que estão presentes em várias células

do corpo e apresentam-se em grande quantidade nos hepatócitos. O fígado é responsável pela metabolização de todas as substâncias presentes no sangue portanto, toda vez que os hepatócitos sofrem um processo lesional, essas enzimas caem na corrente sanguínea aumentando sua concentração. Logo é fácil entender porque doenças do fígado cursam com elevados níveis de TGO e TGP. (PINHEIRO,P. 2013)

Os valores normais variam de laboratório para laboratório, ficando, porém, o limite superior sempre ao redor de 40 e 50 U/L. TGO e TGP acima de 150 U/L sugerem fortemente doença do fígado. Apenas pelas transaminases elevadas não é possível saber a causa da lesão do fígado, sendo necessária uma maior investigação. TGO e TGP maiores que 1000 U/L são causadas habitualmente por hepatites virais, hepatites por drogas (mais comum é intoxicação por paracetamol) ou hepatite isquêmica. É importante salientar que é perfeitamente possível ter uma doença hepática crônica e possuir transaminases normais. Isso é muito comum em pessoas com hepatite C crônica, por exemplo.

Enquanto as transaminases são usadas para se avaliar lesões das células do fígado, a fosfatase alcalina(FA) e a Gama GT(GGT) são enzimas que se elevam quando há lesão das vias biliares. (PINHEIRO , P .2013)

A GGT e a fosfatase alcalina são enzimas presentes nas células das vias biliares, e analogamente ao TGO e TGP, a lesão dessas células causa a elevação de suas enzimas no sangue.Porém, a GGT e a FA não são tão específicas para as vias biliares quanto a TGO e, principalmente, a TGP são para o fígado. A fosfatase alcalina pode ser encontrada em grande quantidade em vários outros órgãos, principalmente nos ossos, placenta e intestinos. A Gama GT também encontra-se no coração, no pâncreas e no próprio fígado. Em geral, o que sugere lesões das vias biliares é a elevação concomitante de ambas enzimas. (PINHEIRO,P.2013)

O abuso de bebida alcoólicas costuma causar uma elevação maior da GGT do que a fosfatase alcalina. Um doente com elevação de TGP menor que TGO e uma GGT maior que a fosfatase alcalina, provavelmente tem uma doença hepática causada por álcool. Doenças do fígado que causem lesão das vias

biliares intra-hepáticas podem cursar com elevação da TGO, TGP e também de GGT e FA. Do mesmo modo, obstruções das vias biliares que cursem com lesão do fígado também podem se apresentar com elevação das 4 enzimas. (PINHEIRO , P . 2013)

4.16 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Alguns pacientes podem ter dor abdominal superior ligeira a moderada, perda ponderal, saciedade precoce ou uma massa palpável no abdómen superior, sendo estes sintomas geralmente indicativos de lesão avançada. (KEW MC et al 1971)

Outras apresentações incomuns incluem: icterícia obstrutiva (por invasão da árvore biliar ou raramente como resultado de hemobilia), diarreia (BRUIX Jet al 1990), dor óssea ou dispneia (devido a metástases), hemorragia intraperitoneal por ruptura do tumor, febre (por necrose tumoral central) e Síndromes paraneoplásicas que se podem traduzir como:

- Hipoglicemia: que geralmente ocorre no CHC avançado, pensa-se resultar das elevadas necessidades metabólicas do tumor e é tipicamente ligeira e assintomática. Menos de 5% dos tumores segrega Fator de crescimento insulín-like II, que pode causar hipoglicemia severa e sintomática, por vezes precocemente no curso da doença. (TIETGEUJ et al 1998)

- Eritrocitose: provavelmente pela secreção tumoral de eritropoietina (EPO). Apesar dos valores de EPO poderem estar presentes em até 23% dos pacientes com CHC, elevações da hemoglobina ou hematócrito são raras, sendo que a maioria dos doentes apresentam anemia ao diagnóstico devido a outros efeitos do tumor (KEW M, FISHER J, 1986).

- Hipercalcemia: apesar de estar associada, por vezes, a metástases osteolíticas, a hipercalcemia pode estar presente na ausência de metástases ósseas, mas no contexto da secreção de uma proteína relacionada com hormônio paratiroideano. (LOPES SMO,2009)

- Diarreia aquosa: o mecanismo que está na sua base não é completamente compreendido, mas poderá estar relacionado com a secreção de péptidos que causam a secreção intestinal, incluindo o Polipeptídeo intestinal vasoativo, gastrina e péptidos com imunorreactividade semelhante à prostaglandina. (LOPES SMO,2009)
- Manifestações dermatológicas: são inespecíficas para o diagnóstico, incluindo Dermatomiosite, Pênfigo foliáceo, o sinal de Leser-Trelat, Pitiríase rotunda, e porfiria cutânea tardia. (LOPES SMO,2009)

5. DISCUSSÃO

O hepatocarcinoma é um tumor frequente quando se trata das neoplasias do fígado. Os fatores de risco como cirrose, hepatite B e C entre os outros estão associados em todos os casos, com ênfase em fígados cirróticos relatados neste trabalho. A apresentação diferenciada quanto a composição e forma são bastante conhecidas embora algumas sejam raras e possuam fatores secundários.

O fígado é um órgão complexo com mais de 500 funções, algumas ainda desconhecidas ou com hipóteses não conclusivas, mas que em um processo patológico permitem um diagnóstico físico e clínico apurado.

As dosagens de enzimas e proteínas como a alfafetoproteína são aliados no diagnóstico, prognóstico e tratamento da doença, embora os valores de alfafetoproteína na grande maioria dos casos se encontrem normais. Para isso a utilização do diagnóstico por imagem é fundamental e indiscutível.

A Ressonância Magnética é tida como um padrão ouro na avaliação de vísceras por possuir melhor definição de estruturas anatômicas, localização das lesões, além de não ser um método invasivo. Por esta e outras razões, está presente cada vez mais na literatura. O aprimoramento das sequências como é o caso do In/out phase não deixa a desejar no exame para fim de diagnóstico, tendo sido utilizado além de outras sequências em todos os artigos abordados.

A abordagem do Hepatocarcinoma Fibrolamelar foi importante para conhecimento clínico já que o público alvo é diferenciado do hepatocarcinoma clássico e o fato de não estar associado a nenhum fator de risco conhecido. A Ressonância Magnética se mostra fundamental dito que ela pode avaliar e demonstrar um comportamento incerto fundamental para o médico. As sequências dinâmicas são um diferencial, bem como o contraste paramagnético Gadolínio.

Todos os artigos ressaltam a acurácia de resultados da RM quanto a caracterização de tumores. Reconhecem que o método é bastante avançado, e sua utilização deve ser indispensável.

6. CONCLUSÃO

A partir deste trabalho pode-se concluir que a RM teve seus avanços, superando as tecnologias convencionais com sucesso. Ela como complementação ou singularmente é bastante sensível às patologias, permitindo hoje, que o paciente tenha o melhor direcionamento ao tratamento.

A RM não utiliza radiação ionizante e não tem uma abordagem invasiva, tornando a técnica de biópsia percutânea necessária somente quando os diagnósticos de imagem forem incertos, e o resultado desta teria um impacto direto na abordagem terapêutica.

É importante não só estudar as metodologias de diagnóstico, como também é recomendável a vigilância aos grupos com risco mais elevado de desenvolver CHC. Apesar da tecnologia andar com passos largos, muitos casos dessa e outras patologias ainda é diagnosticado em estágios avançados.

A Ressonância Magnética nos últimos dez anos, com as melhorias de softwares e aquisições mais rápidas de imagem, é atualmente considerada padrão ouro para avaliação abdominal, com ênfase no fígado.

7. REFERÊNCIAS

- Acervo A.C. CAMARGO CANCER CENTER
- AKRIVIADIZ EA. **Hemoperitoneum in patients with ascites.** Am J Gastroenterol1997;92:567–575.
- BERGER C,Diamant P, HermidaPaulinF,PereyraM,Tejo M : **Encefalopatia hiperamoniémica y hepatocarcinoma fibrolamelar-** Medicina(Buenos Aires) 2012; 72: 425-427

- BEZERRA A , D'Ippolito G, Martelli P, Pinto G, Galvão M, Szejnfeld J. **Calcificações hepáticas: frequência e significado.** Radiol Bras 2003;36:199– 205
- BIALECKI ES, Ezenekwe, AM, Brunt, EM, et al. **Comparison of liver biopsy and noninvasive methods for diagnosis of hepatocellular carcinoma.** ClinGastroenterolHepatol 2006; 4:361.)
- BLUM HE. **Molecular targets for prevention of hepatocellular carcinoma.** Dig Dis. 2002;20(1):81-90) (Tan A, Yeh SH, Liu CJ, Cheung C, Chen PJ. Viral hepatocarcinogenesis: from infection to cancer. Liver Int. 2008 Feb;28(2):175-88
- BRAVO A et al .**Percutaneous liver biopsy.** UpToDate. 2009
- BRECHOT C. **Molecular mechanisms of hepatitis B and C viruses related to liver carcinogenesis.** Hepatogastroenterology. 1998;45:(Suppl3):1189-1196
- BRUIX J, Castells, A, Calvet, X, et al. **Diarrhea as a presenting symptoms of hepatocellular carcinoma.** DigDisSci 1990; 35:681.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Neprogenicfibrosingdermopathy associated with exposure to gadolinium-containing contrast agents** - St. Louis, Missouri, 2002-2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007;56:137-41.
- CHAIB E, Ribeiro Junior MAF, Saad WA. **Carcinoma Hepatocelular- Dos fatores de risco ao tratamento.** São Paulo: Atheneu; 2004
- CHANG MH, Chen TH, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, Ni YH, Chen CJ, Chen DS; Taiwan Childhood HCC Study Group. **Prevention of hepatocellular carcinoma by universal vaccination against hepatitis B virus: the effect and problems.** ClinCancer Res. 2005 Nov 1;11(21):7953-7)
- CHEN CY, Lin XZ, Shin JS, Lin CY, Leow TC, Chang TT. **Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. A review of 141 Taiwanese cases and comparison with nonrupture cases.** J ClinGastroenterol 1995;21:238–242

- CHEN D, Sung, J, Shen, J, et al. **Serum alpha-fetoprotein in early stages of human hepatocellular carcinoma.** Gastroenterology 1984; 86:1404
- COLLIER J, Sherman, M. **Screening for hepatocellular carcinoma.** Hepatology 1998; 27:273
- COUGOT D, Neuveut C, Buendia MA. **HBV induced carcinogenesis. J Clin Virol.** 2005 Dec;34Suppl 1:S75-8) (Kew MC. Prevention of hepatocellular carcinoma HPB (Oxford). 2005;7(1):16-25
- COWPER SE, Bucala R. **Nephrogenic fibrosing dermopathy: suspect identified, motive unclear.** Am J Dermatopathol. 2003;25:358.
- DI BISCEGLIE AM, Carithers RL Jr, Gores GJ. **Hepatocellular carcinoma. Hepatology,** 1998;28:1161-1165
- DI BISCEGLIE AM. **Hepatitis B and hepatocellular carcinoma.** Hepatology. 2009 May;49(5 Suppl):S56-60)
- D'IPPOLITO,G, Faria S, Szejnfeld J. **Carcinoma hepatocelular:aspectos tomográficos.**Radiol -Bras2000;33:295–299) (Fernandez MP, Redvanly RD. Primary hepatic malignant neoplasms. Radiol Clin North Am 1998;36:333–348
- EASTWOOD GL. **Liver Biopsy.** In: Atlas of Bedside Procedures, 2nd ed, Vanderslam, TJ, Cutler, BS, Wheeler, HB (Eds), Little Brown, Boston 1988. p. 393.
- EDMONSON HA. Differential diagnosis of tumors and tumorlike lesions of liver in infancy and childhood. Arch Dis Child 1956; 1: 168-86
- EI-SERAG HB, Mason AC. **Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States.** N Engl J Med, 1999;340:745-750
- FALCONER, IR. **Tumor Promotion and Liver Injury Caused by Oral Consumption of Cyanobacteria.** Environmental Toxicology and Water Quality, 6: 177-184

- FASANI P, Sangiovanni, A, De Fazio, C, et al. **High prevalence of multinodular hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis attributable to multiple risk factors.** Hepatology 1999; 29:1704
- FEO CF, Marrosu A, Scanu AM, et al. **Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma: report of a case.** Eur J GastroenterolHepatol 2004;16:933– 936.)
- FERNANDEZ MP, Redvanly RD. **Primary hepatic malignant neoplasms.** RadiolClin North Am 1998;36: 333–348.
- FRENNY PC, Baron RL, Teefey SA. **Hepatocellular carcinoma: reduced frequency of typical findings with dynamic contrast-enhanced CT in a non-Asian population.** Radiology 1992;182:143–148
- GANNE-CARRIE N, Chastang C, Chapel F, et al. **Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver large cell dysplasia in Western patients with cirrhosis.** Hepatology, 1996;23:1112-1118.
- GONWA ME, Casillas J, Livingstone AS, Robinson PG. **Cystic hepatocellular carcinoma: CT findings.** J ComputAssistTomogr1991;15:1045 1047

- GONZALEZ MA, Goldenberg A, Triviño T, Salum MR, Lanzoni VP, Lobo EJ,Rinaldis A, Schraibman V. **Resultados do tratamento cirúrgico do carcinoma hepatocelular.** Einstein. 2004; 2(4):292-7
- HAMILTON SR, Aaltonen LA (ed). **Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. In: Pathology and genetics of the digestive system.** Lyon: IARC Press; 2000, p 159-72.
- HERRADOR JV,QUEVEDO AIL et al. **Patología y terapêutica quirúrgica aplicada.**Universidad Alfonso X El Sabio,2011.

- HONDA H, Kaneko K, Maeda T, et al. **Small hepatocellular carcinoma on magnetic resonance imaging. Relation of signal intensity to angiographic and clinicopathologic findings.** Invest Radiol 1997;32: 161–168.
- HU KQ, Kyulo, NL, Lim, N, et al. **Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma.** Am J Gastroenterol 2004; 99:860.
- HWANG GJ, Kim MJ, Yoo HS, Lee JT. **Nodular hepatocellular carcinomas: detection with arterial, portal and delayed-phase images at spiral CT.** Radiology 1997;202:383–388
- IKEDA M, Okada S, Ueno H, Okusaka T, Kuriyama H. **Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma with multiple lung metastases: a case report.** Jpn J ClinOncol2001;31:454–458.
- JUNQUEIRA LC, Carneiro J. **Histologia Básica.**10°Ed.Guanabara Koogan S.A,2004.
- KARAM HAM. **Risco de Fibrose Sistêmica Nefrogênica com o Uso de Contraste a Base de Gadolínio em Doença Renal Crônica.** Jornal Brasileiro de Nefrologia.30/1;:66-7,2008.
- KEW M, Fisher, J. **Serum erythropoietin concentrations in patients with hepatocellular carcinoma.** Cancer 1986; 58:2485.
- KEW MC, Dos Santos, HA, Sherlock, S. **Diagnosis of primary cancer of the liver.** Br Med J 1971; 4:408.
- KEW MC. **Prevention of hepatocellular carcinomaHPB** (Oxford). 2005;7(1):16-25
- KIMURA H, Inoue T, Konishi K, et al. **Hepatocellular carcinoma presenting as extrahepatic mass on computed tomography.** J Gastroenterol 1997;32: 260–263

- KOJIRO M. **Pathology of early hepatocellular carcinoma: progression from early to advanced.** Hepatogastroenterology, 1998;45:(Suppl3):1203-1205
- KOUSHIMA Y, Ebara M, Fukuda H, et al. **Small hepatocellular carcinoma: assessment with T1-weighted spin-echo magnetic resonance imaging with and without fat suppression.** Eur J Radiol 2002;41:34–41.
- KUMAR V, Abbas AK, Fausto N. **O Fígado e as Vias Biliares**, In: Robbins e Coltran. Patologia - Bases Patológicas das Doenças. 7ª Ed, Rio de Janeiro, Elsevier, 2005;968-972.
- LAI EC, Ng IO, Ng MM, et al. **Long-term results of resection for large hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of clinicopathological features.** Hepatology 1990;11:815–818
- MARTINS L. **Imagem por Ressonância Magnética (RM) do abdômem:** Revista online: Sintomas, causas e curas. Agosto/2012
- MARUYAMA A, Murabayashi K, Hayashi M, et al. **Hepatocellular carcinoma complicated by gastrointestinal hemorrhage caused by direct tumor invasion of stomach.** J HepatobiliaryPancreatSurg 1999;6:90–93
- MAZZOLA AA. **Ressonância Magnética: Princípios de formação de imagem e aplicações em imagem funcional.** Revista Brasileira de Física Médica 117-29,2009.
- MORADPOUR D, Blum HE, Eur J. **GastroenterolHepatol.**200 May;17(5):477-83
- NAGANO K, Fukuda Y, Nakano I, et al. **An autopsy case of multilocular cystic hepatocellular carcinoma without liver cirrhosis**Hepatogastroenterology 2000;47:1419–1421.
- NAKAJIMA T, Moriguchi M, Watanabe T, et al. **Recurrence of hepatocellular carcinoma with rapid growth after spontaneous regression.** World J Gastroenterol 2004;10:3385–3387

- NOBREGA AI. **Técnicas em Ressonância Magnética Nuclear**.1ºEd; 134p.Atheneu,2006.
- NUNES PP, Moreira AL. **Fisiologia Hepática**. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto-Serviço de Fisiologia,2006.
- OHLSSON, B, Nilsson, J, Stenram, U, et al. **Percutaneous fine-needle aspiration cytology in the diagnosis and management of liver tumours**. Br J Surg 2002; 89:757
- OLIVEIRA CPMS. **Revista de Hepatologia –FMUSP**, 2000.
- OKUDA K, Peters RL, Simson IW. **Gross anatomic features of hepatocellular carcinoma from three disparate geographic areas. Proposal of new classification** Cancer 1984;54:2165–2173
- OUTWATER EK, Blasbalg R, Siegelman ES, Vala M. **Detection of lipid in abdominal tissues with opposed- phase gradient-echo images at 1.5 T: techniques and diagnostic importance**. RadioGraphics 1998;18:1465–1480
- OZARAS R, Tahan V. **Acute hepatitis C: prevention and treatment**. Expert Ver AntinfectTher. 2009 Apr;7(3):351-61
- PAPAORDANOU F, Junior MAFR, Saad.WA: **Prevenção do carcinoma hepatocelular**. ABCD Arq Bras Cir Dig ArtigoRevisão 2009;22(2):115-9
- PÁR A. **Prophylaxis and treatment of chronic viral hepatitis as the prevention of hepatocellular carcinoma**. OrvHetil. 2009 Jan 4;150(1):19-26
- PARREIRA DR. Hospital Nossa Senhora de Fátima. **Marca passo Compatível com RM**.08/2013
- PERAZELLA MA, Rodby RA. **Gadolinium use in patients with kidney disease: A cause for concern**. Semin Dial. 2007;20:179-8
- PIMENTA J.R, MASSABKI P.S .**Carcinoma hepatocelular: um panorama clínico** -RevBrasClinMed, 2010;8:59-67
- PINHEIRO P. **TGO,TGP, Gama GT e Fosfatase alcalina**.MD saúde .2013

- REGIMBEAU JM, Farges O, Shen BY, Sauvanet A, Belghiti J. **Is surgery for large hepatocellular carcinoma justified.** J Hepatol 1999;31:1062–1068.
- Revista Radiologia Brasileira, 2010.
- ROSAS G. **Radiologia Brasileira**;39(2):137-143, 2006.
- SANTOS CER. **Tumores Primários do Fígado**, In: Castro LS, Corrêa JHS. Tratamento Cirúrgico do Câncer Gastrointestinal. Rio de Janeiro, Revinter, 2005;417-429
- SILVA M., Hegab, B, Hyde, C, et al. **Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis.** Gut 2008; 57:1592
- SOREIDE O, Czerniak, A, Bradpiece, H, et al. **Characteristics of fibrolamellar hepatocellular carcinoma.** A study of nine cases and review of the literature. Am J Surg 1986; 151:518
- STOUPIIS C, Taylor HM, Paley MR, et al. **The Rocky liver: radiologic-pathologic correlation of calcified hepatic masses.** RadioGraphics 1998;18:675–685; quiz 726
- SZEJNFELD D. **Radiologia Brasileira**;39(2):137-143, 2006.
- TIETGE UJ, Schofl, C, Ocran, KW, et al. **Hepatoma with severe non-islet cell tumor hypoglycemia.** Am J Gastroenterol 1998; 93:997
- UENO Y, Sollano JD, Farrell GC. **Prevention of hepatocellular carcinoma complicating chronic hepatitis C.** J GastroenterolHepatol. 2009 Apr;24(4):531-6
- YOSHIKAWA J, Matsui O, Takashima T, et al. **Fatty metamorphosis in hepatocellular carcinoma: radiologic features in 10 cases.** AJR 1988;151:717– 720.
- WESTBROOK C, Carolyn Kaut Roth & John Talbot. **Ressonância Magnética: Aplicações Práticas.**4ªEd. 388p ,2013.

- WU JT. **Serum alpha-fetoprotein and its lectin reactivity in liver disease: A review.** Ann ClinLabSci 1990; 20:98