

PUCRS

ESCOLA DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA/PEDIATRIA  
E SAÚDE DA CRIANÇA  
MESTRADO EM MEDICINA/PEDIATRIA

MARILISA BALDISSERA

ESCORE DE WILLIAMS APLICADO NA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PARA AVALIAÇÃO  
HEPÁTICA DE CRIANÇAS COM FIBROSE CÍSTICA

Porto Alegre  
2017

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica  
do Rio Grande do Sul

---

**MARILISA BALDISSERA**

**ESCORE DE WILLIAMS APLICADO NA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PARA  
AVALIAÇÃO HEPÁTICA DE CRIANÇAS COM FIBROSE CÍSTICA**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina/ Pediatria da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Matteo Baldisserotto

Porto Alegre

2017

---

---

**MARILISA BALDISSERA**

**ESCORE DE WILLIAMS APLICADO NA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PARA  
AVALIAÇÃO HEPÁTICA DE CRIANÇAS COM FIBROSE CÍSTICA**

Dissertação apresentada como requisito para  
obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-  
Graduação em Medicina/Pediatria da Escola de  
Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio  
Grande do Sul.

Aprovada em: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Comissão examinadora:

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. João Carlos Batista Santana

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Bruno Hochhegger

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Humberto Holmer Fiori - suplente

Porto Alegre

2017

---

---

## Ficha Catalográfica

B177e Baldissera, Marilisa

Escore de Williams aplicado na Ressonância Magnética para  
avaliação hepática de crianças com Fibrose Cística /

Marilisa Baldissera . – 2017.

48 f.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em  
Medicina/Pediatria e Saúde da Criança, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Matteo Baldisserotto.

1. Doença hepática associada à fibrose cística. 2.  
Ultrassonografia. 3. Ressonância magnética. I. Baldisserotto,  
Matteo. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

---

---

*Dedico este trabalho aos meus pais, Sérgio e Saete, e ao meu irmão Ademir, meus maiores incentivadores, por eles todas as minhas conquistas.*

---

---

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Matteo Baldisserotto, muito obrigada pela oportunidade de realizar este trabalho, por todas as orientações e pela paciência nos meus momentos mais ansiosos.

Ao Dr. Matias Epifanio, por toda a dedicação e contribuições valiosas.

Às equipes de Gastropediatria e Terapia Médica Nutricional do Hospital São Lucas, em especial ao Dr. José Vicente Noronha Spolidoro, Dra. Patrícia Turnes Edom, Dra. Juliana Cristina Eloi, Dra. Aline Zamin Ventura, por todo incentivo.

À equipe de Pneumopediatria do Hospital São Lucas, em especial ao Dr. Leonardo Araújo Pinto e à Dra. Magali Santos Lumertz por todo auxílio e disponibilidade. Ao Dr. Paulo Marostica por importantes contribuições.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, pelos bons momentos em aula e por todos os ensinamentos.

Aos meus colegas e amigos que contribuíram de forma muito significativa para a concretização deste trabalho, de várias formas e nas mais diversas fases: Renata Athayde, Patrícia Corrêa de Almeida, Danusa Lorenzi, Francielly Crestani, Bruna Lazzari, Francisco Souza Santos, Diego Hermindo Henkes Roman, Marinez Cassaroto, Nathalia Missima, Ana Paula Sperb, Eduardo Baum Rocha, Richard Antônio Ritter.

Aos meus afilhados Lúcia, Eduardo, Maria Eduarda, Lucas e demais familiares pelo incentivo constante.

Agradeço aos pacientes e seus familiares pela disponibilidade e gentileza de participar como voluntários de pesquisa.

À Carla Rothmann, secretária da Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança, obrigada por toda presteza e dedicação.

A PUCRS, ao Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, ao Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul pela oportunidade da realização do meu mestrado e meu projeto de pesquisa.

A CAPES, pela bolsa concedida.

---

---

## RESUMO

A fibrose cística (FC) foi por muito tempo descrita como uma doença genética fatal. Atualmente, a melhora nos cuidados de saúde destes pacientes possibilitou uma maior sobrevivência e assim a observação de outras sintomatologias relacionadas à mutação do gene CFTR (cystic fibrosis transmembrane chloride regulator), responsável pela doença. Apesar da doença pulmonar continuar sendo a principal causa de morbidade e mortalidade, a FC exige atenção também para manifestações de doença em outros órgãos, como o caso da doença hepática. A doença hepática associada à FC (DHFC) pode ser considerada um fator de risco independente para a mortalidade e transplante pulmonar. O grande desafio é o seu diagnóstico, pois suas alterações podem permanecer assintomáticas até estágios avançados da doença. Não há disponível um teste que seja sensível e específico para avaliar a função hepática, o diagnóstico precoce da DHFC requer o conjunto de exame clínico regular, exames de bioquímica e de imagem. É grande a expectativa por exames não invasivos que sejam inócuos para o paciente e possam ser facilmente repetidos e comparados para a busca de alterações o mais precoce possível. As técnicas de imagem têm melhorado significativamente na última década e as novas tecnologias estão começando a entrar na prática clínica. Ultrassonografia (US), tomografia computadorizada e ressonância magnética (RM) são as principais modalidades usadas atualmente, mas novas técnicas baseadas em RM estão em destaque. Desta forma, seria desejável desenvolver uma metodologia mais acurada que a US que é o exame rotineiramente mais difundido, assim como o escore ultrassonográfico descrito por Williams et al em 1995, utilizado até então. Nosso objetivo é descrever as possíveis alterações encontradas na RM em crianças com FC e correlacionar com os achados da US, principalmente em relação aos parâmetros de parênquima, borda e fibrose hepática. Métodos: Pacientes com diagnóstico de fibrose cística realizaram avaliação clínica, antropométrica, exames de ultrassonografia e ressonância magnética. Os exames de ressonância magnética foram realizados sem sedação e sem contraste. O fígado foi avaliado segundo o escore descrito por Williams et al na ultrassonografia e na ressonância magnética. Foram analisados ainda outros diferentes aspectos na RM entre eles: nódulos degenerativos, atrofia do lobo hepático direito, o sinal do entalhe posterior do lobo hepático. Resultados: Os exames de vinte

---

---

pacientes foram analisadas, os participantes do estudo tinham idade entre 8 e 19 anos. Cinco pacientes apresentaram exame de US alterado com escore ultrassonográfico maior que 3, quatro pacientes com escore 7 e um com escore 9. Ao aplicar os critérios do escore de Williams na ressonância magnética, os 5 pacientes foram avaliados com escore 9. A ultrassonografia não pode avaliar a fibrose hepática da mesma forma que a ressonância, na US quatro pacientes receberam pontuação 1 para o parâmetro, já na RM todos receberam pontuação máxima. Na RM, foram identificados quatro pacientes com atrofia do lobo hepático direito, três pacientes com nódulos degenerativos e 2 pacientes com varizes esofágicas. Quatro pacientes (80%) apresentaram o sinal do entalhe posterior do lobo hepático direito. Conclusão: Existe uma boa correlação entre US e RM, porém a RM teve melhor desempenho na avaliação da fibrose hepática. O escore de Williams também pode ser aplicado para análise hepática pela RM. Assim a RM se destaca como um método não invasivo que nos fornecer ainda outras informações relacionadas com a DHFC que contribuem na avaliação global do paciente com FC.

**Palavras-chave:** doença hepática associada à fibrose cística, ultrassonografia, ressonância magnética.

---



---

## ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) has long been described as a fatal genetic disease. Currently, improvement in the care of these patients contributes to longer survival and thereby allows the observation of other symptoms related to mutations of the cystic fibrosis transmembrane chloride regulator (CFTR) gene, responsible for the disease. Although pulmonary disease continues to be the leading cause of morbidity and mortality, CF also requires that attention be given to manifestations of the disease in other organs, such as liver disease. CF-associated liver disease (CFLD) can be considered an independent risk factor for mortality and lung transplantation. The major challenge is to diagnose CFLD, because the changes may remain asymptomatic until advanced stages of the disease. There is currently no single test that is sensitive and specific enough to assess liver function, and early diagnosis of CFLD requires a combination of regular clinical examination, biochemical tests, and imaging studies. There are high expectations for noninvasive tests that are harmless to patients and can be easily repeated and compared in order to detect changes as early as possible. Imaging techniques have improved significantly over the past decade and new technologies are being incorporated into clinical practice. Ultrasonography (US), computed tomography and magnetic resonance imaging (MRI) are the main imaging modalities currently used for examination, but new MRI-based techniques have acquired great importance. Thus, it would be desirable to develop a more accurate method than US, which is the most widely used routine examination, as well as the ultrasound scoring system described by Williams et al in 1995 and used so far. This study aimed to describe possible MRI abnormalities in children with CF and correlate them with US findings, particularly in relation to parameters of parenchyma, border, and liver fibrosis. Methods: Patients with a diagnosis of CF underwent clinical examination, anthropometric measurements, US, and MRI. MRI was performed without sedation or contrast. The liver was evaluated using the scoring system described by Williams et al on US and MRI images. Other MRI features were also analyzed, including degenerative nodules, atrophy of the right hepatic lobe, and posterior notch sign of the hepatic lobe. Results: The US and MRI findings of 20 patients were analyzed. Patient age ranged from 8 to 19 years. Five patients showed US abnormalities with an ultrasound score greater than 3, 4 patients with a score of 7,

---

---

and 1 patient with a score of 9. When the Williams scoring criteria were applied to MRI, 5 patients were evaluated as having a score of 9. US did not assess liver fibrosis in the same way as MRI. In the US evaluation, 4 patients received a score of 1 for this parameter, while in the MRI evaluation all patients received the maximum score. MRI revealed 4 patients with atrophy of the right hepatic lobe, 3 patients with degenerative nodules, and 2 patients with esophageal varices. Four patients (80%) showed the posterior notch sign of the hepatic lobe. Conclusion: Although there was a good correlation between US and MRI, MRI performed better than US in the assessment of liver fibrosis. The Williams scoring system can also be applied to hepatic MRI. Thus, MRI stands out as a noninvasive method that can provide further information related to CFLD, contributing to the overall assessment of patients with CF.

**Keywords:** cystic fibrosis-associated liver disease, ultrasonography, magnetic resonance imaging.

---

---

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Escore para diagnóstico ultrassonográfico da doença hepática na fibrose cística, segundo Williams et al.....	16
---	----

## ARTIGO

<b>Table 1</b> - The ultrasound scoring system for the assessment of liver disease in cystic fibrosis proposed by Williams et al. ....	45
<b>Table 2</b> - Baseline characteristics .....	46
<b>Table 3</b> - US and MRI hepatic findings in CFLD patients.....	47
<b>Table 4</b> - Individual distribution of hepatic parameters assessed by US and MRI .....	48

---

---

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ALT</b>	Alanina aminotransferase
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferase
<b>BMI</b>	Body mass index
<b>CFTR</b>	Cystic fibrosis transmembrane chloride regulator
<b>CI</b>	confidence interval
<b>DHFC</b>	Doença hepática associada à FC
<b>EPH</b>	Sinal do entalhe posterior hepático
<b>F</b>	Female
<b>FA</b>	Fosfatase alcalina
<b>FC</b>	Fibrose Cística
<b>GGT</b>	Gama-glutamiltranspeptidase
<b>ICC</b>	Intraclass correlation coefficient
<b>K</b>	Kappa
<b>LRA</b>	Liver right lobe atrophy
<b>M</b>	Male
<b>MRI</b>	Magnetic resonance imaging
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>RM</b>	Ressonância magnética
<b>RN</b>	Regenerative liver nodule
<b>RPN</b>	Right posterior hepatic notch sign
<b>SD</b>	Standard deviation
<b>TC</b>	Tomografia computadorizada
<b>US</b>	Ultrassonografia / Ultrasonography

---

---

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1 DIAGNÓSTICO DA DHFC .....	14
2.2 EXAMES DE IMAGEM NA DHFC .....	16
3 OBJETIVOS.....	19
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	19
3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO.....	19
4 HIPÓTESE.....	20
5 METODOLOGIA .....	21
5.1 PACIENTES.....	21
5.2 AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL.....	21
5.3 TÉCNICA DE EXAME ULTRASSONOGRAFIA EM ESCALA DE CINZA E COM DOPPLER.....	22
5.4 TÉCNICA DE EXAME DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	22
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	23
5.6 RELEVÂNCIA CIENTÍFICA.....	23
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>24</b>
<b>7 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>25</b>
ANEXO .....	27
<b>ANEXO 1 - APROVAÇÃO DE CEP .....</b>	<b>28</b>
<b>ANEXO 2 - SUBMISSÃO DO ARTIGO .....</b>	<b>30</b>
APÊNDICE .....	32
<b>APÊNDICE – ARTIGO ORIGINAL.....</b>	<b>33</b>

---

## 1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença hereditária recessiva causada por mutações no gene chamado CFTR (cystic fibrosis transmembrane chloride regulator). A mutação mais comum do gene CFTR é a delta F508, presente em 68% dos pacientes<sup>1</sup>. O gene CTRF codifica uma proteína que é encontrada em células epiteliais de pulmões, glândulas sudoríparas, pâncreas, intestino e fígado<sup>2</sup>. A proteína codificada pelo gene CTRF funciona como canal de cloro nas membranas. Quando o gene é defeituoso, a secreção de cloro é reduzida e, ao mesmo tempo, há um aumento da reabsorção de sódio a partir das secreções das células que ficam mais espessas. A doença leva a importante comprometimento do trato respiratório, gastrointestinal e hepatobiliar. No fígado, estas secreções anormais são provavelmente envolvidas no desenvolvimento de cirrose biliar<sup>3, 4</sup>.

Os avanços no tratamento da FC, incluindo cuidados de nutrição e de trato respiratório, conduziram a um aumento da expectativa de vida destes pacientes. Assim, espera-se acompanhar até a idade adulta a maioria das crianças agora diagnosticadas<sup>4</sup>. Apesar da doença pulmonar continuar sendo a principal causa de morbidade e mortalidade, o aumento da sobrevida dos pacientes com FC exige atenção também para manifestações de doença em outros órgãos<sup>2</sup>.

Estudo recente demonstrou que a doença hepática associada à FC (DHFC) é um fator de risco independente para a mortalidade e transplante pulmonar<sup>5</sup>. A DHFC pode permanecer clinicamente silenciosa até o estágio avançado. Com o aumento da sobrevida dos pacientes portadores FC, a DHFC tem sido mais frequentemente observada. No acompanhamento destes pacientes recomenda-se uma avaliação sequencial combinando dados clínicos, exames bioquímicos e de imagem<sup>6, 7</sup>.

---

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 DIAGNÓSTICO DA DHFC

As evidências da doença hepática nos pacientes com FC são geralmente subclínicas até as alterações histológicas se tornarem difusas e pronunciadas. A maioria dos pacientes permanece assintomáticos, sem colestase ou prurido, mesmo no estabelecimento da cirrose multilobular. A manifestação clínica mais comum da presença de doença hepática é a hepatomegalia avaliada durante o exame físico de rotina, que pode ou não estar associada a alterações laboratoriais de função hepática. Hepatomegalia também pode estar associada com infiltração gordurosa do fígado ou com fibrose biliar focal<sup>3, 4</sup>.

A velocidade de progressão da doença hepática pode ser diferente para cada paciente, mas a maioria dos casos de cirrose multilobular se torna clinicamente evidente no final da primeira década de vida, associado com sinais de hipertensão portal. Como ainda não temos disponível um teste que seja sensível e específico para avaliar a função hepática, o diagnóstico precoce da DHFC requer o conjunto de exame clínico regular, exames de bioquímica e de imagem<sup>3, 4</sup>.

Em pacientes com DHFC, é mais frequentemente observado alterações laboratoriais sugestivas de colestase do que atividade anormal das transaminases. Acredita-se que a hipertransaminasemia não seja sensível e específico da DHFC, uma vez que pode apresentar severidade leve ou ocorrer temporariamente, o que pouco correlaciona com o grau de gravidade da lesão hepática. Cerca de 20-30% das crianças testadas em qualquer período pode ter um aumento isolado na atividade de transaminase.

A presença da DHFC deve ser considerada na presença de pelo menos duas das seguintes variáveis<sup>3, 8</sup>:

---

- Alteração no exame físico:
  - Hepatomegalia definida como a borda hepática palpável abaixo de 2,0cm do rebordo costal na linha hemiclavicular, conformado por ultrassonografia. Nos casos de cirrose multilobular, é também possível palpar a proeminência do lobo hepático esquerdo na região de epigástrio.
  - E/ou esplenomegalia, confirmada por ultrassonografia.
- Anormalidade dos testes de função hepática definido como o aumento dos níveis de transaminases (aspartato aminotransferase, AST; alanina aminotransferase, ALT) e gama GT (gama-glutamiltranspeptidase, GGT) acima dos limites normais em pelo menos 3 dosagens consecutivas durante 12 meses após excluídas outras causas de doença hepática, como hepatites virais, hepatite autoimune, doença celíaca, doença de Wilson.
- Evidência ultrassonográfica de comprometimento hepático (ecogenicidade aumentada ou heterogenia, margens irregulares, modularidades) ou hipertensão portal (esplenomegalia, aumento da espessura do omento menor, circulação colateral, ascite) ou anormalidades de via biliar (dilatação de ducto biliar)
- A biópsia hepática pode ser indicada se houver dúvida no diagnóstico.

A avaliação histológica pode ser indicada como padrão-ouro no diagnóstico de muitas doenças hepáticas crônicas. Na FC pode fornecer informações importantes como o tipo de lesão (esteatose ou cirrose) e a extensão da fibrose portal. A lesão hepática mais frequentemente observada na FC é a cirrose biliar focal. Dessa forma, devido a distribuição desigual das lesões na DHFC, a biópsia hepática pode subestimar a gravidade das lesões, não sendo assim realizada como rotina de investigação<sup>3, 9</sup>.

---



## 2.2 EXAMES DE IMAGEM NA DHFC

A ultrassonografia (US) abdominal é o exame de imagem mais frequentemente utilizado para a avaliação do envolvimento hepatobiliar na FC. É um exame rápido, não invasivo, relativamente acessível, porém necessita de profissional treinado para uma avaliação adequada, sendo assim um método operador dependente<sup>9</sup>.

Em 1995, Williams et al<sup>10</sup> criaram um sistema de escore ultrassonográfico para a avaliação do comprometimento hepático dos pacientes com FC. O escore avalia os parâmetros: nodularidade do parênquima, irregularidade da borda hepática e aumento da ecogenicidade periportal (Tabela 1). Para cada parâmetro se atribui uma pontuação, a soma total igual a três representa um fígado normal, mas pontuações maiores são indicativas de anormalidades hepáticas, sendo a pontuação máxima de nove, que corresponde a cirrose.

**Tabela 1** - Escore para diagnóstico ultrassonográfico da doença hepática na fibrose cística, segundo Williams et al.

Pontuação	1	2	3
Parênquima hepático	Normal	Intermediário	Irregular
Borda hepática	Lisa	-	Nodular
Fibrose periportal	Ausente	Moderada	Acentuada

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) também são úteis para discriminar fibrose de esteatose hepática e para avaliar a natureza de outras lesões focais, entre elas esteatose focal, hemangioma, hiperplasia nodular focal, hepatocarcinoma<sup>11</sup>. Porém existe uma grande preocupação quanto ao uso de radiação, como nos exames de TC. Pacientes com FC provavelmente passaram por inúmeros procedimentos radiológicos durante todos os anos de sua vida, essa exposição será significativamente aumentada se o uso da TC já começar desde a

infância. Assim, a RM tende a substituir a TC, especialmente em crianças, uma vez que não expõe o paciente e radiação e permite uma boa visualização da árvore biliar<sup>12</sup>.

A RM utiliza técnicas de aquisição de imagens baseadas na resposta do tecido a diferentes campos eletromagnéticos. Cada configuração determina sequências de imagens específicas que fornecem diferentes respostas funcionais dos tecidos. Isso permite aos radiologistas a utilização de diferentes sequências e ao mesmo tempo obter informações para diagnóstico complementar<sup>13</sup>.

Aspectos morfológicos do fígado são bem analisados pela RM, e podem ser indicativos da progressão da DHFC de acordo com o grau de alteração<sup>14</sup>. A lesão hepática é definida patologicamente por três características principais: fibrose, transformação nodular e distorção da arquitetura hepática. Alterações morfológicas mais sutis do fígado podem ser detectadas primeiramente com imagens incluindo alargamento do espaço periportal, ampliação da fissura interlobar e aumento da fossa da vesícula biliar. Tipicamente, o segmento anterior do lobo direito e o segmento medial do lobo esquerdo são atrofiados, enquanto que o lobo caudado e o segmento lateral esquerdo são atrofiados<sup>15</sup>.

Alterações nodulares são achados característicos de cirrose. A nodularidade é melhor vista afetando o fígado especialmente no segmento lateral esquerdo. A RM pode identificar cirrose micronodular, a imagem tem aparência de paralelepípedos resultante de nódulos tipicamente menores do que 3mm, além da cirrose macronodular, com regenerações de 3 a 15mm. A fibrose é a causa predominante para heterogeneidade hepática e aparece como sinal de alta intensidade na imagem ponderada em T2. Sequelas de hipertensão portal comumente encontradas incluem varizes esofágicas, ascite, esplenomegalia, alargamento e tortuosidade de artéria hepática<sup>11, 15, 16</sup>.

Ito et al<sup>17</sup> descreveram que o alargamento do espaço periportal é um sinal útil para diferenciar um fígado normal de um fígado em estágio pré-cirrótico. Os dados foram significativos tanto na avaliação subjetiva quanto nas medidas dos valores médios da espessura da gordura periportal entre os grupos controle e cirrose precoce ( $p < 0,0001$ ). Em condições normais, o espaço anterior da veia portal direita (o espaço periportal) é estreito, contendo tecido gorduroso mínimo. Em pacientes com cirrose precoce, o espaço periportal é ampliado e com tecido gorduroso aumentado devido à atrofia do segmento mediano do lobo hepático esquerdo. Mesmo a atrofia leve do

---

segmento mediano do lobo hepático esquerdo pode ampliar o espaço periportal<sup>17</sup>. O mecanismo exato da atrofia do segmento hepático medial esquerdo não é totalmente compreendido. No entanto a causa provável desta atrofia pode ser por hipoperfusão venosa portal baseado em variações anatômicas no suprimento de sangue para este segmento. Na cirrose, o volume total do fluxo sanguíneo para o sistema venoso portal é reduzido. Nesta situação, o fluxo venoso portal reduz até ser invertido e finalmente substituído por fluxo sanguíneo sistêmico, resultando na atrofia do segmento medial esquerdo<sup>18</sup>.

O sinal do entalhe posterior hepático (EPH) é visto na RM como uma incisura na superfície do fígado na porção póstero-inferior, diferente da impressão renal, entre o lobo caudado e o lobo direito. A presença do EPH na cirrose é resultado da atrofia do lobo direito e hipertrofia do lobo caudado. Ito et al. descreveram a presença do EPH com sensibilidade de 72%, especificidade de 98% e acurácia de 82% no diagnóstico de fibrose hepática<sup>19, 20</sup>.

Assim, a RM vem tomando um espaço crescente podendo avaliar com superioridade a presença e severidade da DHFC<sup>21</sup>. A RM não é um método operador dependente e permite a realização de pós-processamento de imagem.

Para que a RM possa ser mais amplamente difundida e utilizada, é de grande necessidade o desenvolvimento e a validação de técnica de ressonância magnética rápida e robusta, que possa ser executada sem a necessidade de apneia, podendo assim ser realizada também em crianças menores. Alguns autores já vêm aplicando com sucesso novas técnicas, porém ainda existem poucos estudos avaliando a ressonância magnética em pacientes com FC<sup>13, 22, 23</sup>.

---

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

Correlacionar os achados da ressonância magnética com os achados ultrassonográficos e laboratoriais de pacientes com fibrose cística.

#### **3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO**

Identificar um método de imagem mais acurado que a US na identificação das alterações hepáticas nos pacientes com FC.

---

#### **4 HIPÓTESE**

A ressonância magnética pode avaliar os sinais da doença hepática associada à fibrose cística com superioridade e detectar as alterações de forma mais precoce.

---

## **5 METODOLOGIA**

### **5.1 PACIENTES**

Foram considerados elegíveis os pacientes acompanhados no ambulatório Multidisciplinar de Fibrose Cística do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica com diagnóstico confirmado de FC pela dosagem de dois eletrólitos no suor positivos (Cl >60) e/ou pesquisa das mutações reconhecidas causadoras da doença. Foram incluídos os pacientes cuja idade fosse possível realizar a RM sem sedação e sem contraste. Os pacientes foram avaliados prospectivamente no período de março a agosto de 2014. Os pacientes realizaram avaliação clínica, antropométrica, exames de US e RM em um intervalo de até 5 dias entre eles. O consentimento informado foi obtido de todos os pais ou responsável legal bem como o termo de assentimento. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em 24 de janeiro de 2014 (CAAE: 20970713.9.0000.5336).

### **5.2 AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL**

Os pacientes foram avaliados clinicamente pelos médicos gastroenterologistas pediátricos da instituição. Foram investigados sinais clínicos de hipertensão porta como hepatoesplenomegalia.

Conforme a literatura, a DHFC foi diagnosticada na presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: alterações no exame físico, nas enzimas hepáticas e na US<sup>4</sup>.

O exame clínico foi considerado alterado quando detectada a presença de baço palpável e/ou fígado palpável a mais de 2,0 cm do rebordo costal direito, de

---

consistência firme. A bioquímica alterada foi definida pelo aumento persistente e significativo (pelo menos 1,5 vezes o limite superior do intervalo de referência) de pelo menos duas das enzimas (aspartato aminotransferase, AST; alanina aminotransferase, ALT; fosfatase alcalina, FA; gama-glutamyltranspeptidase, GGT), por um período superior a 6 meses<sup>6</sup>.

A classificação antropométrica foi realizada através de escore Z, segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>24</sup>.

### 5.3 TÉCNICA DE EXAME ULTRASSONOGRAFIA EM ESCALA DE CINZA E COM DOPPLER

Os exames de US em escala de cinza foram realizados em equipamento HD11 Philips, utilizando-se transdutores curvilíneos C5-2. O fígado foi avaliado quanto sua textura, superfície e ecogenicidade periportal, segundo o escore descrito por Williams et al<sup>10</sup>(Tabela 1). Todos pacientes foram examinados por médico radiologista com longa experiência em ultrassonografia.

### 5.4 TÉCNICA DE EXAME DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Os exames foram realizados em equipamento de RM Excite Signa da General Electric, utilizando-se bobinas para corpo de 8 canais. Foram realizadas as seguintes sequências do fígado: Axial T2 Trigado, Axial T2 fat sat Trigado, Axial T1 in Phase out Phase, Coronal T2 total. Os exames de RM foram avaliados por dois radiologistas experientes, foi avaliado também a concordância inter-observadores.

Foi estabelecida uma classificação equivalente para a RM na avaliação hepática com mesmos parâmetros descritos por Williams et al<sup>10</sup> para a US, isto é, *homogeneidade do parênquima, superfície hepática e fibrose periportal*. Baseado na homogeneidade do sinal, o parênquima hepático foi avaliado como normal quando o sinal de isointensidade foi homogêneo, intermediário quando encontrado mínimas alterações na intensidade do sinal e parênquima hepático irregular definido como sinal

---

intensidade irregular. A borda hepática foi caracterizada como lisa ou irregular. A fibrose hepática foi definida como o espessamento da linha da parede acima de 1mm.

Foram analisados ainda outros diferentes aspectos na RM entre eles: nódulos degenerativos, atrofia do lobo hepático direito, o sinal do entalhe posterior do lobo hepático (EPH), dimensões do baço e do fígado, e presença de varizes esofágicas.

## 5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise estatística, as variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartilica. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Para avaliar a concordância entre os resultados da US e RM e entre os avaliadores para os parâmetros categóricos, foi aplicado o coeficiente Kappa. Para os dados contínuos, o coeficiente de correlação intraclassa (ICC) foi utilizado. Para comparar médias, o teste t-student ou Análise de Variância (ANOVA) foram aplicados. Na comparação de proporções, os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foram utilizados. Para avaliar associação entre as variáveis quantitativas, o coeficiente de correlação de Spearman foi aplicado. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ) e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 17.

## 5.6 RELEVÂNCIA CIENTÍFICA

Espera-se antecipar o diagnóstico de doença hepática em crianças com fibrose cística através de um método de imagem que não utiliza radiação ionizante, no caso a ressonância magnética, e contribuir com os cuidados de saúde desde pacientes que assim podem aumentar a sobrevida destes pacientes. Ao mesmo tempo, teremos uma avaliação mais ampla do fígado e através de um método menos operador dependente como a US.

---



## **6 CONCLUSÃO**

A RM tem um grande potencial ainda a ser explorado na avaliação da DHFC. Por ser um método não invasivo e sem uso de radiação ionizante, a RM representa um avanço que irá contribuir significativamente no manejo dos pacientes com FC, impactando na expectativa de vida deste grupo.

Neste estudo observamos uma boa comparação entre US e RM. Os resultados demonstraram que o escore de Williams também pode ser aplicado na RM, porém a RM pode detectar fibrose hepática em um maior número de pacientes. A RM pode fornecer ainda outras informações relacionadas com a hepatopatia da FC que associadas oferecem maior consistência no diagnóstico radiológico de fibrose hepática, além da possibilidade de monitorar a evolução da doença, essencial no seguimento ao longo prazo.

---

**7 REFERÊNCIAS**

1. Guilloud-Bataille M, De Crozes D, Rault G, Degioanni A, Feingold J. Cystic fibrosis mutations: report from the French Registry. The Clinical Centers of the CF. *Human heredity*. 2000;50(2):142-5.
  2. Staufer K, Halilbasic E, Trauner M, Kazemi-Shirazi L. Cystic fibrosis related liver disease—another black box in hepatology. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(8):13529-49.
  3. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2011;10:S29-S36.
  4. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis from the gastroenterologist's perspective. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2016.
  5. Chrysostalis A, Hubert D, Coste J, Kanaan R, Burgel P-R, Desmazes-Dufeu N, et al. Liver disease in adult patients with cystic fibrosis: A frequent and independent prognostic factor associated with death or lung transplantation. *Journal of hepatology*. 2011;55(6):1377-82.
  6. Kelly T, Buxbaum J. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. *Digestive diseases and sciences*. 2015;60(7):1903-13.
  7. Herrmann U, Dockter G, Lammert F. Cystic fibrosis-associated liver disease. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2010;24(5):585-92.
  8. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, et al. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology*. 2002;36(6):1374-82.
  9. Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1999;28 Suppl 1:S1-13.
  10. Williams SG, Evanson JE, Barrett N, Hodson ME, Boulton JE, Westaby D. An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *Journal of hepatology*. 1995;22(5):513-21.
  11. Flass T, Narkewicz MR. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2013;12(2):116-24.
-

12. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 2009;155(6):S73-S93.
  13. Bereciartua A, Picon A, Galdran A, Iriondo P. 3D active surfaces for liver segmentation in multisequence MRI images. *Computer methods and programs in biomedicine*. 2016;132:149-60.
  14. Kudo M, Zheng RQ, Kim SR, Okabe Y, Osaki Y, Iijima H, et al. Diagnostic accuracy of imaging for liver cirrhosis compared to histologically proven liver cirrhosis. *Intervirolgy*. 2008;51(Suppl. 1):17-26.
  15. Gupta AA, Kim DC, Krinsky GA, Lee VS. CT and MRI of cirrhosis and its mimics. *American Journal of Roentgenology*. 2004;183(6):1595-601.
  16. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(41):11567.
  17. Ito K, Mitchell DG, Gabata T. Enlargement of hilar periportal space: a sign of early cirrhosis at MR imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2000;11(2):136-40.
  18. Nelson RC, McDermott VG, Paulson EK. Aberrant venous drainage to the liver: imaging implications. *Radiology*. 1995;197(2):338-40.
  19. Bolog N, Oancea I, Andreisek G, Mangrau A, Caruntu F. Diagnosis Performance of Different MR Imaging Signs of Cirrhosis: the Caudate to Right Lobe Ratio, the Posterior Right Hepatic Notch, and the Expanded Gallbladder Fossa. *Current health sciences journal*. 2009;35(1):16.
  20. Ito K, Mitchell DG, Kim MJ, Awaya H, Koike S, Matsunaga N. Right posterior hepatic notch sign: a simple diagnostic MR finding of cirrhosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2003;18(5):561-6.
  21. King LJ, Scurr ED, Murugan N, Williams SG, Westaby D, Healy JC. Hepatobiliary and Pancreatic Manifestations of Cystic Fibrosis: MR Imaging Appearances 1. *Radiographics*. 2000;20(3):767-77.
  22. Otazo R, Sodickson D, editors. Distributed compressed sensing for accelerated MRI. *Proceedings of the 17th Annual Meeting of ISMRM*; 2009.
  23. Otazo R, Kim D, Axel L, Sodickson DK. Combination of compressed sensing and parallel imaging for highly accelerated first-pass cardiac perfusion MRI. *Magnetic resonance in medicine*. 2010;64(3):767-76.
  24. Onis Md, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World health Organization*. 2007;85(9):660-7.
-

---

# **ANEXOS**

---

## ANEXO 1 – APROVAÇÃO DE CEP

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE  
CATÓLICA DO RIO GRANDE  
DO SUL - PUC/RS



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** DESEMPENHO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES HEPÁTICAS EM CRIANÇAS COM FIBROSE CÍSTICA

**Pesquisador:** Matteo Baldisserotto

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 20970713.9.0000.5336

**Instituição Proponente:** UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

**Patrocinador Principal:** MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 515.165

**Data da Relatoria:** 24/01/2014

**Apresentação do Projeto:**

Idem ao parecer anterior, com exceção da participação do pesquisadores alemão (Prof. Dr. Hans-Ulrich Kauczor da Universitätsklinik Heidelberg) que não fará mais parte do estudo.

**Objetivo da Pesquisa:**

Idem ao parecer anterior.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Risco mínimo, pois os voluntários serão submetidos a exames de imagem (ecografia e RNM abdominal sem sedação). Porém, no TCLE e no termo de assentimento, precisa ficar clara a descrição da realização da RNM (tempo, possíveis desconfortos...).

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto de pesquisa relevante, exequível, com financiamento do CNPq já disponibilizado.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O TCLE foi revisado conforme as solicitações, porém o termo de assentimento não.

**Recomendações:**

Solicitamos que o texto do assentimento seja revisado da mesma forma que foi o do TCLE quanto à linguagem (mais compreensível), à RNM (explicar o exame com tempo de duração, possíveis

Endereço: Av. Ipiranga, 6690, prédio 60, sala 314  
 Bairro: Partenon CEP: 90.610-900  
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
 Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE  
CATÓLICA DO RIO GRANDE  
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 515.165

desconfortos...), ao CEP (disponibilizar, além do telefone, os horários de funcionamento).

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Os pesquisadores responderam adequadamente as pendências.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

PORTO ALEGRE, 24 de Janeiro de 2014

---

**Assinador por:**  
caio coelho marques  
(Coordenador)

---

**ANEXO 2 - SUBMISSÃO DO ARTIGO**

**Date:** 02 Apr 2017  
**To:** "Marilisa Baldissera" marilisab@hotmail.com  
**From:** "PRAD Editorial Office"  
Roselle.Quilala@springer.com  
**Subject:** PRAD-D-17-00187 - Submission Confirmation

Dear Mrs Baldissera,

Thank you for submitting your manuscript, "WILLIAMS SCORE APPLIED TO MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE EVALUATION OF CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS", to Pediatric Radiology

The submission id is: PRAD-D-17-00187  
Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following web site:

<http://prad.edmgr.com/>

Your username is: \*\*\*\*\*  
Your password is: \*\*\*\*\*

Springer offers authors the option of making their articles available with open access via our OPEN CHOICE program. We advise you to familiarise yourself with the details of Springer Open Choice in advance, to be able to decide quickly should your paper be accepted for publication. Further information can be found at [www.springer.com/openchoice](http://www.springer.com/openchoice).

With kind regards,

Journals Editorial Office PRAD  
Springer

Now that your article will undergo the editorial and peer review process, it is the right time to think about publishing your article as open access. With open access your article will become freely available to anyone

---

worldwide and you will easily comply with open access mandates. Springer's open access offering for this journal is called Open Choice (find more information on [www.springer.com/openchoice](http://www.springer.com/openchoice)). Once your article is accepted, you will be offered the option to publish through open access. So you might want to talk to your institution and funder now to see how payment could be organized; for an overview of available open access funding please go to [www.springer.com/oafunding](http://www.springer.com/oafunding). Although for now you don't have to do anything, we would like to let you know about your upcoming options.

---



---

# APÊNDICE

---

**APÊNDICE – ARTIGO ORIGINAL****WILLIAMS SCORE APPLIED TO HEPATIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING  
EVALUATION OF CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS****ABSTRACT**

Background: Early diagnosis of cystic fibrosis liver disease is one of the challenges involved in the patients follow-up. This artigo try to describe the possible liver abnormalities found in patients with cystic fibrosis using ultrasonography (US) and magnetic resonance imaging (MRI) and the Williams scoring system.

Methods: Prospective study including patients diagnosed with cystic fibrosis. The patients underwent clinical and anthropometric assessment, US, and MRI. MRI scans were obtained without sedation and without contrast enhancement. Liver was evaluated according to the score proposed by Williams et al., which was applied to assess US and MRI findings.

Results: Twenty patients aged from 8 to 19 years participated in the study. Five patients had a ultrasound score greater than 3, four of which had a score of 7, and one had a score of 9. When Williams criteria were used to assess MRI findings, the five patients had a score of 9. Of the patients with cystic fibrosis-associated liver disease, four did not show US changes in the parameter fibrosis, yielding a score of 1. However, these same patients had a score consistent with fibrosis when this parameter was assessed by MRI.

Conclusion: MRI is a good noninvasive method for liver evaluation. Williams score may also be to assess MRI findings; in addition, other signs observed in MRI

---

scans may be associated to improve the consistency in the radiological diagnosis of liver fibrosis.

**Keywords:** cystic fibrosis liver disease, ultrasonography, magnetic resonance imaging.

## INTRODUCTION

Cystic fibrosis liver disease (CFLD) has become more frequent with the increase in patients survival. Its assessment is one of the challenges involved in the follow-up of cystic fibrosis (CF) patients, because CFLD may remain clinically silent up to advanced stages.<sup>1,2</sup>

The development of cirrhosis and portal hypertension occurs in nearly 5% of these patients and often starts in the first decade of life. However, in 90% of patients the diagnosis of CFLD, which is more common in men, is only established at around 20 years of age. CFLD represents the third leading cause of death among CF patients, after respiratory failure and complications related to transplantation.<sup>1,3</sup>

CFLD is characterized by the development of multilobular biliary fibrosis<sup>1</sup> and should be monitored by regular screening with clinical, biochemical, and imaging examination.<sup>3</sup>

Histopathological evaluation with percutaneous biopsy or transjugular liver biopsy represents the gold standard for the diagnosis of parenchymal disease.<sup>3,4</sup> The cost, the risks, and the impossibility of performing serial liver biopsies reinforce the importance of developing noninvasive, reliable methods for the early diagnosis of CFLD. Thus, magnetic resonance imaging (MRI) has been playing a growing role and may contribute to change diagnostic techniques in the near future.<sup>5,6</sup>

---

Ultrasonography (US) is the most commonly used complementary diagnostic modality, but it cannot detect early stage liver disease.<sup>3-5</sup> In addition to US, computed tomography (CT) and MRI have also been used in the morphological assessment of the liver.<sup>7</sup> To the best of our knowledge, only one study evaluated CF patients using MRI<sup>8</sup> by describing liver abnormalities on MRI in 20 patients with this condition, but did not conduct a comparative study between MRI and US.

The aim of our study was to describe the possible abnormalities found on the MRI of children with CF and correlate these abnormalities with US findings, especially with regard to parameters of hepatic parenchyma, liver edge, and liver fibrosis described in the ultrasound scoring system proposed by Williams et al.<sup>9</sup>

## **METHODS**

The eligibility criteria were patients treated at the multidisciplinary cystic fibrosis outpatient clinic of the Hospital São Lucas at Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul with confirmed diagnosis of CF by the sweat electrolytes test (chloride levels above 60 mEq/L) and/or search for mutations that are known to cause this condition. Additionally, the study included patients old enough to undergo MRI without sedation and without contrast enhancement. Study participants were prospectively assessed from March to August 2014 by clinical and anthropometric assessment, US, and MRI at an interval of up to 5 days between assessments. Informed consent was obtained from all parents or legal guardians. This study was approved by the Research Ethics Committee on January 24, 2014 under the register number CAAE: 20970713.9.0000.5336.

---

*Clinical and laboratory assessment*

According to the literature, CFLD is diagnosed in the presence of at least two of the following criteria: changes in the physical examination, in hepatic enzymes, or on US.<sup>1</sup> Clinical examination was considered abnormal when the spleen and/or the liver were palpable and firm to touch at more than 2.5 cm below the right costal margin. Abnormal biochemical findings were defined as a persistent and significant increase of at least 1.5 times the upper limit of the reference range for at least two of the following enzymes: aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase or gamma-glutamyltranspeptidase, for a period of more than 6 months before baseline.<sup>1, 3, 4, 10</sup>

Anthropometric classification was based on the Z score, according to the classification of the World Health Organization.<sup>11</sup>

*Ultrasonographic technique*

Grayscale US was performed using the HD11 Philips system with C5-2 curvilinear transducers. The liver was assessed with regard to texture, surface, and periportal echogenicity, according to the score proposed by Williams et al.<sup>9</sup> (Table 1).

*MRI technique*

MRI scans were performed with a Signa HDxt 3.0T MRI scanner (General Electric Healthcare) using 8-channel body coils. The following sequences of the liver were obtained: axial respiratory-triggered T2-weighted, axial fat sat respiratory-

---

triggered T2-weighted, axial in-phase/out-phase T1-weighted, and total coronal T2-weighted. MRI scans were evaluated by two experienced radiologists, and interobserver agreement was also evaluated.

We developed a MRI classification for the assessment of liver fibrosis based on the same parameters used by Williams et al.<sup>9</sup> for US assessment, i.e., parenchymal homogeneity, liver surface, and periportal fibrosis. Based on signal homogeneity, hepatic parenchyma was considered as normal when isointensity signal was homogeneous; coarse when minimal changes were observed in signal intensity; and irregular when signal intensity was irregular. Liver edge was categorized into smooth or nodular. Liver fibrosis was defined as the thickening of the wall contour to values above 1 mm.

MRI scans also made it possible to analyze other different aspects, such as: regenerative nodules, atrophy of the right lobe of liver, right posterior hepatic notch sign (RPN), spleen and liver dimensions, and presence of esophageal varices.

### *Statistical analysis*

In the statistical analysis, quantitative variables were described as mean  $\pm$  standard deviation or median and interquartile range. Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies. The agreement between US and MRI findings and interobserver agreement for categorical parameters were assessed using the kappa coefficient. Continuous data were assessed using the intraclass correlation coefficient. Mean values were compared with the Student's t test or analysis of variance (ANOVA). Pearson's chi-square test or Fisher's exact test were used to compare proportions. Spearman correlation coefficients were used to assess the

---

association between quantitative variables. The level of significance was set at 5% ( $p \leq 0.05$ ), and all analyses were performed using SPSS, version 17.

## **RESULTS**

The sample included 20 patients aged from 8 to 19 years (mean  $15.1 \pm 3.3$ ). Thirteen children (65%) were male. The mean BMI-for-age Z-score was  $-0.15 \pm 1.00$ , which characterizes the sample as having normal weight.

Five patients (25%) met the criteria for CFLD, all of which had a ultrasound score greater than 3. Additionally, four of these patients had a score of 7, and one patient had a score of 9. When Williams criteria were used to assess MRI findings, the five patients had a score of 9. Of the five patients with CFLD, four had a score of 1 on the ultrasonographic assessment of fibrosis. However, these same four patients had a score of 3 when assessed by MRI. The remaining 15 patients did not exhibit changes in hepatic parenchyma, liver edge, and liver fibrosis both on US and MRI (Tables 2 and 3).

There was interobserver agreement for MRI, resulting in a kappa equal to 1 for the three hepatic parameters. Even if MRI was performed, hepatic parenchyma, liver edge, and liver fibrosis may be assessed using the US criteria developed by Williams et al. (Table 4).

Other MRI findings include four patients with atrophy of the right lobe of liver, three with regenerative nodules, and two with esophageal varices. Four patients (20%) presented with RPN. One of these patients did not show any change in the other hepatic parameters; even so, an association was observed between the presence of RPN and fibrosis on MRI assessment ( $p=0.032$ ).

---

## **DISCUSSION**

This study found that there was a good agreement between the results obtained from US and MRI. Both US and MRI were able to evaluate hepatic parenchyma and liver edge with significant agreement. However, in four patients, MRI identified changes related to liver fibrosis (an important criterion for the evaluation of CFLD) that were not identified by US.

Williams et al. described an US scoring system in which only higher scores were associated with CFLD. Since CFLD is a progressive disease, the development of a scoring system that may determine the progression and the severity of this condition is highly relevant for clinical follow-up. Moreover, the use of a noninvasive test like MRI allows for the monitoring on patient follow-up, because the test may be repeated and its results compared in order to establish a diagnosis as early as possible. A scoring system for CFLD based on MRI findings has not been described yet. We observed that criteria regarding hepatic parenchyma, liver edge, and periportal fibrosis as defined by Williams et al. may also be applied to MRI findings, but other parameters may be added to the scoring system based on these findings.<sup>12</sup>

Although Williams score is widely used in the liver evaluation of CF patients,<sup>13</sup> Mueller-Abt et al. found that US has low predictive value and low sensitivity in the evaluation of early stage CFLD<sup>14</sup> and limitations in distinguishing fibrosis from hepatic steatosis. Cengiz et al.'s findings showed low reproducibility of US results due to interobserver variability.<sup>15</sup> Therefore, MRI has been taking on a growing role, being more efficient in evaluating the presence and severity of CFLD.<sup>8</sup> MRI is a good method to evaluate and monitor hepatic impairment in CF patients when they are still

---



asymptomatic. It is a noninvasive method that does not use radiation, is not operator dependent, provides a panoramic view of the liver, and shows great reproducibility.<sup>16</sup>

The atrophy of the right lobe of liver, liver nodules, and RPN are hepatic morphological changes observed on MRI that are strongly related with liver cirrhosis.<sup>17</sup> Ito et al. found that the sensitivity, specificity, and accuracy of RPN for the diagnosis of fibrosis was 72%, 98%, and 82%, respectively.<sup>18</sup> These changes have been previously described in studies about chronic viral and alcoholic liver disease.<sup>19,20</sup> We observed that RPN may also be used in CF patients, among which we found an association between the presence of RPN and fibrosis on MRI. MRI also enabled to evaluate spleen and liver volume. Other changes already reported by several authors may also be found on MRI, including the presence of hepatic steatosis, intra- and extrahepatic changes in biliary routes, thickening or contraction of gallbladder, biliary calculi, and collateral circulation.<sup>8, 16, 21</sup>

Small sample size is the great limitation of this study showing preliminary results. The need for sedation and breath-holding time to perform MRI prevented the inclusion of younger children. These difficulties may be overcome with the development of rapid image acquisition techniques that allow the patient to breathe during examination. Some studies have been successfully using these new techniques.<sup>22-26</sup>

An important limitation of US for the diagnosis of CFLD is the operator-dependent nature of the test and the current shortage of professionals with experience in this diagnosis. Conversely, MRI has limited costs and availability, which may be overcome with the increase in offer and indication of the test that are often associated with reduced costs.

---

Although US is the most commonly used imaging method, its combination with MRI may be very important to better distinguish between steatosis and periportal fibrosis, thus increasing the sensitivity of the method and diagnostic accuracy. MRI has a great potential yet to be explored in the evaluation of CFLD, since the advances in the quality of the management of lung complications and the increase in patient life expectancy may raise the prevalence of CFLD in the coming years and monitoring disease progression will be essential in long-term follow-up.

## **CONCLUSION**

The present study showed that there is a good correlation between US and MRI. Its results revealed that Williams score may also be used in the assessment of MRI findings with greater sensitivity in the detection of fibrosis. MRI may also provide other information related with CFLD that contributes in the overall evaluation of CF patients.

## **ACKNOWLEDGEMENT**

The authors would like to thank the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) for the financial support and the award of scholarships.

---

**REFERENCES**

1. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis from the gastroenterologist's perspective. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2016.
  2. Kelly T, Buxbaum J. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. *Digestive diseases and sciences*. 2015;60(7):1903-13.
  3. Flass T, Narkewicz MR. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2013;12(2):116-24.
  4. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2011;10:S29-S36.
  5. Fagundes ED, Silva RA, Roquete ML, Penna FJ, Reis FJ, Goulart E, et al. Validation of the Williams ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *Jornal de pediatria*. 2004;80(5):380-6.
  6. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(41):11567.
  7. Gupta AA, Kim DC, Krinsky GA, Lee VS. CT and MRI of cirrhosis and its mimics. *American Journal of Roentgenology*. 2004;183(6):1595-601.
  8. King LJ, Scurr ED, Murugan N, Williams SG, Westaby D, Healy JC. Hepatobiliary and Pancreatic Manifestations of Cystic Fibrosis: MR Imaging Appearances 1. *Radiographics*. 2000;20(3):767-77.
  9. Williams SG, Evanson JE, Barrett N, Hodson ME, Boulton JE, Westaby D. An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *Journal of hepatology*. 1995;22(5):513-21.
  10. Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1999;28 Suppl 1:S1-13.
  11. Onis Md, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World health Organization*. 2007;85(9):660-7.
  12. Bereciartua A, Picon A, Galdran A, Iriondo P. 3D active surfaces for liver segmentation in multisequence MRI images. *Computer methods and programs in biomedicine*. 2016;132:149-60.
-

13. Lewindon PJ, Shepherd RW, Walsh MJ, Greer RM, Williamson R, Pereira TN, et al. Importance of hepatic fibrosis in cystic fibrosis and the predictive value of liver biopsy. *Hepatology*. 2011;53(1):193-201.
  14. Mueller-Abt PR, Frawley KJ, Greer RM, Lewindon PJ. Comparison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2008;7(3):215-21.
  15. Cengiz M, Sentürk S, Cetin B, Bayrak AH, Bilek SU. Sonographic assessment of fatty liver: intraobserver and interobserver variability. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2014;7(12):5453.
  16. Robertson MB, Choe KA, Joseph PM. Review of the Abdominal Manifestations of Cystic Fibrosis in the Adult Patient 1. *Radiographics*. 2006;26(3):679-90.
  17. Kudo M, Zheng RQ, Kim SR, Okabe Y, Osaki Y, Iijima H, et al. Diagnostic accuracy of imaging for liver cirrhosis compared to histologically proven liver cirrhosis. *Intervirolgy*. 2008;51(Suppl. 1):17-26.
  18. Bolog N, Oancea I, Andreisek G, Mangrau A, Caruntu F. Diagnosis Performance of Different MR Imaging Signs of Cirrhosis: the Caudate to Right Lobe Ratio, the Posterior Right Hepatic Notch, and the Expanded Gallbladder Fossa. *Current health sciences journal*. 2009;35(1):16.
  19. Ito K, Mitchell DG, Kim MJ, Awaya H, Koike S, Matsunaga N. Right posterior hepatic notch sign: a simple diagnostic MR finding of cirrhosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2003;18(5):561-6.
  20. Yu J, Shim J, Chung J, Kim J, Kim K. Double contrast-enhanced MRI of viral hepatitis-induced cirrhosis: correlation of gross morphological signs with hepatic fibrosis. *The British journal of radiology*. 2014.
  21. Lavelle LP, McEvoy SH, Ni Mhurchu E, Gibney RG, McMahon CJ, Heffernan EJ, et al. Cystic fibrosis below the diaphragm: abdominal findings in adult patients. *Radiographics*. 2015;35(3):680-95.
  22. Otazo R, Sodickson D, editors. Distributed compressed sensing for accelerated MRI. *Proceedings of the 17th Annual Meeting of ISMRM*; 2009.
  23. Otazo R, Kim D, Axel L, Sodickson DK. Combination of compressed sensing and parallel imaging for highly accelerated first-pass cardiac perfusion MRI. *Magnetic resonance in medicine*. 2010;64(3):767-76.
  24. Madelin G, Chang G, Otazo R, Jerschow A, Regatte RR. Compressed sensing sodium MRI of cartilage at 7T: preliminary study. *Journal of Magnetic Resonance*. 2012;214:360-5.
  25. Kim D, Dyvorne HA, Otazo R, Feng L, Sodickson DK, Lee VS. Accelerated phase-contrast cine MRI using k-t SPARSE-SENSE. *Magnetic resonance in medicine*. 2012;67(4):1054-64.
-

26. Feng L, Otazo R, Jung H, Jensen JH, Ye JC, Sodickson DK, et al. Accelerated cardiac T2 mapping using breath-hold multiecho fast spin-echo pulse sequence with k-t FOCUSS. *Magnetic resonance in medicine*. 2011;65(6):1661-9.
-

**TABLE****Table 1** - The ultrasound scoring system for the assessment of liver disease in cystic fibrosis proposed by Williams et al.

<b>Score</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Hepatic parenchyma	Normal	Coarse	Irregular
Liver edge	Smooth	-	Nodular
Periportal fibrosis	Absent	Moderate	Severe

---

**Table 2** - Baseline characteristics

<b>Variable</b>	<b>n=20</b>
Age (years), mean $\pm$ SD	15.1 $\pm$ 3.3
Male, n (%)	13 (65.0)
BMI-for-age Z score, mean $\pm$ SD	-0.15 $\pm$ 1.00
Height-for-age Z score, mean $\pm$ SD	-0.94 $\pm$ 1.00
CFLD, n (%)	5 (25.0)

---

CFLD: cystic fibrosis liver disease.

---

**Table 3** – US and MRI hepatic findings in CFLD patients.

<b>Hepatic parameters</b>	<b>US n (%)</b>	<b>MRI n (%)</b>	<b>Agreement measures*</b>	<b>95%CI</b>	<b>p</b>
Hepatic parenchyma	5 (25.0)	5 (25.0)	K=1.00	-	<0.001
Liver edge	5 (25.0)	5 (25.0)	K=1.00	-	<0.001
Periportal fibrosis	1 (5.0)	5 (25.0)	K=0.27	-0.16 to 0.71	0.076
Total score, mean ± SD	4.1±2.0	4.5±2.7	ICC=0.97	0.92 to 0.99	<0.001

CFLD: cystic fibrosis liver disease; US: ultrasonography; MRI: magnetic resonance imaging; 95% CI: 95% confidence interval. \* Kappa (K) or intraclass correlation coefficient (ICC)



**Table 4** - Individual distribution of hepatic parameters assessed by US and MRI

Patient	Sex	Age (years)	US				MRI				RPN	N	LRA
			Hepatic parenchyma	Liver edge	Periportal fibrosis	Total	Hepatic parenchyma	Liver edge	Periportal fibrosis	Total			
1	M	8	1	1	1	3	1	1	1	3	-	-	-
2	F	9	1	1	1	3	1	1	1	3	Present	-	-
3	F	10	1	1	1	3	1	1	1	3	-	-	-
4	M	10	1	1	1	3	1	1	1	3	-	-	-
5	M	11	1	1	1	3	1	1	1	3	-	-	-
6	F	14	1	1	1	3	1	1	1	3	-	-	-
7*	M	14	3	3	1	7	3	3	3	9	Present	Present	Present
8	M	14	1	1	1	3	1	1	1	3	-	-	-
9*	M	14	3	3	1	7	3	3	3	9	-	-	-
10	M	15	1	1	1	3	1	1	1	3	-	-	-
11*	F	15	3	3	3	9	3	3	3	9	Present	Present	Present
12	M	15	1	1	1	3	1	1	1	3	-	-	-
13	F	16	1	1	1	3	1	1	1	3	-	-	-
14	M	16	1	1	1	3	1	1	1	3	-	-	-
15*	M	18	3	3	1	7	3	3	3	9	-	Present	Present
16	M	18	1	1	1	3	1	1	1	3	-	-	-
17	M	18	1	1	1	3	1	1	1	3	-	-	-
18*	F	18	3	3	1	7	3	3	3	9	Present	-	Present
19	M	18	1	1	1	3	1	1	1	3	-	-	-
20	F	20	1	1	1	3	1	1	1	3	-	-	-

US: ultrasonography; MRI: magnetic resonance imaging; RPN: right posterior hepatic notch sign; RN: regenerative liver nodule; LRA: Liver right lobe atrophy; M: male; F: female.

\* Patients diagnosed with cystic fibrosis liver disease.



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Pró-Reitoria Acadêmica  
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - 3º. andar  
Porto Alegre - RS - Brasil  
Fone: (51) 3320-3500 - Fax: (51) 3339-1564  
E-mail: [proacad@pucrs.br](mailto:proacad@pucrs.br)  
Site: [www.pucrs.br/proacad](http://www.pucrs.br/proacad)