

Utilidad de la colangiorresonancia magnética en el estudio de la enfermedad hepatobiliar en pacientes adultos con fibrosis quística

F. Pérez-Aguilar, V. Martínez-Sanjuán^b, G. Montoliú^b, M. Lloret^a, J. Ferrer-Calvete, J. Ponce y J. Berenguer

Servicios de Medicina Digestiva y de ^aRadiodiagnóstico. Hospital Universitario La Fe. ^bCentro de Diagnóstico ERESA. Valencia.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Dado que las alteraciones de los conductos biliares en la fibrosis quística remedian a las de la colangitis esclerosante primaria (CEP), la colangiorresonancia magnética (CRM) podría ser de utilidad diagnóstica, sobre todo teniendo en cuenta su carácter no invasivo.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se han estudiado prospectivamente 26 pacientes adultos con fibrosis quística, 11 con hepatopatía previamente diagnosticada mediante la clínica, exploración física, pruebas de función hepática y ecografía abdominal (grupo A) y 15 sin hepatopatía aparente (grupo B). A todos se efectuaron pruebas de función hepática, ecografía abdominal y CRM en equipos de 1,5 Teslas General Electric y Siemens. Las imágenes de la CRM fueron interpretadas a ciegas por dos radiólogos con experiencia en interpretación de las alteraciones biliares en la fibrosis quística.

RESULTADOS: En 6 de los 11 pacientes del grupo A, se encuentran signos de cirrosis hepática en la CRM (nodularidad, superficie irregular, esplenomegalia, varicosidades); cuatro de ellos con imágenes arrosariadas en el colédoco y los intrahepáticos; de los otros cinco con hepatopatía previa no cirrótica dos presentan conductos intrahepáticos arrosariados, dos dilatación de los conductos intrahepáticos, y el quinto hepatosplenomegalia con esteatosis hepática. De los 15 pacientes del grupo B, en cinco se objetivan anomalías de los conductos biliares, correspondiendo en tres a imágenes arrosariadas de los hepáticos y/o del colédoco, en uno a estenosis del hepático común con rigidez de las vías intrahepáticas, y en el otro a irregularidades del calibre de la vía intrahepática sin dilatación con sospecha de litiasis intrahepática.

CONCLUSIONES: La CRM es una técnica útil para el estudio de la enfermedad hepatobiliar en la fibrosis quística, por haber detectado anomalías en todos nuestros pacientes previamente filiados de hepatopatía, y por objetivar lesiones ductulares no apreciables por otras técnicas de imagen no invasivas.

UTILITY OF MAGNETIC RESONANCE CHOLANGIOGRAPHY IN THE STUDY OF HEPATOBIILIARY DISEASE IN ADULT PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

INTRODUCTION: Because alterations in the bile ducts found in cystic fibrosis mimic those found in primary sclerosing cholangitis, magnetic resonance cholangiography (MRC) could be a useful diagnosis technique, especially because it is non-invasive.

MATERIAL AND METHODS: We prospectively studied 26 adult patients with cystic fibrosis. Of these, 11 had liver disease previously diagnosed on the basis of symptomatology, physical examination, liver function tests and abdominal ultrasound (group A) and 15 had no apparent liver disease (group B). In all patients liver function tests, abdominal ultrasound and MRC using 1.5 Teslas General Electric and Siemens systems were carried out. The images were interpreted blind by two radiologists with experience in the interpretation of biliary alterations in cystic fibrosis.

RESULT: In 6 of the 11 patients in group A, MRC showed signs of liver cirrhosis (nodularity, irregular surface, splenomegaly, varicosity); 4 patients showed rose-colored images in the choledoch and intrahepatic ducts; of the 5 patients with previous non-cirrhotic liver disease, 2 showed rose-colored intrahepatic ducts, 2 showed dilatation of the intrahepatic ducts and 1 showed hepatosplenomegaly with hepatic steatosis. Of the 15 patients in group B, bile duct anomalies were found in 5. Of these, 3 showed rose-colored images of the hepatic ducts and/or choledoch, 1 showed stenosis of the common hepatic duct with rigidity of the intrahepatic ducts and 1 showed irregularities in the caliber of the intrahepatic ducts without dilatation, which were suspicious for intrahepatic lithiasis.

CONCLUSIONS: MRC is a useful technique in the study of hepatobiliary disease in cystic fibrosis because it detected anomalies in all our patients previously diagnosed with liver disease and revealed ductal lesions not revealed by other non-invasive techniques.

Correspondencia: Dr. F. Pérez-Aguilar.
Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario La Fe.
Avda. de Campanar, 21. 46009 Valencia.

Recibido el 15-6-2000; aceptado para su publicación el 29-9-2000.

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 122-126)

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad congénita potencialmente letal más común de la raza blanca, transmitiéndose de forma autosómica recesiva. Se caracteriza por una disfunción de las glándulas exocrinas, con alteraciones hidroelectrolíticas y de las mucoproteínas¹. La supervivencia que en la década de los sesenta era de sólo unos 4 años, se aproximará a los 40 años en los nacidos en los noventa² gracias a los avances terapéuticos. La prevalencia de enfermedad hepática manifiesta clínicamente oscila entre un 2,2 y un 24,5%³⁻⁶. Es importante el diagnóstico precoz de la hepatopatía pues la mayoría de las cirrosis suelen ya estar establecidas en la pubertad, planteándose la posibilidad de que un tratamiento con ácido ursodesoxicólico en los estadios iniciales de la enfermedad hepatobiliar pudiera prevenir la evolución a cirrosis. Dada la limitada rentabilidad diagnóstica para el estudio de las anomalías de la vía biliar de técnicas como la biopsia hepática, la ecografía en tiempo real o suplementada con eco-Doppler o la escintigrafía hepatobiliar, con respecto a la colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) o la colangiografía transparietohepática, con el inconveniente de estas dos últimas de ser invasivas, y teniendo en cuenta que las alteraciones de los conductos biliares en la FQ remedian a las de la colangitis esclerosante primaria (CEP), la colangiorresonancia magnética (CRM) podría ser de utilidad diagnóstica, por su carácter no invasivo y por su alta sensibilidad y especificidad similar a la obtenida mediante CPRE, lo que nos ha hecho que valoremos prospectivamente la utilidad de la CRM en pacientes adultos con FQ.

PACIENTES Y MÉTODOS

Para investigar la presencia de alteraciones del tracto biliar mediante CRM se ha estudiado prospectivamente a 26 pacientes adultos con FQ (17 varones) con una media de edad de 19 (límites, 16-29 años), diferenciando dos grupos: a) 11 pacientes con hepatopatía previamente diagnosticada por la clínica, exploración física, pruebas de función hepática y ecografía abdominal, y b) 15 pacientes sin hepatopatía aparente. La edad al diagnóstico de la FQ fue de $5,9 \pm 7,3$ años (límites, recién nacidos a 20 años). El diagnóstico de FQ se confirmó mediante el test del sudor, y disponemos en 22 pacientes del estudio genético para las 14 mutaciones más frecuentes en nuestro medio. Se establecieron criterios para estratificar la intensidad de la esteatorrea, la insuficiencia respiratoria y la malnutrición. La esteatorrea se consideró leve cuando se necesitaron menos de 500 U lipasa/kg/comida para controlarla, moderada entre 500 y 1.000 U y grave cuando eran más de 1.000 U. La insuficiencia respiratoria se consideró leve si la FEV₁ y la FVC eran superiores al 70%, moderada si eran entre 50-69% y grave cuando eran inferiores al 50%. La malnutrición se calificó de leve cuando el peso ideal para la talla era del 80-90%, moderada entre el 70 y el 80% y grave si era inferior al 70%. A todos se efectuaron pruebas de función hepática, ecografía abdominal, descartándose otras posibles causas de hepatopatía, incluyendo la colangitis esclerosante secundaria.

La CRM se realizó con dos equipos de resonancia magnética (RM) con un imán superconductor de uso clínico de 1,5 T (GEMS y SIEMENS). Utilizamos la antena de superficie en Phased Array. En nuestro protocolo de estudio realizamos inicialmente un estudio morfológico estándar de abdomen superior con las secuencias siguientes: localizador coronal SPGR/FLASH, planos axiales en SE T1W, planos transversales en FSE T2W/TSE T2W con Fat Sat, planos coronales en FSE T2W/TSE T2W. A partir de las imágenes del estudio morfológico practicamos las siguientes secuencias con la finalidad de obtener imágenes con elevada ponderación en T2, sin señal del tejido estacionario, para la visualización del árbol biliopancreático: planos coronales, axiales, coronales oblicuos SSFSE T2W/TSE T2W con Fat Sat. Las secuencias fueron adquiridas en apnea. En todas ellas el TE fue superior a 500 ms, siendo el TR infinito en el caso de la secuencia SSFSE y de 4.000 ms en el caso de TSE 240. El espesor de corte en estas secuencias fue de 60-870 mm

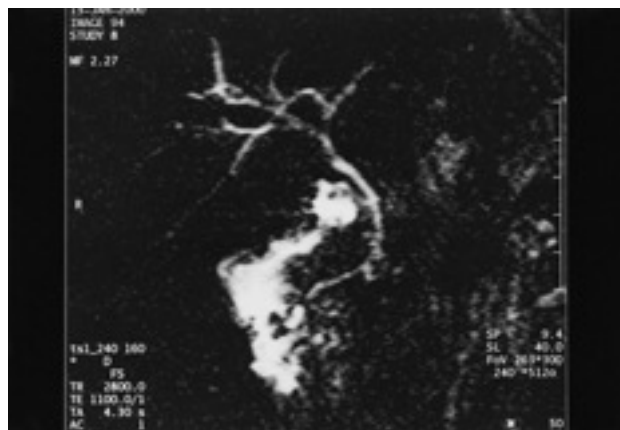


Fig. 1. CRM que evidencia una vía biliar normal en un paciente con FQ.

con lo que se obtienen vistas generales del árbol biliar. La matriz fue de 256×256 y el FOV de 40. Planos coronales, coronales oblicuos SSFSE T2W/TSE T2W (ETL 240) con Fat Sat, pero con un espesor fino, es decir, de 3 a 5 mm, sin separación entre ellos con adquisición *interleaved*. Esta secuencia fue adquirida también en apnea. Las características de TR, TE, FOV y matriz fueron las mismas que las anteriores. Estas imágenes fueron evaluadas tanto cada una por separado como globalmente con el algoritmo MIP (*maximum intensity projection*) en alta resolución. En algunos casos se completó el estudio con planos coronales 3D FSE/TSE T2 W con Fat Sat. Las imágenes fueron tratadas con el algoritmo MIP con el fin de tener una visión global de la vía biliar y pancreática, además de estudiarlas individualmente como particiones. Las imágenes de la CRM fueron interpretadas a ciegas por dos radiólogos con experiencia en interpretación de las alteraciones biliares en la FQ, describiendo la presencia de estenosis, dilataciones, litiasis y otras anomalías de los conductos biliares, así como alteraciones del parénquima hepático y signos de hipertensión portal. Cuando había discordancia en las interpretaciones, la decisión final era tomada de mutuo acuerdo. Para valorar la variación interobservador en la interpretación de las imágenes fueron calculadas las estadísticas kappa para los dos radiólogos⁷. El nivel de concordancia fue definido mediante la prueba de kappa de la siguiente manera: menos de 0, no concordancia; 0-0,4, escasa concordancia; 0,41-0,75, buena concordancia; 0,76-1,00, excelente concordancia.

RESULTADOS

Los valores kappa evidenciaron una buena o excelente concordancia en la interpretación de las imágenes de la CRM entre los dos radiólogos; las discordancias fueron más frecuentes durante los primeros exámenes presumiblemente en relación con la menor experiencia por parte de los radiólogos en este tipo de patología. En la figura 1 se muestra una CRM normal en un paciente con FQ. En 6 de los 11 pacientes del grupo A (dos de ellos con antecedentes de hemorragia por varices esofágicas eficazmente erradicadas mediante ligadura con bandas) se detectan signos de cirrosis hepática en la CRM (nodularidad, superficie irregular, esplenomegalia, varicosidades); tres de ellos con imágenes arrosariadas en el colédoco y de los intrahepáticos (fig. 2), otro con estenosis del hepático común, vía intrahepática izquierda arrosariada y colelitiasis (fig. 3); no detectando anomalías ductulares en los otros dos cirróticos, aunque ambos presentan la vía biliar intra y extrahepática de calibre muy fino (fig. 4). De los cinco con hepatopatía previa no cirrótica 2 tienen conductos intrahepáticos arrosariados, uno dilatación de los conductos intrahepáticos y 3 quistes biliares de 1 cm, otro dilatación

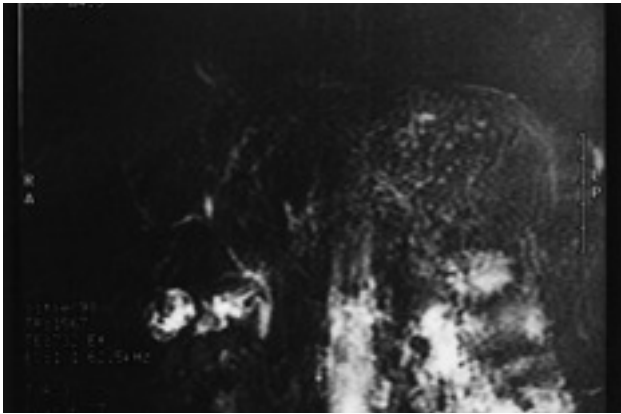


Fig. 2. CRM que evidencia imágenes arrosariadas en el hepático común y los conductos biliares intrahepáticos en paciente cirrótico.

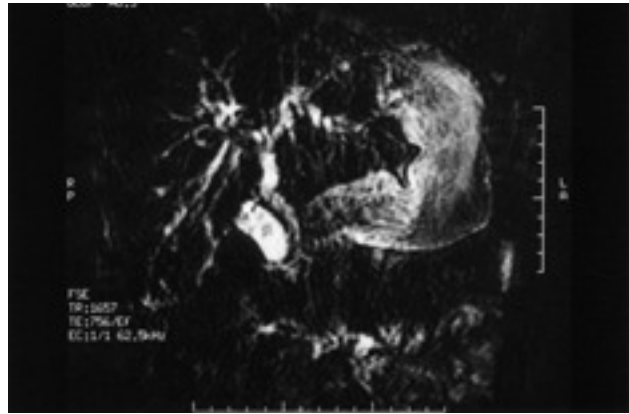


Fig. 4. CRM que muestra vía biliar intra y extrahepática de calibre fino en paciente cirrótico.

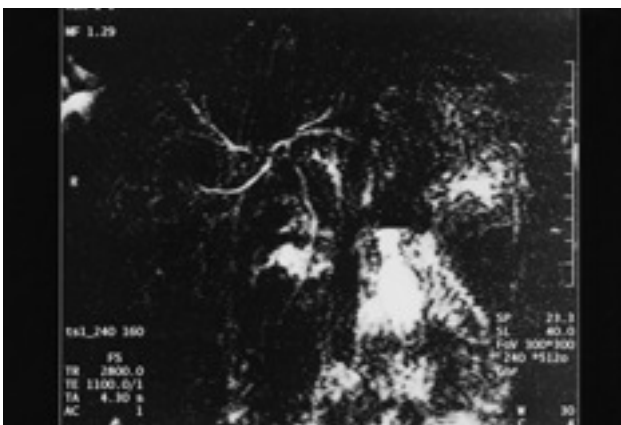


Fig. 3. CRM que pone de manifiesto estenosis del hepático común, vía biliar intrahepática izquierda arrosariada y coledolitiasis en paciente cirrótico.

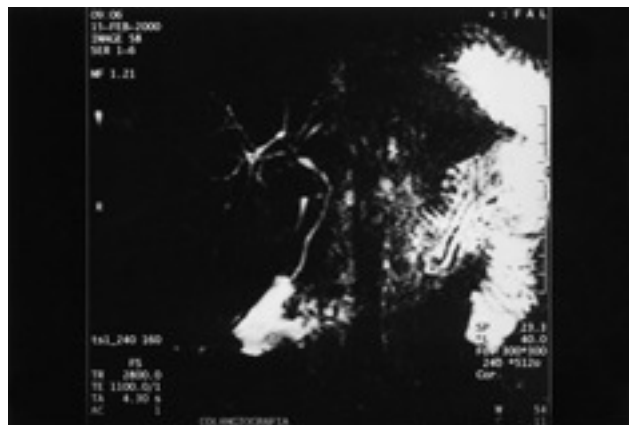


Fig. 5. CRM que evidencia vía biliar intrahepática con múltiples estenosis y dilataciones con sospecha de litiasis en su interior, coledocolitiasis y coledolitiasis en paciente con hepatopatía no cirrótica.

nes y estenosis de la vía biliar intrahepática con litiasis en su interior, coledocolitiasis y coledolitiasis (fig. 5), y el quinto hepatosplenomegalia homogénea con esteatosis hepática en un diabético insulinodependiente.

De los 15 pacientes del grupo B, en cinco se objetivan anomalías de los conductos biliares, correspondiendo en uno a dilatación y arrosariamiento de los conductos intrahepáticos, en otro a irregularidad de ambos hepáticos, con zonas de reducción de calibre pero sin dilatación y con pequeños defectos que parecen corresponder a litiasis intrahepática, en otro arrosariamiento del colédoco y del hepático común, en el cuarto estenosis del hepático común con vías intrahepáticas rectilíneas de aspecto rígido (fig. 6), y en el otro, un paciente diabético y colecistectomizado por coledolitiasis, un ducto biliar izquierdo arrosariado y hepatosplenomegalia.

Se detectaron, pues, alteraciones ductulares en 13 de los 26 pacientes (50%), que correspondían a 8 de los 11 pacientes del grupo A (72,7%) (cuatro de ellos con patrón de cirrosis hepática en CRM), y 5 de los 15 del grupo B (33,3%).

Se objetivó mediante la CRM coledolitiasis en 3 pacientes del grupo A, en dos de ellos asintomática, y el tercero además con litiasis múltiple en los conductos intrahepáticos, y en 3 pacientes del grupo B, en dos de ellos sintomática,

por lo que fueron colecistectomizados y en otro asintomática, objetivando además litiasis intrahepática en otro del grupo B previamente colecistectomizado.

La ecografía hepática, aunque objetivó anomalías en la ecoestructura en la mayoría de los pacientes con hepatopatía, sólo detectó dilatación de la vía biliar intrahepática en un paciente con litiasis intrahepática y vesicular, detectando otras 5 coledolitiasis. Ninguno de nuestros pacientes fue estudiado mediante CPRE.

Todos los pacientes de ambos grupos presentaban esteatosis e insuficiencia respiratoria que en la mayoría eran graves o moderadas. Tenían antecedentes de síndrome oclusivo del intestino distal 3 pacientes del grupo A y tres del grupo B. En el grupo A un paciente presentaba malnutrición grave y dos moderada, y en el grupo B dos tenían malnutrición grave y tres moderada; la malnutrición parece determinada por la gravedad de la neumopatía y en menor medida de la hepatopatía.

El estudio genético efectuado a 9 pacientes del grupo A evidencia la mutación $\Delta F508$ en 8 (en cinco con carácter homocigoto), y otro la G551/otra; de los 13 pacientes del grupo B a los que se realizó, 10 presentan la mutación $\Delta F508$ (uno con carácter homocigoto), uno la N1303K/otra, otro la Y913X/G542X, y uno otra/otra.

Todos los pacientes del grupo A fueron tratados con ácido ursodesoxicólico a la dosis de 20 mg/kg/día, desde que se constató alteración persistente de las pruebas de función hepática y/o alteraciones en las técnicas de imagen, objetivando un descenso significativo de los valores de las enzimas hepáticas que llegaron a normalizarse en algunos pacientes. De los 5 pacientes del grupo B con anomalías de los conductos biliares tres han empezado un tratamiento con ácido ursodesoxicólico para observar la evolución de las lesiones ductulares, dejándose los otros dos sin ursoterapia.

La prevalencia de hepatopatía en la FQ aumenta a medida que mejora la supervivencia de los niños con FQ (gracias primordialmente al correcto tratamiento de la enfermedad pulmonar), aunque la mayoría de las cirrosis ya están establecidas a la edad puberal⁵. En el desarrollo de la enfermedad hepatobiliar que puede evolucionar a una cirrosis multilobular, presumiblemente se asocian la obstrucción de los conductos biliares por la acumulación de una bilis anormalmente viscosa (por la disfunción de la proteína CFTR en el epitelio biliar) y la formación de ácidos biliares hidrofóbicos potencialmente lesivos sobre la membrana del canalículo biliar, que además sería más vulnerable a noxas de tipo infeccioso o inmunológico.

En una revisión de 46 pacientes adultos con FQ constatamos que la hepatopatía crónica fue después de la esteatosis (presente en el 91,3%), la complicación digestiva más frecuente, con una prevalencia del 21,7%, estando el 15,1% ya en estadio cirrótico en la niñez o en la adolescencia, requiriendo 2 pacientes la realización de trasplante hepático⁸. Ello obliga a intentar diagnosticar más precozmente esta entidad, con vistas a que las lesiones en estadios iniciales pudieran ser frenadas o mejoradas con la administración de ácido ursodesoxicólico, como sucede en la cirrosis biliar primaria⁹.

detectan anomalías en las pruebas de función hepática pero no predicen el grado de lesión, pues incluso en estadio cirrótico pueden ser normales. La biopsia hepática no está exenta de morbilidad, y puede haber errores de interpretación, dada la distribución focal de la lesión inicial y el patrón macronodular en el estadio cirrótico¹⁰. La ecografía en tiempo real, en ocasiones suplementada con eco-Doppler, puede identificar estadios precirróticos¹¹. La escintigrafía hepatobiliar puede aportar información anatómica y funcional¹². No obstante, ambas técnicas resultan poco concluyentes cuando se comparan con la colangiografía retrógrada o con la colangiografía transhepática, pero tienen el inconveniente de ser técnicas invasivas; precisamente varios autores con estas técnicas^{10,11,13,14} han detectado anomalías de los conductos biliares que remedan a las de la colangitis esclerosante primaria, pudiendo ser reflejo de una anomalía intrínseca del epitelio biliar o de fibrosis intramural. El estudio del árbol biliar mediante CRM, por ser una técnica no invasiva, que no requiere contraste, y por tener una muy alta sensibilidad y especificidad para la detección de anomalías mínimas en los conductos biliares^{15,16}, puede ser una herramienta útil para el estudio de la enfermedad hepatobiliar en la FQ. Durie et al¹⁷ en 27 adultos con FQ mediante la CRM encuentran que en el grupo de 9 pacientes con criterios de hepatopatía previa, cinco presentan anomalías parecidas a las de la CEP y cuatro lesiones biliares simples, y del grupo de 18 pacientes sin hepatopatía aparente, en cinco detectan lesiones parecidas a las de la CEP, y en 4 lesiones biliares simples. Nosotros hemos detectado alteraciones ductulares en 13 de los 26 pacientes, que correspondían a 8 de los 11 pacientes del grupo A (cuatro de ellos con patrón de cirrosis hepática en CRM), y cinco de los 15 del grupo B. Por tanto, nuestros resultados muy parecidos a los de Durie parecen confirmar esta hipótesis, aunque tienen que ser avalados por otros estudios más amplios. Cabe plantearse si convendría empezar la administración de ácido ursodesoxicólico a los pacientes a los que se hayan detectado mediante la CRM anomalías ductulares biliares, pese a que no presenten otros datos clínicos o analíticos, y comparar cómo evolucionan respecto a los que no se sometan a ursoterapia; probablemente dichas anomalías en muchos pacientes no tengan trascendencia clínica y no evolucionen a cirrosis, sobre todo en jóvenes o adultos, pero en los niños sí que puede ser importante su detección.

1. Welsh MJ. The path of discovery in understanding the biology of cystic fibrosis and approaches to therapy. *Am J Gastroenterol* 1994; 89 (Supl): 97-105.
2. Elborn JS, Shale DJ, Britton JR. Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000. *Thorax* 1991; 46: 881-885.
3. Stern RC, Stevens DP, Bot TF, Doershuk CF, Izant RJ, Matthews LW. Symptomatic hepatic disease in cystic fibrosis: incidence, course, and outcome of portal systemic shunting. *Gastroenterology* 1976; 70: 645-649.

4. Scott-Jupp R, Lama M, Tanner MS. Prevalence of liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 698-701.
5. Feigelson J, Anagnostopoulos C, Poquet M, Pecau Y, Munck A, Navarro J. Liver cirrhosis in cystic fibrosis-therapeutic implications and long term follow-up. *Arch Dis Child* 1993; 68: 653-657.
6. Nagel RA, Westaby D, Javaid D. Liver disease and bile duct abnormalities in adults with cystic fibrosis. *Lancet* 1989; 2: 1422-1425.
7. Bolumar F, Delgado M. Diseño de las investigaciones. Barcelona: Signo, 1999; 14-23.
8. Pérez-Aguilar F, Ferrer-Calvete J, Nicolás D, Berenguer J, Ponce J. Alteraciones digestivas en la fibrosis quística. Estudio retrospectivo de una serie de 46 pacientes adultos. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 72-78.
9. Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, Poupon R, and the UDC-PBC Study Group. A Multicenter controlled trial of ursodiol for treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1548-1554.
10. Gaskin KJ, Waters DLM, Howman-Giles R, De Silva M, Earl JW, Martin HCO et al. Liver disease and common-bile-duct stenosis in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 340-346.
11. Williams SGJ, Evanson JE, Barret N, Hodson ME, Boulton JE, Westaby D. An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *J Hepatol* 1995; 22: 513-521.
12. O'Connor PJ, Southern KW, Bowler IM, Irving HC, Robinson PJ, Littlewood JM. The role of hepatobiliary scintigraphy in cystic fibrosis. *Hepatology* 1996; 23: 281-287.
13. O'Brien S, Keogan M, Casey M, Duffy G, McErlean D, Fitzgerald MX et al. Biliary complications of cystic fibrosis. *Gut* 1992; 33: 387-391.
14. Waters DL, Dorney SFA, Gruca MA, Martin HCO, Howman-Giles R, Kan EA et al. Hepatobiliary disease in cystic fibrosis patients with pancreatic sufficiency. *Hepatology* 1995; 21: 963-969.
15. Bret PM, Reinhold C. Magnetic resonance cholangiopancreatography. *Endoscopy* 1997; 29: 472-486.
16. Soto JA, Barish MA, Yucel EK, Siegenberg D, Ferrucci JT, Chuttani R. Magnetic resonance cholangiography: comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 1996; 110: 589-597.
17. Durieu I, Pellet O, Simonot L, Durupt S, Bellon G, Durand DV et al. Sclerosing cholangitis in adults with cystic fibrosis: a magnetic resonance cholangiographic prospective study. *J Hepatol* 1999; 30: 1052-1056.