

CUANTIFICACIÓN DE GRASA Y HIERRO HEPÁTICO: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE ANÁLISIS MANUAL Y AUTOMATIZADO EN RESONANCIA MAGNÉTICA

Javier Bueno Balboa¹, Jorge El-Khatib Núñez¹, Ricardo Corredor Jerez², María Vivas Arias², Marta Sanjuan De La Guardia¹, Xabier Coscojuela Ojeda¹, Javier Abad Guerra¹, Miguel Ángel Pastrana Ledesma¹

1. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid

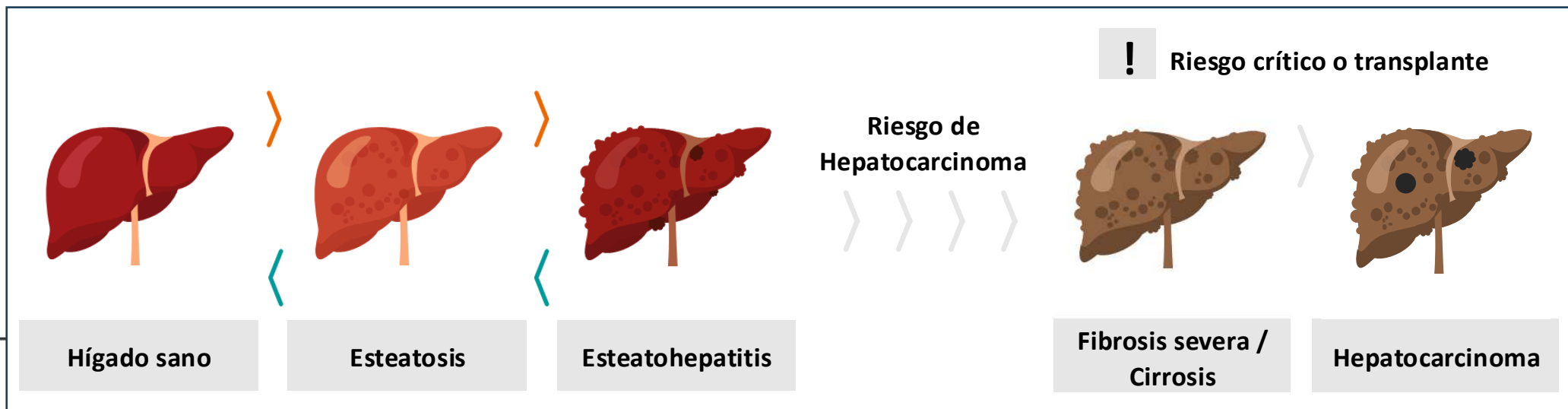
2. Siemens Healthineers, España

OBJETIVO DOCENTE

- Describir la metodología tradicional de análisis manual basada en regiones de interés (ROIs) en mapas R2* y sus limitaciones
 - Analizar el funcionamiento de una herramienta automatizada de cuantificación volumétrica hepática basada en inteligencia artificial
 - Determinar el grado de concordancia y reproducibilidad entre el método manual y el automatizado en pacientes con hepatopatía difusa
-

REVISIÓN DEL TEMA

- La **enfermedad hepática difusa** constituye actualmente uno de los problemas de salud pública más relevantes en los países desarrollados, debido a su **elevada prevalencia**, a su asociación con enfermedades metabólicas y al potencial **riesgo de progresión** hacia estadios avanzados de enfermedad **hepática crónica**
- La acumulación anómala de **grasa** en el hígado y la **sobrecarga de hierro** representan dos de los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en la **lesión hepatocelular crónica**



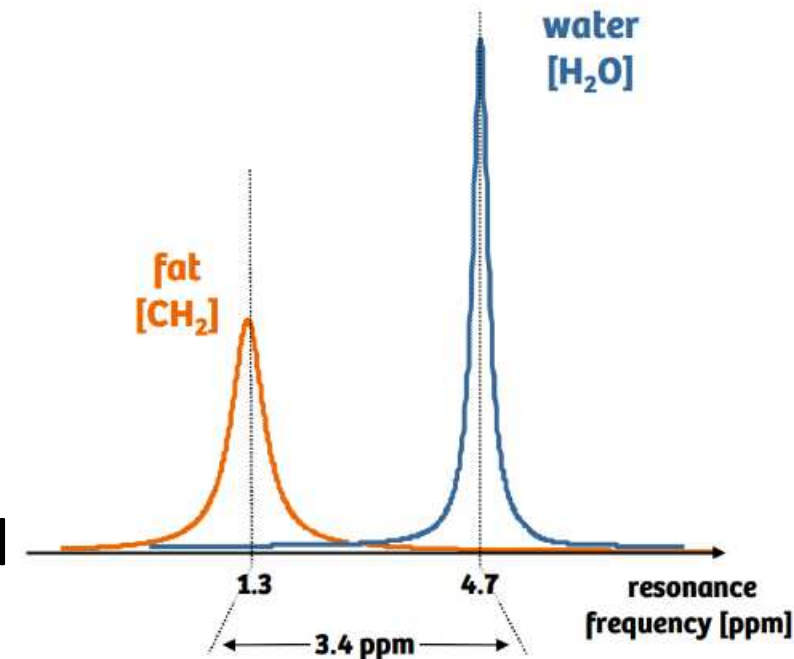
RELEVANCIA CLÍNICA DE LA CUANTIFICACIÓN HEPÁTICA

- La detección y **cuantificación objetiva de los cambios en la composición hepática** son fundamentales en la valoración de la enfermedad hepática difusa
 - La **identificación temprana de esteatosis o sobrecarga férrica** permite instaurar medidas terapéuticas y modificaciones del estilo de vida que pueden **frenar o revertir la progresión de la enfermedad**
 - La cuantificación del contenido hepático de grasa y hierro es clave para **monitorizar la evolución y evaluar la respuesta a diferentes estrategias terapéuticas**
-

- Tradicionalmente la **biopsia hepática** ha sido el **método diagnóstico de referencia** para la evaluación de la enfermedad hepática difusa, sin embargo, presenta **limitaciones importantes**:
 - su carácter **invasivo**
 - riesgo de **complicaciones**
 - posible **error de muestreo** por la heterogeneidad del parénquima hepático
 - Ha llevado al desarrollo de **métodos diagnósticos no invasivos** capaces de proporcionar **información fiable y reproducible**
 - En este contexto, la **resonancia magnética cuantitativa** se ha consolidado como **técnica no invasiva de elección para la valoración de grasa y hierro hepático**
-

FUNDAMENTOS FÍSICOS DE LA RM CUANTITATIVA DE HIERRO Y GRASA HEPÁTICA

- Los **protones del agua y de la grasa** resuenan a **frecuencias diferentes**, lo que provoca que sus señales entren en interferencia constructiva (“**en fase**”) o destructiva (“**oposición de fase**”) dependiendo del **TE**.
- Las **secuencias tipo Dixon** aprovechan estas oscilaciones para separar matemáticamente la señal del agua y de la grasa, generando **mapas paramétricos puros** de cada componente
- Para **cuantificar la grasa** se mide la proporción de densidad de protones de los triglicéridos respecto al total de protones (agua + grasa) en el tejido, así se obtiene el valor del **PDFF** (Proton Density Fat Fraction)



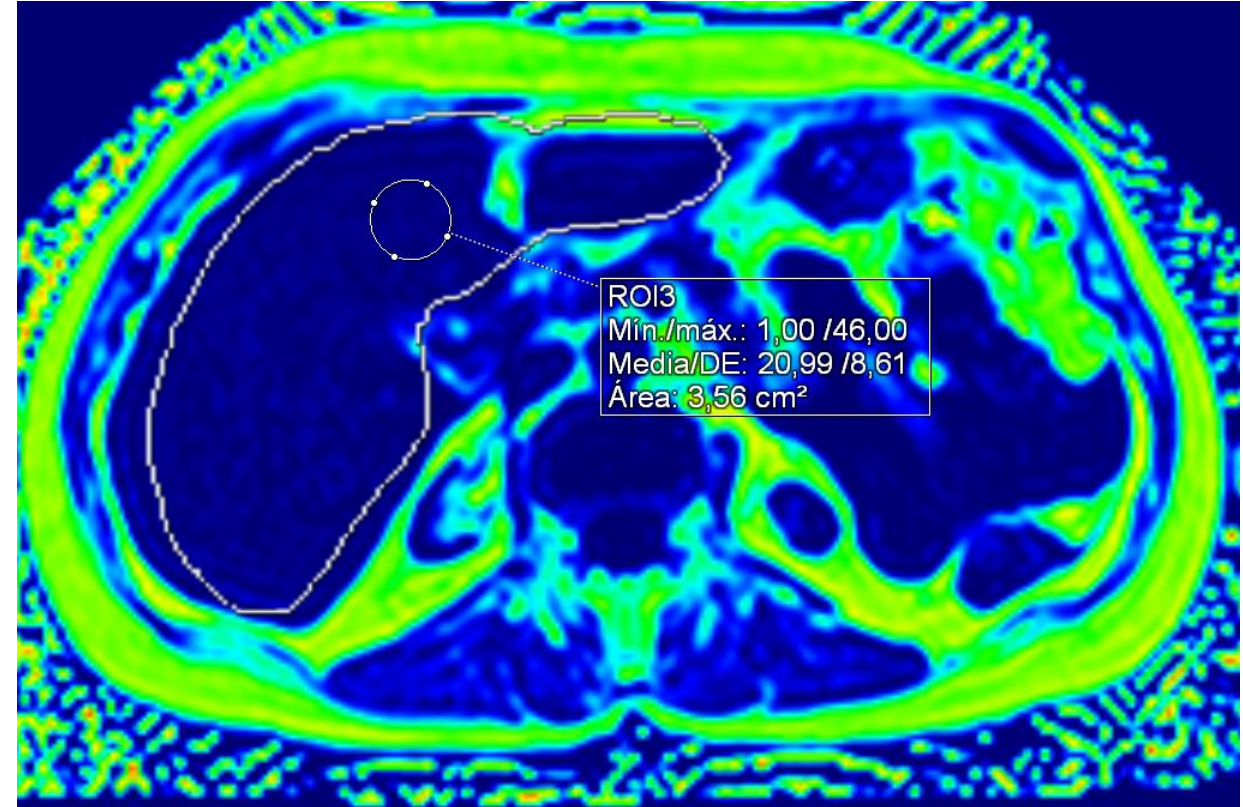
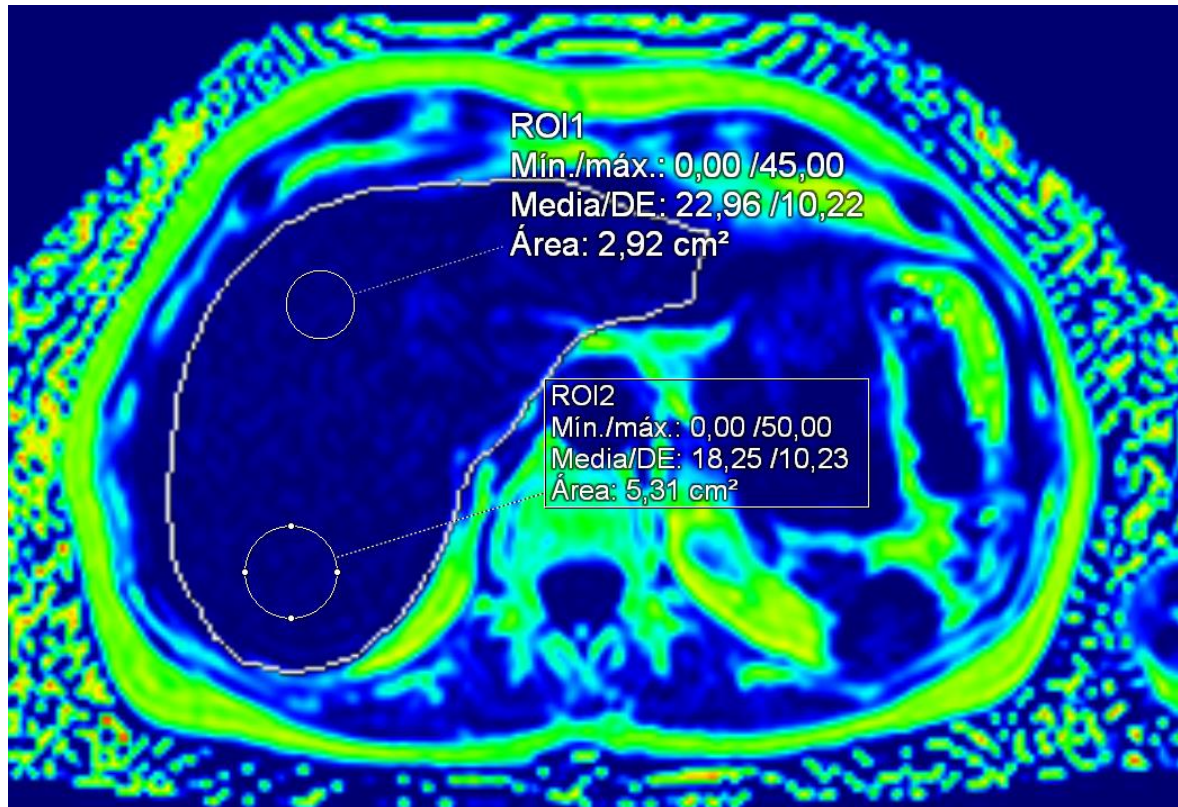
EFECTO DEL HIERRO: RELAXOMETRÍA $R2^*$

- El **hierro** acumulado en el hígado (hemosiderina) **genera inhomogeneidades en el campo magnético principal (B_0)** por sus propiedades paramagnéticas
 - **Aceleración de la caída de señal:** estas perturbaciones aceleran la relajación transversal de los protones del agua, provocando **acortamiento del $T2^*$** y consecuente **aumento de la tasa de relajación $R2^*$** ($R2^* = 1/T2^*$)
 - Se prefiere la medida en $R2^*$ sobre el $T2^*$ porque el **$R2^*$** aumenta de forma lineal a medida que se incrementa la concentración hepática de hierro, **facilitando su cuantificación**
 - Para medir el $R2^*$ se utilizan **adquisiciones de gradiente multieco**, así al medir la intensidad de señal en diferentes TE, el sistema puede **ajustar una curva de caída de señal y calcular la tasa $R2^*$**
-

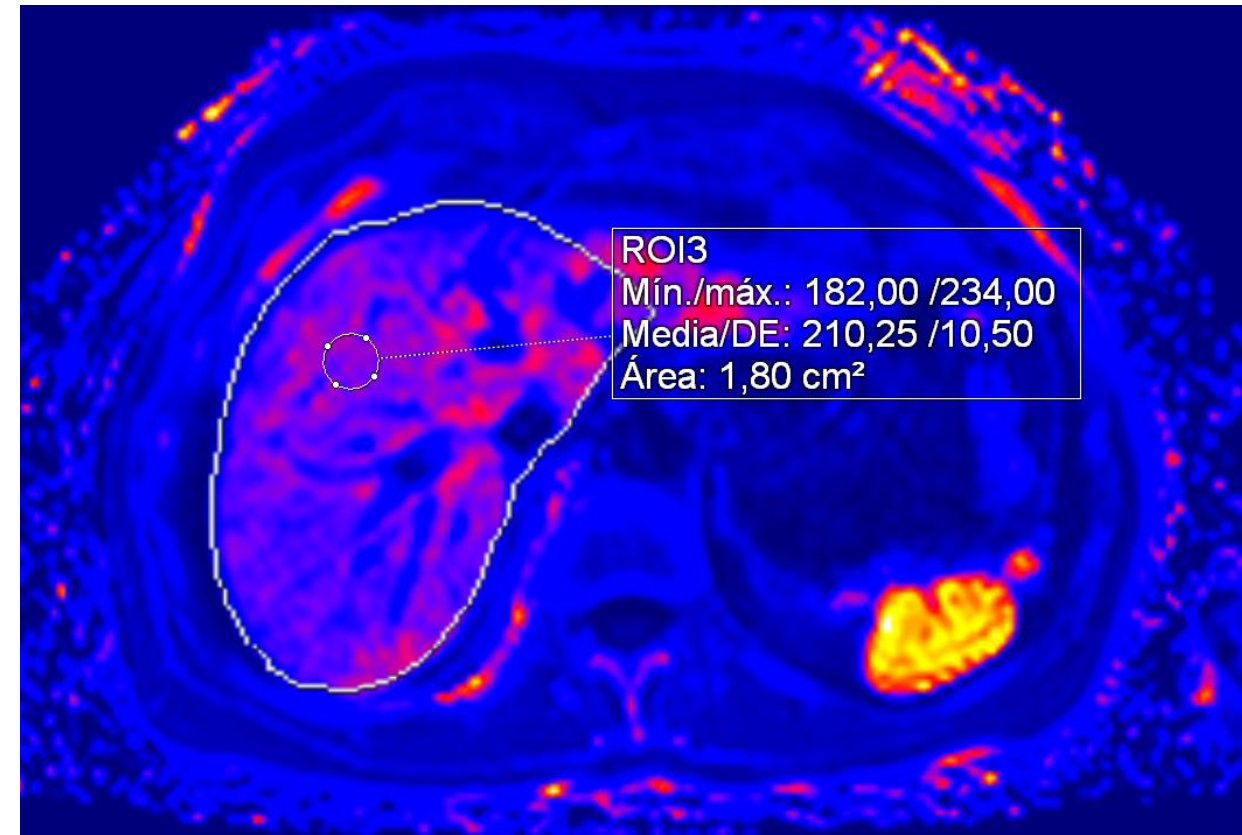
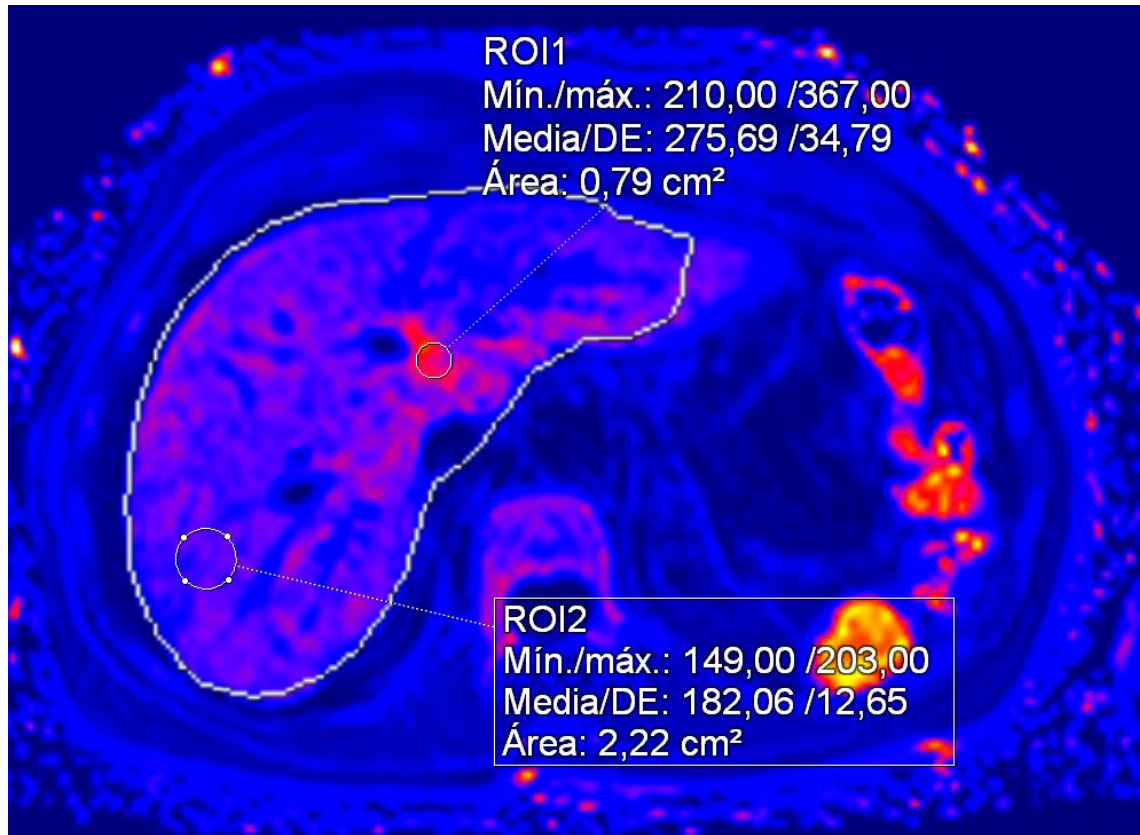
MÉTODO TRADICIONAL: ANÁLISIS MANUAL CON ROIS

- El método convencional consiste en la **selección manual de tres regiones de interés (ROIs) en las secuencias Q-Dixon en distintos segmentos hepáticos**
 - Durante la colocación de los ROIs se debe **evitar estructuras vasculares, bordes hepáticos y posibles artefactos**, ya que pueden alterar los valores obtenidos
 - Posteriormente se calcula la **media de los valores de PDFF y $R2^*$** registrados en los diferentes ROIs, estimando de forma aproximada el contenido hepático de grasa y hierro
 - El **valor promedio de $R2^*$** se traduce a valores de concentración de Fe mediante **curvas de calibración validadas**
-

Q-DIXON FAT FRACTION MAP

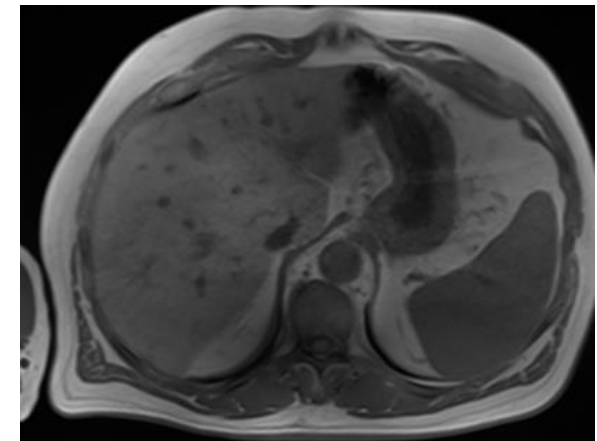
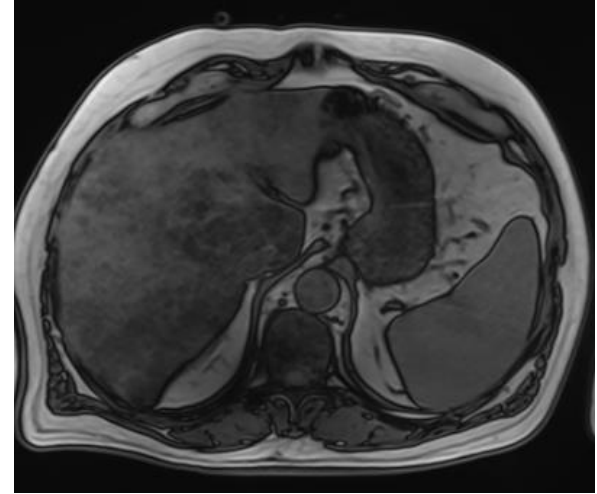


Q-DIXON R2*



LIMITACIONES DEL MÉTODO TRADICIONAL

- **Dependencia del observador:** La selección y localización de los ROIs incrementa **variabilidad interobservador e intraobservador**
- **Muestreo parcial del parénquima hepático:** Se evalúan pequeñas áreas del hígado, no reflejan la distribución global de la grasa y hierro hepático
- **Mayor tiempo** por interacción manual
- **Menor reproducibilidad en estudios longitudinales** por variación de las ROIs utilizadas

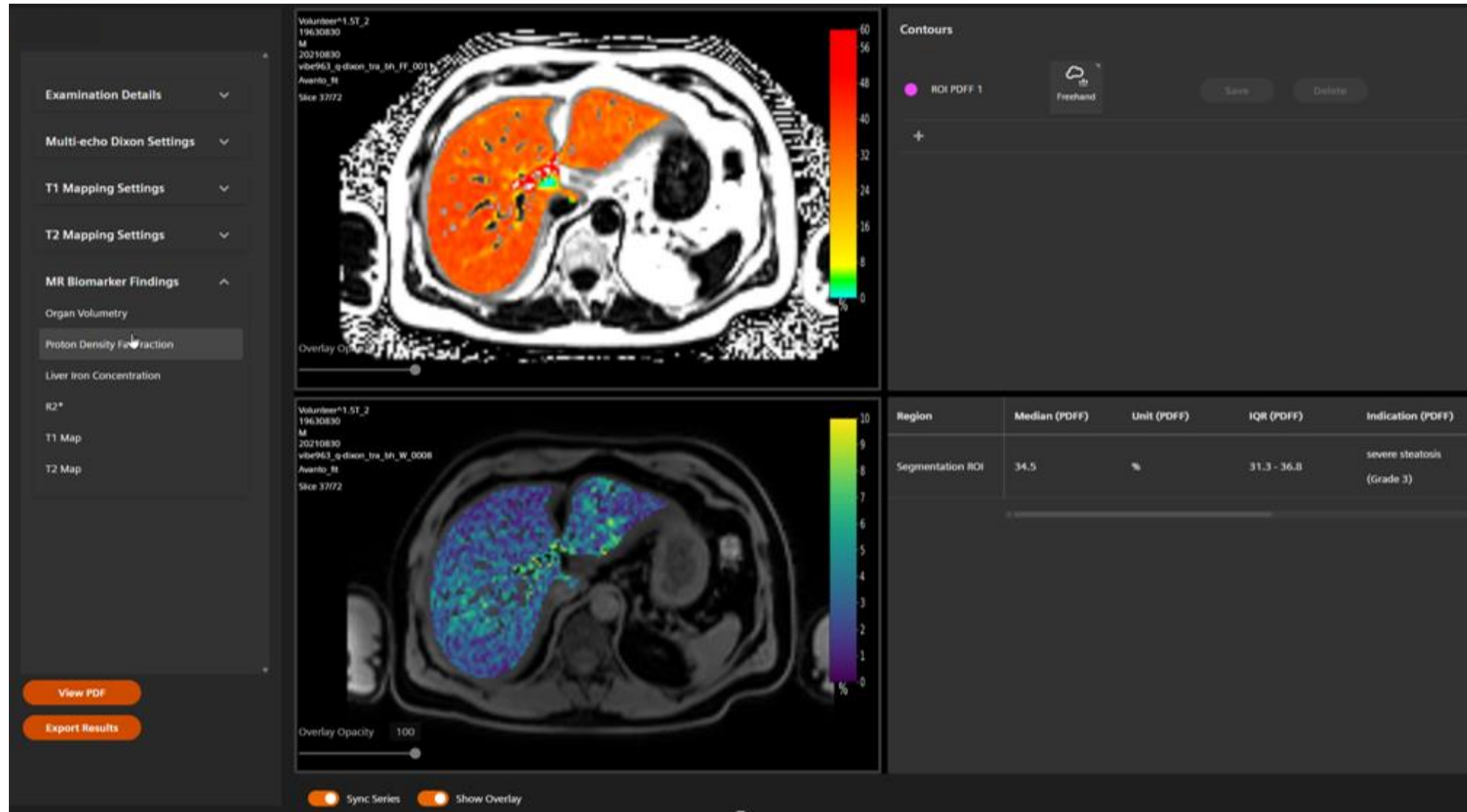


MÉTODO AUTOMATIZADO BASADO EN IA

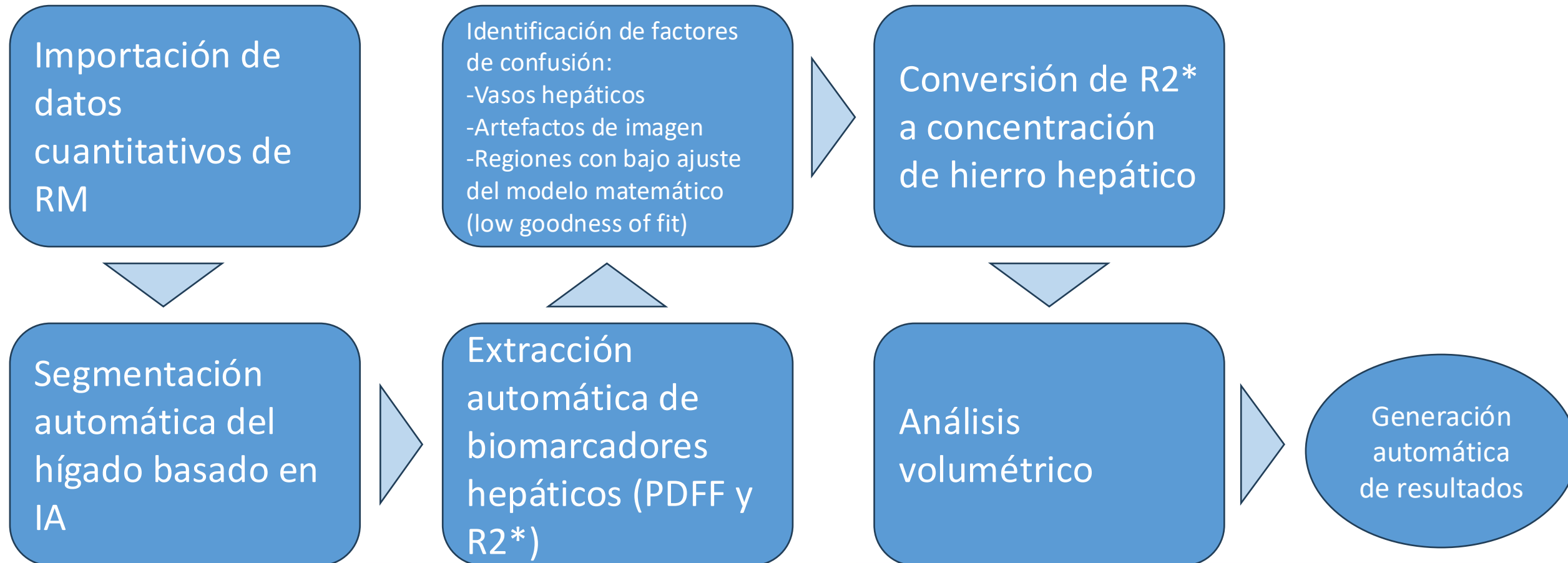
- Se emplea un **prototipo de software de postprocesado** diseñado para el análisis cuantitativo de resonancia magnética hepática
 - Esta herramienta permite **evaluar de forma no invasiva** el contenido de **grasa y hierro hepático** mediante biomarcadores derivados de RM
 - Para la obtención de datos mediante este sistema son necesarias la disponibilidad de **secuencias multi-eco tipo Dixon** (que incluyan Q-Dixon water, Q-Dixon FFM, Q-Dixon R2* relaxometría, Q-Dixon goodness of fit map)
 - A partir de estas adquisiciones se generan **mapas cuantitativos**:
 - **PDFF (Proton Density Fat Fraction)** para la cuantificación de grasa hepática
 - **R2*** como marcador indirecto del contenido de hierro hepático
-

3T RM

Tipo de secuencia	T1 VIBE q-Dixon (o multieco Dixon), 3D, en apnea única
Tiempo de eco efectivo inicial (ms)	1,05
Número de ecos	6
Flip de Angle (°)	4
Tiempo de repetición (ms)	9
Puxel bandwith (Hz/Px)	1078
FoV	333 x 380
Matriz	280 x 320
Número de cortes	64
Espesor de corte (mm)	3,5
Tamaño de pixel (mm²)	1.1875 x 1.1875
Tiempo de adquisición (s)	13



MÉTODO AUTOMATIZADO BASADO EN IA



Study Summary

Whole Liver MR Biomarkers

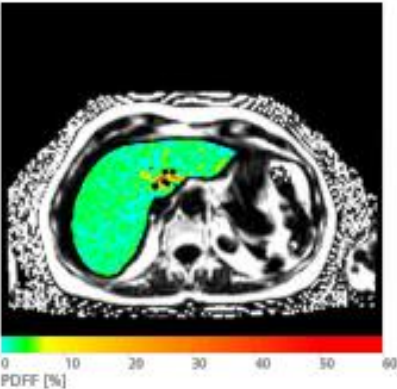
	Mean (SD)	Unit	Median	IQR	Normal Range	Indication
PDFF	2.5 (2.8)	%	2.2	1.2 - 3.2	< 5.0	normal, Grade 0
LIC	5.4 (1.2)	mg/g	5.4	4.9 - 6.0	< 1.8	mild iron overload, upper limit of optimal range for chelation therapy

Organometry results

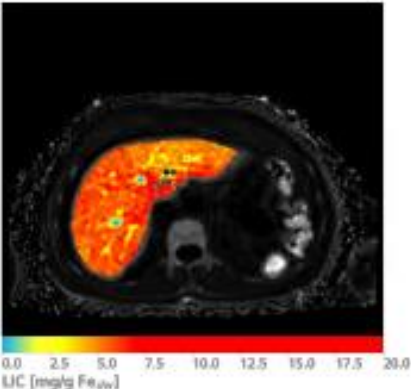
Liver Volume (LV)	1203 ml
Spleen Volume (SV)	64 ml

Representative Images

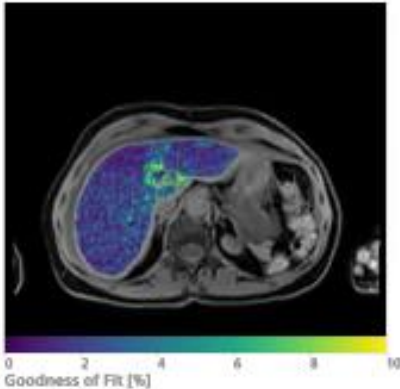
PDFF



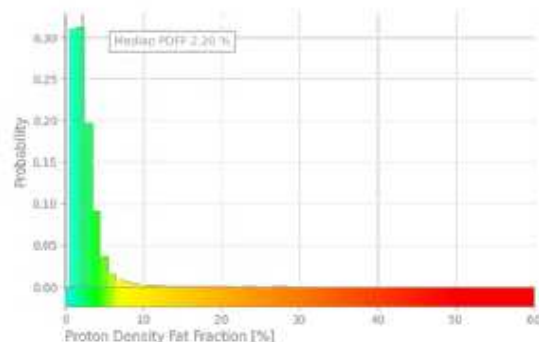
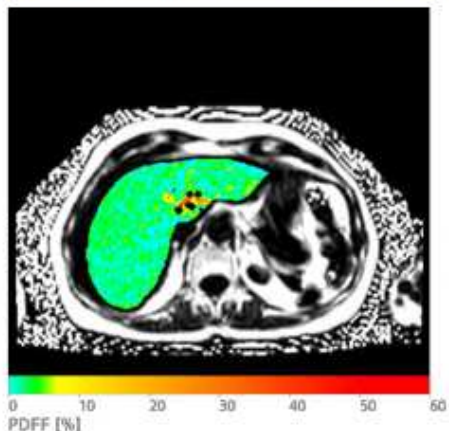
LIC



Goodness of Fit



Liver Segmentation Based Quantification



PDFF

Mean (SD)	2.5 (2.8) %
Median	2.2 %
Interquartile Range (IQR)	1.2 - 3.2 %
Indication	normal, Grade 0

Reference Values [1]

< 5 %	normal, Grade 0
5 - 15 %	mild steatosis, Grade 1
15 - 25 %	moderate steatosis, Grade 2
> 25 %	severe steatosis, Grade 3

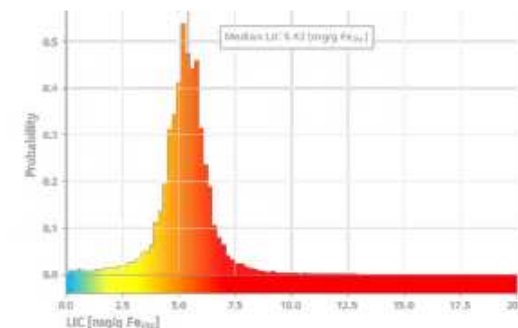
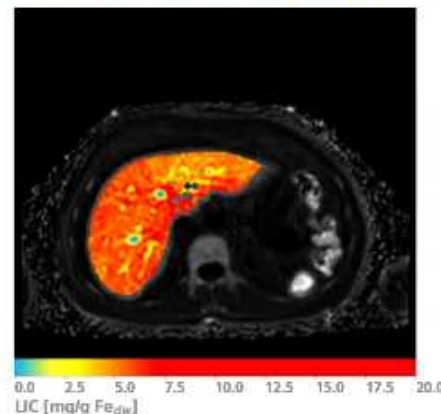
Fit Error

Mean (SD)	2.3 (1.3) %
Median	2.0 %
Interquartile Range (IQR)	1.4 - 2.7 %

Quantification Settings

Liver Segmentation Series	PDFF Quantification Series	Hepatic Vessel Exclusion	Workflow
12 - vibe_q-dixon_tra_bh_W	16 - vibe_q-dixon_tra_bh_FF	Activated	q-Dixon

Liver Segmentation Based Quantification



LIC

Mean (SD)	5.4 (1.2) mg/g
Median	5.4 mg/g
Interquartile Range (IQR)	4.9 - 6.0 mg/g
Indication	mild iron overload, upper limit of optimal range for chelation therapy

Reference Values [2]

< 1.8 mg/g	normal
1.8 - 3.2 mg/g	borderline
3.2 - 7 mg/g	mild iron overload, upper limit of optimal range for chelation therapy
7 - 15 mg/g	moderate iron overload
> 15 mg/g	severe iron overload

Fit Error

Mean (SD)	2.3 (1.3) %
Median	2.0 %
Interquartile Range (IQR)	1.4 - 2.7 %

Quantification Settings

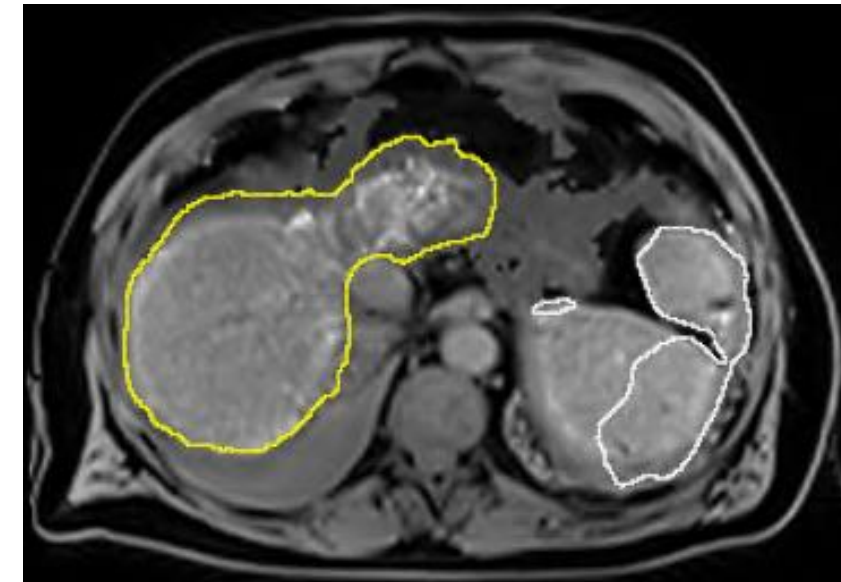
Liver Segmentation Series	LIC Quantification Series	Hepatic Vessel Exclusion	Workflow	Calibration Model
12 - vibe_q-dixon_tra_bh_W	20 - vibe_q-dixon_tra_bh_R2s_Eff	Activated	q-Dixon	Garbowski, JCMR 2014

VENTAJAS DEL MÉTODO AUTOMATIZADO BASADO EN IA

- Permite una **cuantificación objetiva y reproducible** del contenido hepático de grasa y hierro
 - **Reduce la variabilidad inter e intraobservador**
 - Facilita un **análisis volumétrico global del hígado**, evitando el error de muestreo
 - Mejora la **eficiencia del postprocesado** y la **estandarización del análisis**, especialmente útil en el **seguimiento longitudinal de pacientes con enfermedad hepática difusa**
-

LIMITACIONES DEL MÉTODO AUTOMATIZADO BASADO EN IA

- **Posibles errores de segmentación automática del hígado** (aunque presenta la posibilidad de corregir el contorno del hígado dibujado de forma manual)
- El rendimiento puede estar **condicionado por la calidad** técnica de las secuencias de RM
- Se trata de un **prototipo en fase de investigación**, siendo necesaria una mayor validación multicéntrica antes de su incorporación en la práctica clínica diaria

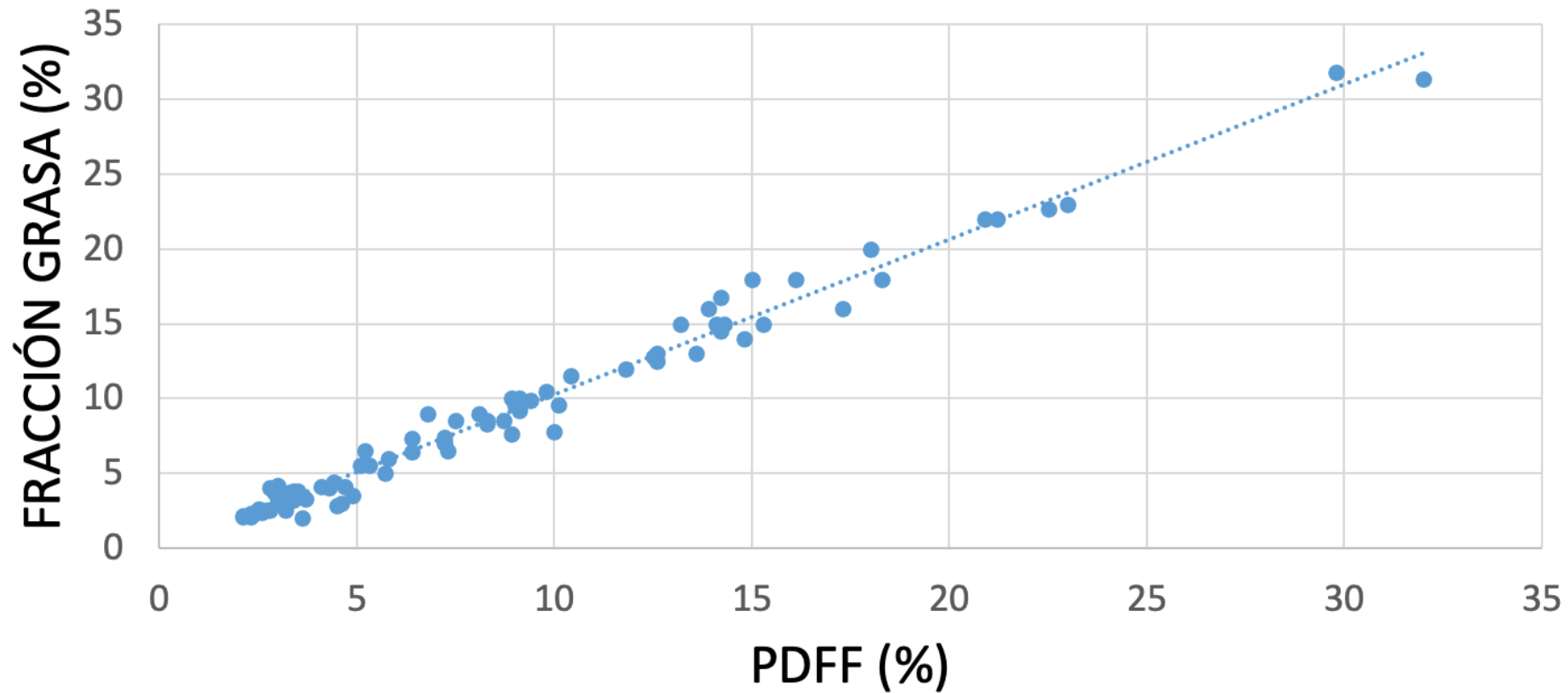


EXPERIENCIA EN NUESTRO HOSPITAL

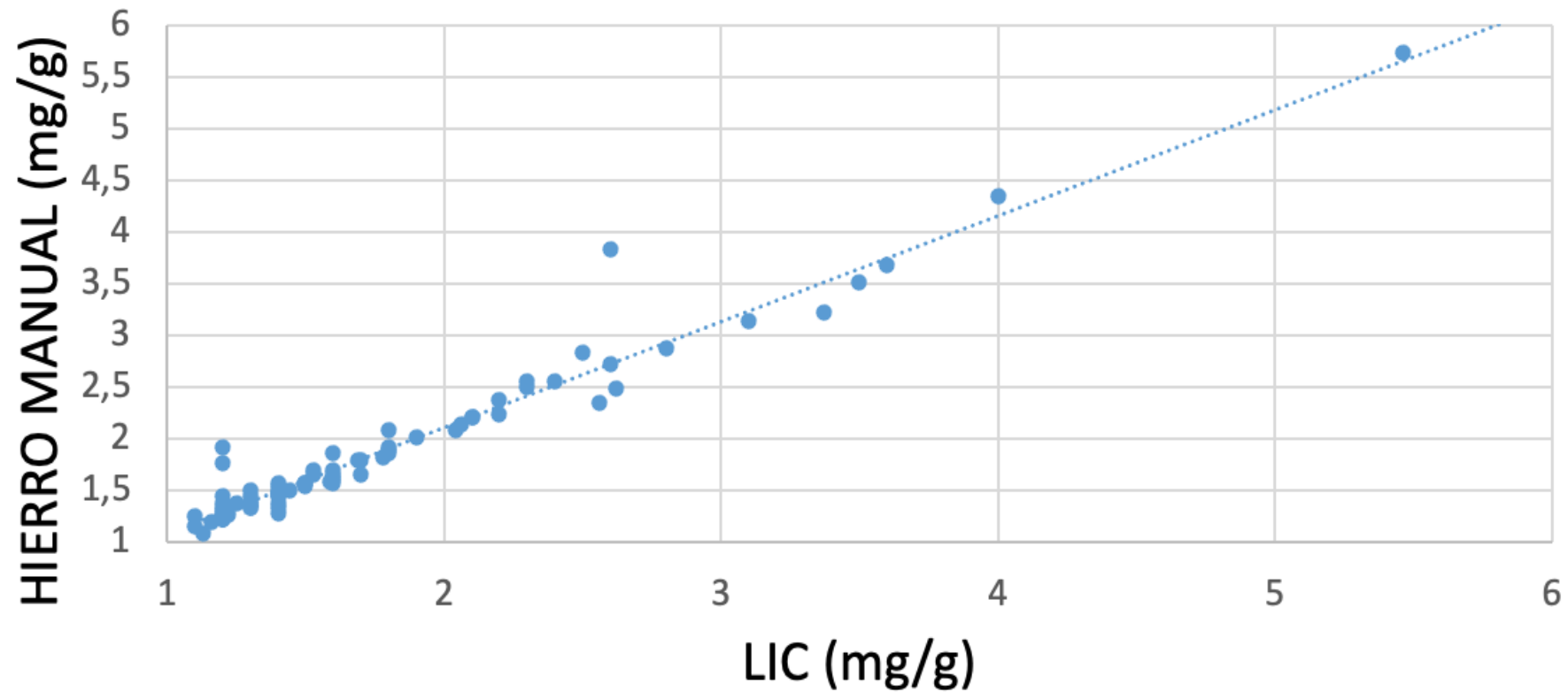
- Analizamos 81 estudios de RM cuantitativa hepática en pacientes con enfermedad hepática difusa

GRASA HEPÁTICA	HIERRO HEPÁTICO
Valores de fracción grasa estimada manualmente vs PDDF automatizada	Valores de concentración de hierro hepático mediante equivalencia tabulada a partir de $R2^*$ vs LIC de forma automatizada
Correlación lineal de Pearson: $r= 0,72$ ($p<0,001$)	Correlación lineal de Pearson: $r= 0,96$ ($p<0,001$)
Concordancia alta, la variabilidad se deba probablemente a la heterogeneidad de la concentración grasa en función de los 3 ROIs	Concordancia muy alta independientemente de la carga férrica

CORRELACIÓN GRASA HEPÁTICA MANUAL VS AUTOMATIZADA



CORRELACIÓN HIERRO HEPÁTICO MANUAL VS AUTOMATIZADO



IMPLICACIONES CLÍNICAS

- **Estandarización** de los informes permitiendo integrar de forma sencilla los resultados cuantitativos
 - **Mejora en la comparabilidad** entre estudios seriados, **eliminando la variabilidad interobservador**
 - Facilita el **seguimiento longitudinal** en la enfermedad hepática difusa
 - Permite **monitorizar respuesta a tratamiento** en sobrecarga férrica
 - **Optimización** del flujo de trabajo ante la alta carga asistencial
-

CONCLUSIONES

- La **cuantificación automatizada** ofrece **resultados comparables** a los obtenidos manualmente, con **alta reproductibilidad** y **menor dependencia del observador**
 - En los estudios analizados objetivamos **alta concordancia en los resultados obtenidos manualmente vs automatizados** independientemente de la carga férrica y grasa hepática del paciente
 - Permite una **valoración radiológica más estandarizada y eficiente** de la **enfermedad hepática difusa**
 - Útil para el **seguimiento con parámetros objetivos** en los pacientes con enfermedad hepática metabólica o con sobrecarga férrica
-

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Reeder SB, Yokoo T, França M, et al; Quantification of Liver Iron Overload with MRI: Review and Guidelines from the ESGAR and SAR. RSNA Radiology 2023; 307: 1
 - Alustiza JM, Emparanza JI, Castiella A, Casado A, Garrido A, Aldazabal P, et al. Measurement of liver iron concentration by MRI is reproducible. Biomed Res Int. 2015;2015:294024
 - Garbowski MW, Carpenter JP, et al. Biopsy-based calibration of T2* magnetic resonance for estimation of liver iron concentration and comparison with R2 Ferriscan. J Cardiovasc Magn Reson. 2014 Jun 10;16(1):40
 - Bashir MR, Wolfson T, Gamst AC, et al; NASH Clinical Research Network (NASH CRN). Hepatic R2* is more strongly associated with proton density fat fraction than histologic liver iron scores in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Magn Reson Imaging 2019;49(5):1456–1466
 - Tang A, Desai A, Hamilton G, et al. Accuracy of MR imaging-estimated proton density fat fraction for classification of dichotomized histologic steatosis grades in nonalcoholic fatty liver disease. Radiology 2015; 274: 416-425
 - Henninger B, Plaikner M, Zoller H, et al. Performance of different Dixon based methods for MR liver iron assessment in comparison to a biopsy validated R2* relaxometry method. Eur Radiol 2021;31(4):2252–2262
 - Kannengiesser, Stephan A. R.. Iron Quantification with LiverLab. MAGNETOM Flash.2016 (66) 3
 - J, Garbowski M, Gandon Y. Practical guide to quantification of hepatic iron with MRI. Eur Radiol. 2020 Jan;30(1):383-393. doi: 10.1007/s00330-019-06380-9. Epub 2019 Aug 7.
 - Alustiza JM, Castiella A, et al. Non-invasive measurement of liver iron concentration by magnetic resonance imaging and its clinical usefulness. Arch Med Sci. 2021 Feb 3;19(3):784-791
-