

Mezzi di contrasto

Giovanni Morana, Alessandro Guarise, Maria Pia Bondioni, Luigi Grazioli

Introduzione

Meccanismo d'azione

Mdc paramagnetici
Mdc superparamagnetici

Classificazione

Mdc a distribuzione extracellulare (vascolointerstiziale)
Mdc a distribuzione intravascolare (*blood pool*)

Mdc a distribuzione organospecifica

- Mdc epatospecifici
 - Mdc a distribuzione linfonodale
- Mdc a distribuzione gastrointestinale
- Dotti biliopancreatici
 - Anse intestinali

Conclusioni

INTRODUZIONE

La RM agli inizi del suo utilizzo clinico aveva fatto sperare di poter fornire tutte le informazioni diagnostiche senza ricorrere all'utilizzo di mezzi di contrasto (mdc), proprio in virtù dell'elevata risoluzione di contrasto e della multiparametricità della metodica. Tuttavia, ben presto ci si rese conto che anche con la RM non era sempre possibile ottenere sufficiente contrasto tra tessuto normale e tessuto patologico, cosicché si è proceduto allo sviluppo di mdc utilizzabili in RM.

MECCANISMO D'AZIONE

A differenza dei mdc in TC, dove l'incremento del segnale è correlato linearmente alla loro densità e al loro peso atomico, nella RM i parametri che influenzano il segnale – anche e soprattutto dei mdc – sono molto più complessi, legati non solo alla densità protonica, ma in particolar modo al rilassamento protonico: ciò ha permesso di sviluppare prodotti in grado di incrementare sensibilmente il contrasto tra tessuto normale e tessuto patologico, anche a bassissima concentrazione. Infatti, a differenza dei mdc (generalmente organoiodati) utilizzati in TC, dove la loro azione è rivolta a bloccare direttamente i fotoni X che attraversano l'organo bersaglio, in RM i mdc influenzano i tempi di rilassamento dei protoni disposti in loro adiacenza, cosicché una singola molecola di mdc esplica azione favorente il rilassamento su un numero elevatissimo di protoni, esercitando quindi la sua azione a concentrazioni nettamente inferiori a quelle necessarie in diagnostica TC.

I mdc in RM sono costituiti da atomi o molecole con differente azione, non solo in grado di incrementare il segnale (mdc positivi), ma anche di abbassarlo (mdc negativi). La capacità di mdc di incrementare i tempi di rilassamento T1-T2 dei protoni circostanti viene definita rilassività, espressa come R1 o R2, a seconda che si riferisca alla capacità di incrementare il ri-

lassamento T1 (R1) o T2 (R2) dei protoni. Quasi tutti i mdc hanno la capacità di incrementare il rilassamento sia T1 sia T2, sebbene con prevalenza di uno dei due. Il segnale risultante (positivo o negativo) è legato alla prevalente attività favorente il rilassamento T1 (spin-lattice) o T2 (spin-spin) dei protoni adiacenti ed alla sequenza utilizzata (T1 o T2 ponderata). In base alla loro attività rilassante prevalente, in RM è possibile suddividere i mdc in *paramagnetici* e *superparamagnetici*.

Mdc paramagnetici

Si caratterizzano per incremento del segnale (mdc positivi) nel loro territorio di distribuzione, con sequenze T1 ponderate. Sono costituiti da atomi (ferro, manganese e gadolinio) che appartengono alla serie dei metalli di transizione (ferro e manganese) e dei lantanidi (gadolinio); questi ultimi sono detti anche terre rare. In tali atomi, la presenza di elettroni spaiati negli orbitali più esterni (d per ferro e manganese; f per gadolinio) crea momenti magnetici che, quando sottoposti all'azione di un campo magnetico esterno (CME), tendono ad allinearsi ad esso, rinforzandolo. Il campo magnetico prodotto da un elettrone è nettamente superiore a quello prodotto dai protoni di acqua adiacenti (nell'ordine di 1.000 volte), cui consegue elevata capacità di accelerare i

Figura 1 - Meningioma della regione clinoidica anteriore destra. **A)** Sequenza TSE T2 ponderata assiale: voluminosa lesione isointensa in corrispondenza della regione clinoidica destra, circondata da modesto alone di edema perilesionale. **B)** Sequenza SE T1 ponderata sagittale: la lesione appare isointensa anche in T1. **C, D)** Sequenze SE T1 ponderate sagittale (**C**) e assiale (**D**) dopo mdc paramagnetico: intensa impregnazione da parte della lesione, che appare iperintensa; il rimanente tessuto cerebrale non presenta significativo incremento del segnale in rapporto all'integrità della barriera ematoencefalica nel tessuto sano, che non consente il passaggio di mdc dal compartimento vascolare a quello interstiziale.

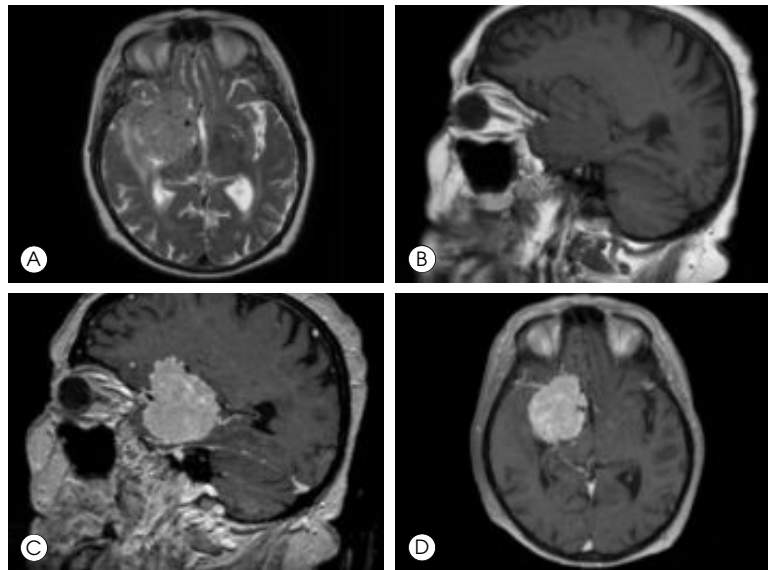


Figura 2 - Tumore neuroendocrino del pancreas. **A)** Sequenza HASTE T2 ponderata assiale: voluminosa lesione iperintensa in corrispondenza della regione pancreaticca. **B)** Sequenza GRE T1 ponderata fat sat assiale: la lesione pancreaticca appare lievemente ipointensa in fase precontrastografica. **C, D)** Sequenze VIBE T1 ponderate fat sat assiali, durante iniezione a bolo di mdc paramagnetico: fasi arteriosa (**C**) e venosa (**D**). La lesione appare marcatamente iperintensa in fase arteriosa in rapporto alla sua natura ipervascolare, diventando isointensa in fase venosa rispetto al fegato.

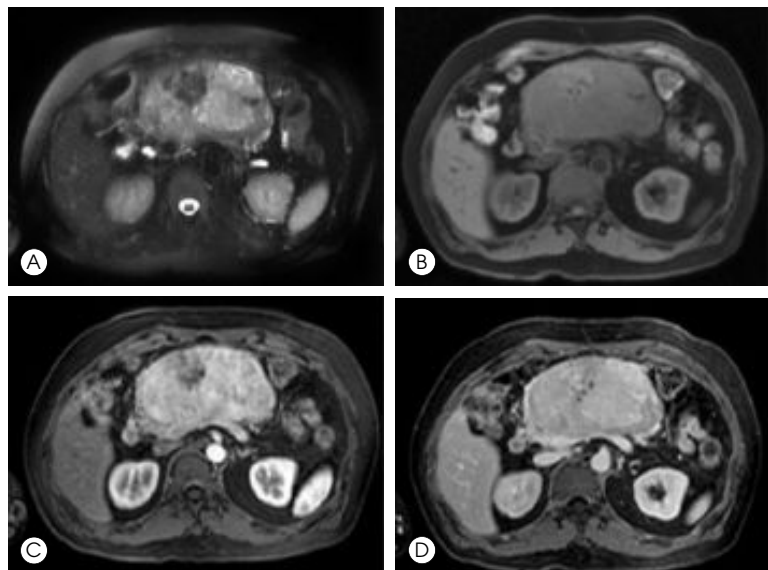
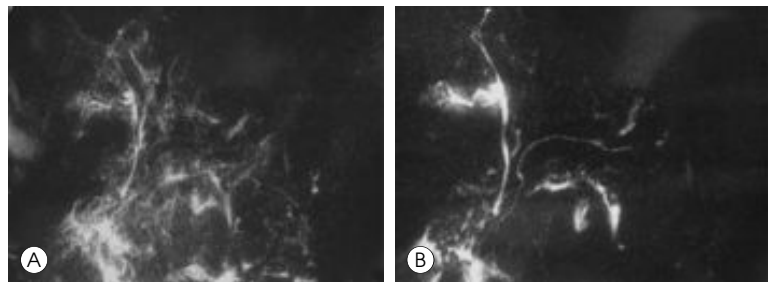


Figura 3 - CWRM in paziente con pancreatite acuta edematosa. **A)** In condizioni di edema pancreatico, la visualizzazione dei dotti è resa difficoltosa dalla presenza di importante imbibizione edematosa dell'interstizio ghiandolare secondaria all'infiammazione ghiandolare. **B)** Cinque minuti dopo somministrazione di mdc paramagnetico (5 ml di chelato di gadolinio convenzionale), la distribuzione di mdc nell'interstizio ghiandolare induce significativo abbassamento del segnale interstiziale per l'effetto T2 del gadolinio distribuito nel compartimento interstiziale, mentre il segnale dei dotti persiste elevato in rapporto alla mancata distribuzione di mdc in sede intraduttale; ciò comporta miglioramento del rapporto contrasto/rumore, con marcato miglioramento della visualizzazione dei dotti.



loro tempi di rilassamento, specie quelli longitudinali (in cui si ha il riallineamento con CME), responsabili della pesatura T1 delle immagini (figure 1 e 2). L'entità dell'interazione tra mdc e protoni di acqua adiacenti è inversamente proporzionale alla sesta potenza della distanza esistente tra essi ($1/r^6$): quindi è essenziale una stretta contiguità tra essi per rafforzare l'effetto rilassante di mdc. Esiste un rapporto non lineare tra concentrazione di mdc ed effetto rilassante: a basse concentrazioni, non si ha effetto paramagnetico; quest'ultimo risulta evidente all'aumentare della concentrazione, con significativo incremento del segnale nelle sequenze T1 ponderate; a concentrazioni elevate di mdc, risulta prevalente l'effetto T2, con marcato abbassamento del segnale anche con sequenza T1 ponderata. Tuttavia, anche con concentrazioni basse di mdc paramagnetico, è possibile avere effetto T2, evidenziabile solo con sequenze T2 ponderate; tale effetto può essere utilizzato per ridurre il segnale di fondo in regione biliopancreatica, quando si effettuano studi di colangiowirsonografia mediante RM (CWRM): in caso di segnale di fondo elevato per edema dei tessuti, la somministrazione di pochi millilitri di mdc paramagnetico è in grado di abbassare l'entità del segnale, mantenendo quello dei dotti grazie all'effetto superparamagnetico che si esplica durante la fase di distribuzione interstiziale di mdc (3-5 min dopo iniezione ev; figura 3).

Mdc superparamagnetici

Si caratterizzano per riduzione del segnale (mdc negativi) nel loro territorio di distribuzione, con se-

quenze T2 ponderate. Tale attività viene esercitata da piccole particelle ferromagnetiche (a base di ossido di ferro; SPIO, *SuperParamagnetic Iron Oxide particle*). A differenza delle sostanze paramagnetiche, in condizioni normali tali particelle non posseggono proprietà magnetiche ma, quando sottoposte all'azione di CME, presentano magnetizzazione nettamente superiore alle particelle paramagnetiche, raggiungendo rapidamente effetto di saturazione non lineare con l'intensità di CME. I campi magnetici locali così prodotti si sovrappongono a CME, creando disomogeneità di CME, che accelerano i processi di rilassamento protonico, specie quelli trasversali (defasamento), responsabili della pesatura T2 delle immagini. Tale effetto è apprezzabile soprattutto con sequenze sensibili alle disomogeneità del campo magnetico (cosiddette sequenze T2*: sequenze *Gradient Echo*, GRE), mentre sequenze T2 ponderate, che facciano ricorso a multipli impulsi di rifocalizzazione a 180° per un riempimento veloce di K spazio (sequenze *Turbo Spin Echo*, TSE), sono meno sensibili a tali mdc, proprio per la correzione effettuata sul defasamento trasversale da parte degli impulsi a 180° (figura 4).

Le dimensioni delle particelle SPIO influenzano l'attività rilassante: particelle relativamente voluminose (diametro > 50 nm; SPIO) hanno attività prevalentemente T2 rilassante (figura 4), mentre quelle più piccole (diametro < 50 nm; USPIO, *Ultra-small Super-Paramagnetic Iron Oxide particle*) hanno anche attività T1 rilassante. In queste ultime, l'attività T1 o T2 è anche legata alla loro concentrazione: quando il mdc si trova disperso in soluzione (per esempio, nel torrente circolatorio), risulta evidente un effet-

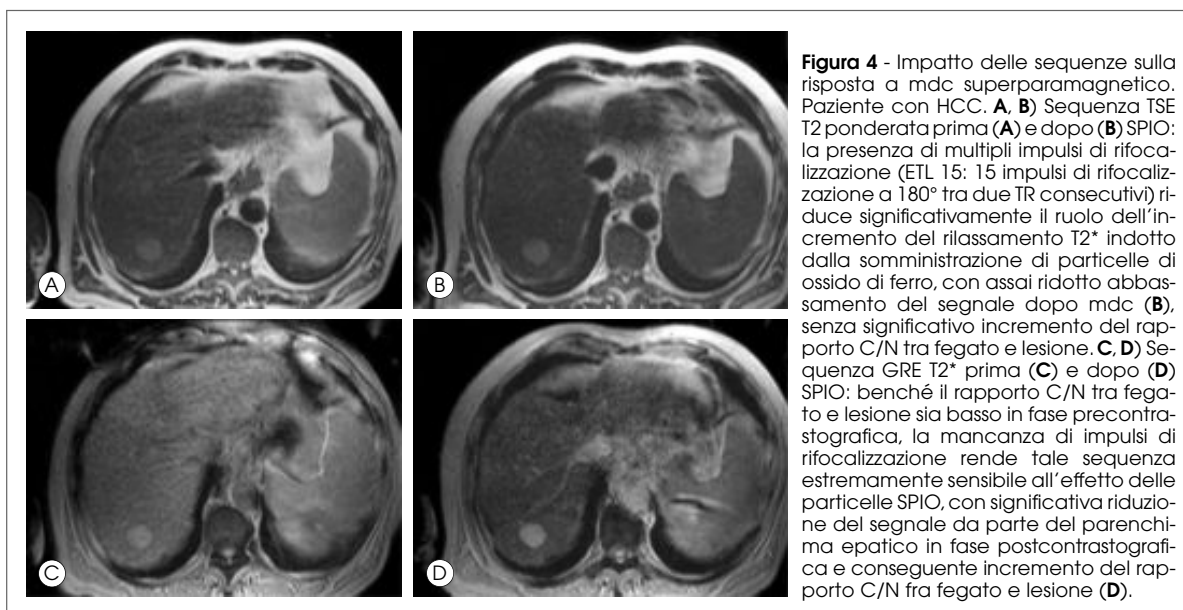


Figura 4 - Impatto delle sequenze sulla risposta a mdc superparamagnetico. Paziente con HCC. **A, B** Sequenza T2 ponderata prima (**A**) e dopo (**B**) SPIO: la presenza di multipli impulsi di rifocalizzazione (ETL 15; 15 impulsi di rifocalizzazione a 180° tra due TR consecutivi) riduce significativamente il ruolo dell'incremento del rilassamento T2* indotto dalla somministrazione di particelle di ossido di ferro, con assai ridotto abbassamento del segnale dopo mdc (**B**), senza significativo incremento del rapporto C/N tra fegato e lesione. **C, D** Sequenza GRE T2* prima (**C**) e dopo (**D**) SPIO: benché il rapporto C/N tra fegato e lesione sia basso in fase precontrastografica, la mancanza di impulsi di rifocalizzazione rende tale sequenza estremamente sensibile all'effetto delle particelle SPIO, con significativa riduzione del segnale da parte del parenchima epatico in fase postcontrastografica e conseguente incremento del rapporto C/N fra fegato e lesione (**D**).

Figura 5 - Effetto T1-T2 di USPIO. Paziente con HCC. **A, B** Sequenze VIBE durante iniezione a bolo di mdc USPIO Resovist® (Bayer Schering Pharma): fasi arteriosa (**A**) e portale (**B**). In fase arteriosa (**A**), è riconoscibile l'iperintensità dell'aorta (*), per effetto paramagnetico delle particelle USPIO iniettate a bolo; non si riconoscono significative lesioni focali epatiche. In fase venosa (**B**), si apprezza voluminosa lesione ipointensa al lobo destro (*). È bene apprezzabile l'iperintensità dei rami portali (➔) e della vena cava inferiore (➤). **C** Sequenza GRE T2* prima della somministrazione di mdc USPIO Resovist®: si apprezza la lesione al lobo destro sostanzialmente isointensa rispetto al parenchima perilesionale; 10 min dopo iniezione di mdc USPIO Resovist® (**D**), si apprezza significativo abbassamento del segnale da parte del parenchima epatico, mentre la lesione persiste di elevato segnale, con netto miglioramento del rapporto C/N.

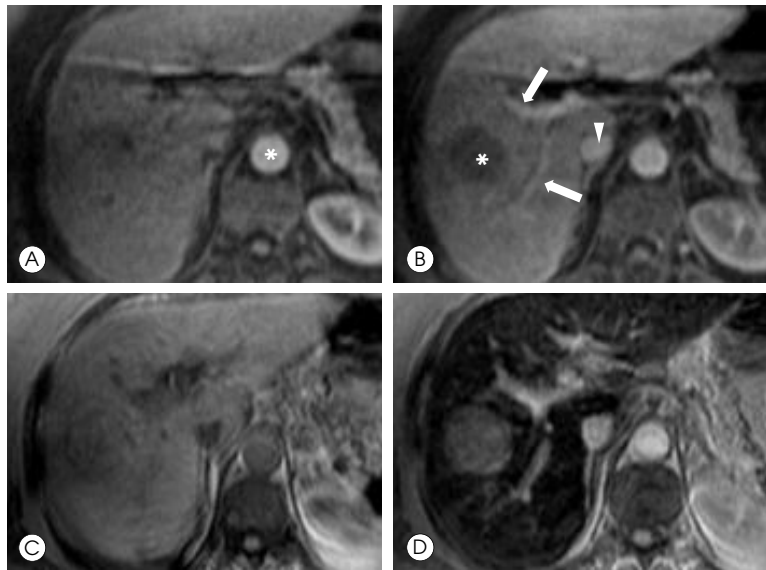
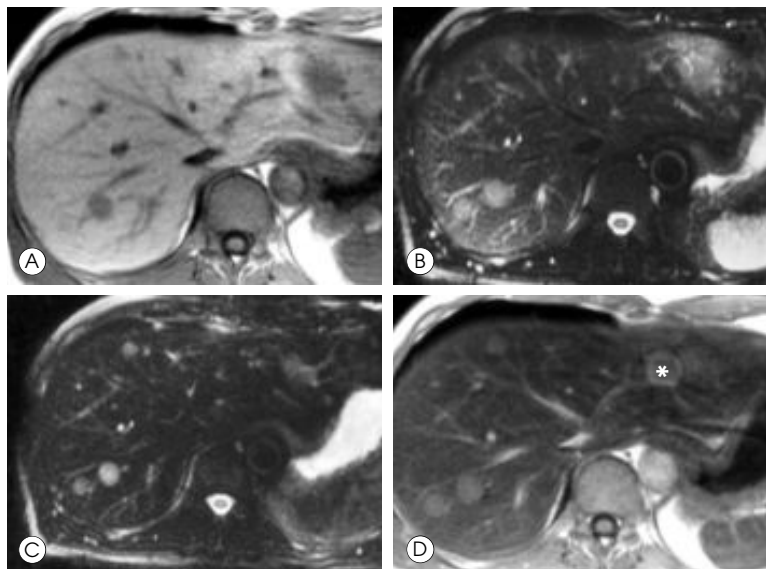


Figura 6 - Effetto T2 delle particelle SPIO. Paziente con metastasi da carcinoma mammario. **A** Sequenza GRE T1 ponderata in fase precontrastografica: è apprezzabile una lesione ipointensa al VII segmento epatico. Altra dubbia immagine ipointensa al IV segmento. **B** Sequenza GRE T2 ponderata fat sat: le lesioni appaiono iperintense; è apprezzabile altra piccola lesione adiacente a quella del VII segmento. **C** Dopo mdc SPIO Endorem® (Guerbet), le lesioni sono meglio apprezzabili per riduzione del segnale da parte del parenchima epatico perilesionale. **D** Sequenza GRE T1 ponderata dopo mdc SPIO Endorem® (Guerbet): il fegato appare ipointenso per effetto T2; le lesioni non hanno captato il mdc e presentano segnale superiore al fegato. È apprezzabile *ghost artifact* (*).



to T1 (figura 5); quando le particelle USPIO si trovano clusterizzate all'interno dei lisosomi dopo loro fagocitosi da parte dei macrofagi del sistema reticoloendoteliale; prevale l'effetto T2, evidenziabile non solo con sequenze T2 (figura 5), ma anche T1 ponderate, in cui si apprezza sensibile abbassamento del segnale, evidenziabile anche con le particelle SPIO (figura 6).

CLASSIFICAZIONE

È possibile classificare i mdc in RM in base alla loro distribuzione ed al loro meccanismo d'azione.

Mdc a distribuzione extracellulare (vascolinterstiziale)

Tali composti presentano cinetica di distribuzione del tutto sovrapponibile a quella di mdc organoiodati utilizzati in diagnostica radiologica contrastografica (urografia) ed in TC. Attualmente, i mdc paramagnetici a distribuzione extracellulare (come quella di mdc organoiodati in TC) sono esclusivamente a base di gadolinio sotto forma di ione Gd^{+++} (tabella I). Tale ione deve essere legato a chelanti, che annullano la sua azione tossica allo stato libero (tende ad accu-

Tabella I - Mdc paramagnetici a distribuzione vascolointerstiziale.

nome commerciale	principio attivo	concentrazione (mol/l)	ditta
Dotarem®	acido gadoterico	0,5	Guerbet
Magnevist®	acido gadopentetico	0,5	Bayer Schering Pharma
Omniscan®	gadodiamide	0,5	GE Health
Prohance®	gadoteridolo	0,5	Bracco
Gadovist®	gadobutrolo	1,0	Bayer Schering Pharma

mularsi nel sistema reticoloendoteliale, specie a livello di fegato, milza e midollo osseo, con induzione di necrosi cellulare).

Farmacocinetica

Dopo iniezione endovenosa di tali mdc, si assiste a rapido equilibrio di distribuzione tra il compartimento intravascolare e quello interstiziale, con la sola eccezione del tessuto cerebrale e dei testicoli, dove rispettivamente la barriera ematoencefalica e quella vascolotesticolare sono impermeabili a tali composti (figura 1). Questi composti presentano basso peso molecolare (circa 500 Da): ciò rende possibile l'attraversamento dei pori endoteliali a livello capillare. La loro eliminazione avviene quasi esclusivamente per via renale, con oltre il 90 per cento della dose iniettata presente nelle urine dopo circa 3 ore dall'iniezione.

Tecnica

Nei primi anni degli studi RM, l'applicazione clinica di tali mdc in ambito addominale è stata molto limitata, per la mancata disponibilità di una tecnologia RM in grado di acquisire sequenze T1 ponderate nel giro di pochi secondi, cioè il tempo necessario per valutare correttamente la dinamica di enhancement di espansi addominali nelle varie fasi di distribuzione di mdc (arteriosa, venosa, interstiziale), cosicché il loro utilizzo avveniva prevalentemente in ambito neurologico (la lesione della barriera ematoencefalica, dovuta alla presenza di lesioni espansive, permette lo stravasamento di mdc nel tessuto cerebrale altrimenti impedito; figura 1) e muscoloscheletrico (per valutare l'impregnazione di panni sinoviali o espansi).

Lo sviluppo di gradienti performanti e di sequenze veloci ha consentito di utilizzare questi composti con le stesse modalità di mdc organoiodati in TC, di cui è stata anche acquisita l'informazione semeiologica. Mediante sequenze GRE, possibilmente 3D, è possibile analizzare l'impregnazione di mdc nelle singole fasi (figura 2).

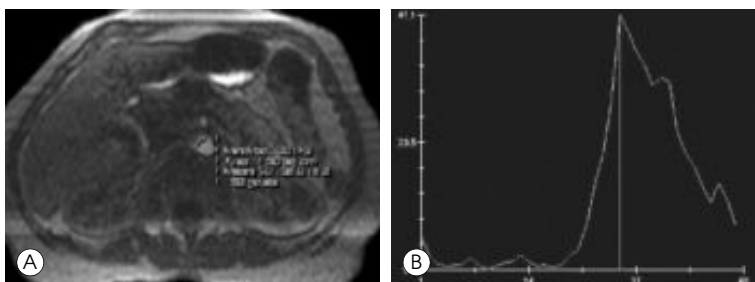
Esistono due tecniche principali deputate a tale sincronizzazione: una prevede il preliminare calcolo del tempo di arrivo del bolo di mdc (*test bolus*) e l'altra analizza in tempo reale l'arrivo del bolo, per partire in maniera automatica o manuale con la sequenza vera e propria. È importante la perfetta sincronizzazione tra arrivo del bolo di mdc in fase arteriosa e acquisizione della sequenza, laddove tale sincronizzazione deve avvenire tra arrivo del bolo e acquisizione del centro dello spazio K della suddetta sequenza. A seconda del disegno della sequenza, l'acquisizione del centro dello spazio K può avvenire all'inizio, a metà o a circa un terzo del tempo di acquisizione; tale intervallo (che può essere definito TK ed è espresso in secondi) può venire acquisito sulla consolle dell'apparecchiatura e deve essere utilizzato per calcolare il ritardo che deve intercorrere tra inizio dell'iniezione di mdc e quello dell'acquisizione.

Con la tecnica *test bolus*, si effettua una prima analisi mediante iniezione di 1 ml di mdc, seguito da 20 ml di soluzione fisiologica, con lo stesso flusso con cui s'intende effettuare lo studio dinamico vero e proprio (generalmente, 2 ml/s): contemporaneamente all'iniezione di mdc, si fa partire una sequenza costituita da acquisizioni seriate sullo stesso livello con ritmo di un'immagine al secondo, posizionata all'altezza dell'aorta addominale; in tal modo, è possibile calcolare il tempo necessario affinché il contrasto iniettato perifericamente arrivi in aorta (TC, tempo di circolo; figura 7). Dividendo il volume finale (in ml) di mdc da iniettare per il flusso di iniezione (in ml/s), si ricava il tempo di iniezione (TI). A questo punto, è possibile calcolare il ritardo da utilizzare (TD, *Time Delay*), per iniziare la sequenza rispetto all'iniezione di mdc, secondo la seguente formula:

$$TD = TC + \frac{1}{2} TI - TK$$

Per esempio, se TC è 25 s, TI 10 s (per esempio, 20 ml di mdc con flusso di 2 ml/s) e TK 7 s, $TD = 25 + 5 - 7 = 23$ s. In tal modo, l'acquisizione del centro dello spazio K coincide con l'arrivo del bolo a livello dell'aorta addominale, ottenendo una fase arteriosa

Figura 7 - Tecnica *test bolus*. **A)** Con tale tecnica si effettua una prima analisi del tempo di circolo mediante iniezione di 1 ml di mdc, seguito da 20 ml di soluzione fisiologica, con lo stesso flusso con cui s'intende effettuare lo studio dinamico vero e proprio; contemporaneamente all'iniezione di mdc, si fa partire una sequenza costituita da acquisizioni seriate sullo stesso livello con ritmo di un'immagine al secondo, all'altezza dell'aorta addominale; viene quindi posizionata una ROI a livello dell'aorta addominale, che valuta l'intensità del segnale aortico nella serie di immagini. **B)** In tal modo, è possibile calcolare il tempo necessario affinché il contrasto iniettato perifericamente arrivi in aorta (TC, tempo di circolo). Dividendo il volume finale (in ml) di mdc da iniettare per il flusso di iniezione (in ml/s), si ricava il tempo di iniezione (TI). A questo punto, è possibile calcolare il ritardo da effettuare (TD, *Time Delay*) per iniziare la sequenza rispetto all'iniezione di mdc, secondo la formula $TD = TC + 1/2TI - TK$. (TK = tempo al centro dello spazio K).



pura. Qualora l'interesse sia invece verso la fase arteriosa parenchimale (per lo studio della vascolarizzazione di espansi solidi), è necessario aggiungere ulteriori 3 s a TD in tal modo calcolato. Questa metodica è un po' più laboriosa rispetto a tecniche che prevedono il controllo in tempo reale dell'arrivo del bolo, con immediata successiva acquisizione della sequenza vera e propria, ma offre il vantaggio di calcolare esattamente il ritardo utile e fornisce il tempo necessario per preparare adeguatamente il paziente all'apnea: quando mancano pochi secondi allo scadere di TD, si ordina al paziente un'inspirazione, seguito da un'espirazione e quindi dall'apnea (l'apnea in espirazione comporta meno artefatti da movimento del diaframma rispetto all'inspirazione). Per con-

tro, con tecniche automatiche (*smartprep*, *carebolus*) non è possibile sapere in anticipo quando arriva il bolo e al paziente può essere dato un preavviso limitato a 1-2 s per prepararsi all'apnea; questo intervallo spesso non è sufficiente, specie in caso di paziente anziano o poco collaborante, con il risultato di ottenere immagini gravemente inficiate da artefatti da movimento.

Applicazioni cliniche

I mdc paramagnetici extracellulari sono i prodotti contrastografici maggiormente utilizzati in ambito addominale. Gli studi dinamici consentono di ricavare le stesse informazioni contrastografiche del-

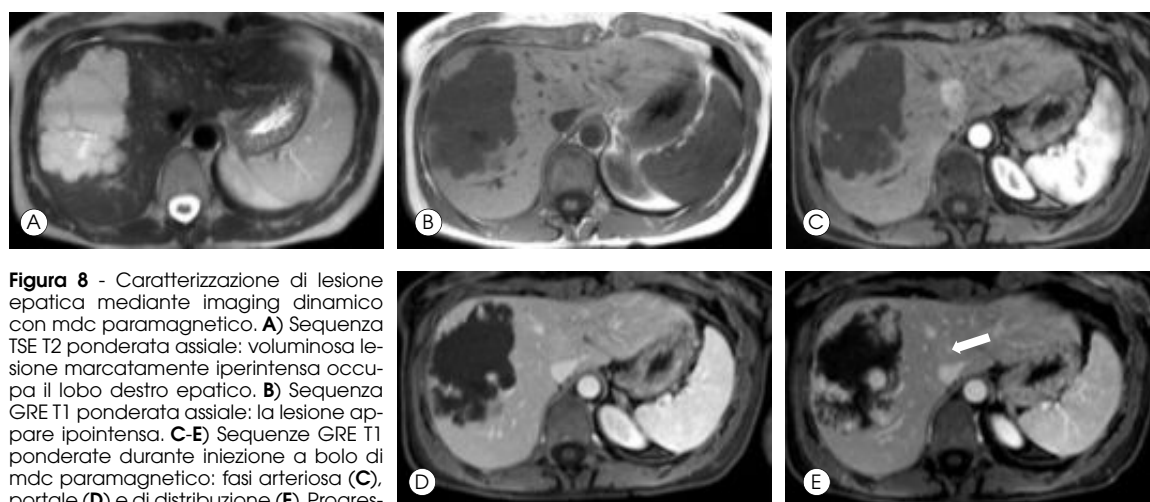
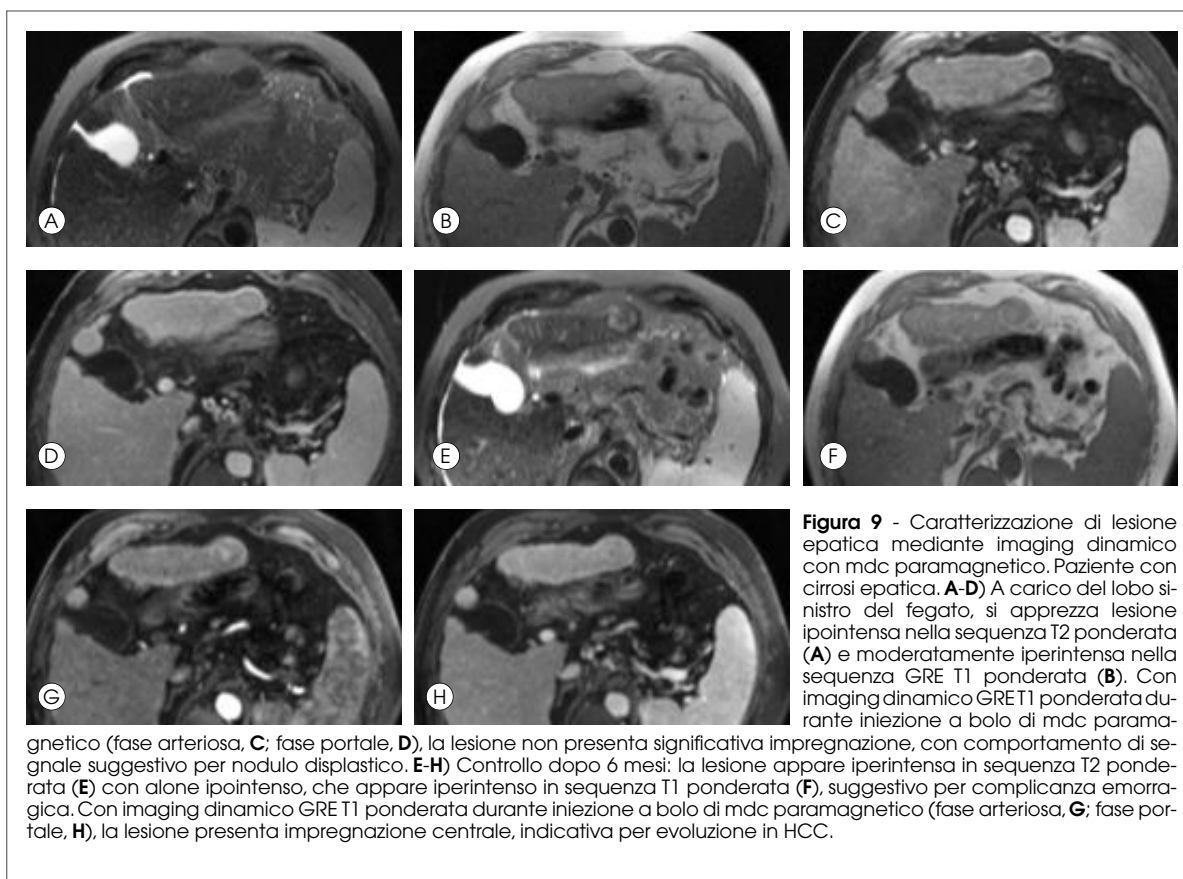


Figura 8 - Caratterizzazione di lesione epatica mediante imaging dinamico con mdc paramagnetico. **A)** Sequenza TSE T2 ponderata assiale: voluminosa lesione marcatamente iperintensa occupa il lobo destro epatico. **B)** Sequenza GRE T1 ponderata assiale: la lesione appare ipointensa. **C-E)** Sequenze GRE T1 ponderate durante iniezione a bolo di mdc paramagnetico: fasi arteriosa (C), portale (D) e di distribuzione (E). Progressivo enhancement globulare centripeto della lesione, con comportamento contrastografico tipico dell'angioma. In fase arteriosa (C), si apprezza lesione ipervascolare al IV segmento, che presenta area centrale ipointensa; la lesione diventa isointensa in fase portale (D); in fase di distribuzione (E), si apprezza enhancement della porzione centrale della lesione (→), con comportamento contrastografico tipico di FNH.



92

la TC. Il loro ambito applicativo consiste prevalentemente nello studio degli espansi solidi addominali, nel tentativo di caratterizzazione e bilancio di estensione della malattia (figure 8 e 9). Inoltre, negli ultimi anni, l'avvento di sequenze ultraveloci ad alta risoluzione spaziale e di contrasto ha consentito lo sviluppo dell'angio-RM anche in ambito addominale con l'utilizzo di mdc (figura 10), prima non consentito da altre tecniche angio-RM non

contrastografiche, quali *Time Of Flight* (TOF) e *Phase Contrast* (PC), per i notevoli artefatti da movimento a livello addominale dati dai lunghi tempi di acquisizione delle immagini. Anche nello studio degli espansi parenchimali, utilizzando sequenze 3D ad alta risoluzione spaziale, è possibile sia ottenere lo studio della dinamica di enhancement degli espansi sia successivamente rielaborare le immagini con tecniche di post-processing (MIP, Vo-

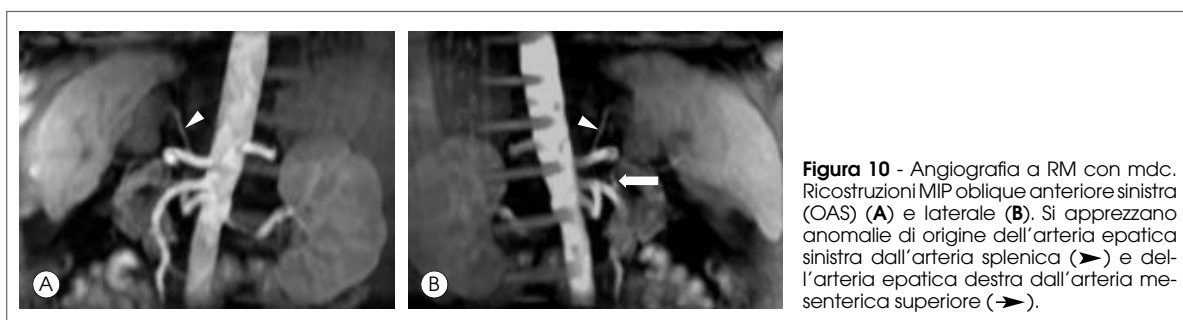


Figura 11 - Ricostruzione vascolare su esame dinamico dell'addome. HCC multifocale. **A)** Sequenza VIBE T1 ponderata in fase arteriosa durante iniezione a bolo di mdc paramagnetico: multiple lesioni ipervascolari in fegato cirrotico. **B)** Ricostruzione MIP laterale: si apprezza stenosi all'origine del tripode celiaco (\rightarrow). **C, D)** Sequenze DSA in corso di TACE: si conferma la stenosi del tripode celiaco (**C**), con circolo collaterale attraverso l'arteria mesenterica superiore via le arcate pancreaticoduodenali (**D**), con opacizzazione controcorrente dell'arteria gastroduodenale e dell'arteria epatica comune.



lume Rendering - VR), per ottenere una mappa vascolare dell'area di studio (figura 11).

La grande tollerabilità di tali prodotti consente il loro utilizzo nei pazienti con allergia nota a mdc organoiodati e nei soggetti con nefropatie, dove l'utilizzo di mdc organoiodato è controindicato. Tuttavia, negli ultimi tempi sono aumentate le segnalazioni di reazioni cutanee tardive (fibrosi sistemica nefrogenica, FSN) in pazienti con insufficienza renale sottoposti a studi contrastografici con mdc a base di gadolinio. La FSN, nota anche come dermatopatia fibrosante nefrogenica, è stata diagnosticata la prima volta nel 1997 e, a tutt'oggi, sono stati segnalati circa 500 casi. È caratterizzata da deposito eccessivo di tessuto fibroso a livello della pelle e degli organi interni: la pelle diventa spessa, ruvida e dura, con aspetto a buccia di arancia e con contratture che limitano i movimenti; quando la fibrosi colpisce gli organi interni (soprattutto polmone, fegato, muscoli e cuore), l'evoluzione è più grave, fino alla morte del paziente. Nel 5 per cento dei casi, il decorso è rapido e fulminante. Tale reazione avviene a distanza di alcuni giorni fino a parecchie settimane dopo la somministrazione di gadolinio; i pazienti, che risultano essere a maggior rischio di sviluppare tale reazione, sono affetti da grave insuffi-

cienza renale o devono essere sottoposti (o sono stati già sottoposti) a trapianto epatico; anche i bambini di età < 1 anno, in virtù dell'incompleto sviluppo del sistema emuntorio, devono essere considerati a rischio per lo sviluppo di FSN. Le molecole di mdc che più frequentemente sono state collegate a tali reazioni sono gadodiamide (Omniscan[®], GE Health) e gadoversetamide (Optimark[®], Mallinckrodt, USA, non commercializzato in Europa), anche se alcune segnalazioni hanno riguardato anche altre molecole (Magnevist[®]). Il meccanismo con cui tali molecole inducono lo sviluppo di FSN non è completamente chiarito, ma esistono evidenze che è Gd⁺⁺⁺ libero ad indurre tale reazione, stimolando la formazione di tessuto fibroso nei punti di deposito. Le molecole a struttura lineare non ionica (Omniscan[®], Optimark[®]) hanno maggiore capacità di rilasciare Gd⁺⁺⁺ rispetto a quelle a struttura lineare ionica (Magnevist[®], Multihance[®], Primovist[®], Vasovist[®]) o a struttura ciclica non ionica (Gadovist[®], Prohance[®]) o ionica (Dotarem[®]); quest'ultima ha minore dissociazione di Gd⁺⁺⁺ dal carrier.

Una recente nota informativa dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA, 14/02/2007) riprende le valutazioni della Commissione Europea sulla Medicina e fornisce le seguenti indicazioni: la gadodiamide (Omni-

scan[®]) è controindicata in pazienti affetti da insufficienza renale (GFR < 30 ml/min/1,73 m²), nei pazienti che devono essere sottoposti a trapianto di fegato e in neonati e bambini fino ad un anno di età. Per gli altri mdc a base di gadolinio (con relativa esenzione per Dotarem[®]), il loro utilizzo in tali pazienti dovrebbe essere effettuato sulla base di una necessità clinica essenziale.

Mdc a distribuzione intravascolare (blood pool)

Sono composti paramagnetici che, per le loro dimensioni, non sono in grado di attraversare i pori capillari, per cui restano confinati prevalentemente nel compartimento intravascolare per un variabile periodo di tempo, a seconda del prodotto utilizzato. Tali mdc possono essere considerati marker del compartimento intravascolare e, solo in caso di permeabilità capillare aumentata (per esempio, in caso di processi neoangiogenetici), si può osservare passaggio di tali composti nel compartimento interstiziale, con progressivo incremento del segnale di tali tessuti nel tempo.

Le loro dimensioni sono approssimativamente quelle delle proteine seriche, quali l'albumina, e proprio Gd-DTPA chelato all'albumina è stato il prototipo di mdc *blood pool*, sebbene siano state riscontrate attività immunogenica e significativa ritenzione in fegato e midollo osseo; per questo motivo, tale composto non ha mai avuto reale applicazione clinica. La ritenzione di mdc nello spazio intravascolare può essere effettuata sviluppando prodotti di dimensioni molecolari elevate, medie o piccole; questi ultimi, tuttavia, che si legano in maniera reversibile all'albumina plasmatica, aumentano così le loro dimensioni molecolari. Anche mdc di grandi dimensioni molecolari sono ancora in grado di attraversare la membrana glomerulare: ciò assicura la loro escrezione per via renale (tabella II).

Tabella II - Mdc *blood pool*.

dimensioni	eliminazione renale	molecola
grandi	lenta	chelati di gadolinio con albumina
medie	<ul style="list-style-type: none"> • veloce • lenta 	<ul style="list-style-type: none"> • P792 • Gadomer-17
piccole (legame reversibile con albumina)	lenta/media	<ul style="list-style-type: none"> • MS-325 (Vasovist[®]) • MP-2269 • B-22956

A livello renale, si hanno pori fenestrati di circa 60-70 nm di diametro, che permettono il passaggio di molecole fino a 20 kDa, mentre per pesi molecolari maggiori l'eliminazione renale dipende da lipofilia e polarità dei prodotti, nonché dal pH ambientale. Molecole con peso molecolare > 70 kDa non riescono ad essere eliminate per via renale, ma devono essere preventivamente metabolizzate.

Una classe di mdc *blood pool* è costituita da atomi di gadolinio variamente chelati (figura 12), mentre un'altra classe comprende particelle di ossido di ferro piccole o molto piccole (USPIO; figura 13), ottimizzate per la ritenzione intravascolare, che vengono lentamente estratte dal circolo attraverso captazione da parte di fagociti mononucleati del SRE. Complessivamente, maggiore è il peso molecolare di tali composti, più lenta risulta la loro escrezione renale e quindi più lungo il loro tempo di emivita plasmatica. Inoltre, in rapporto alle loro maggiori dimensioni molecolari rispetto a mdc a distribuzione extracellulare, la loro efficienza contrastografica è maggiore di un fattore di 3-4, garantendo maggior enhancement vascolare.

Attualmente, l'unico mdc intravascolare approvato per uso clinico è gadofosveset trisodio (MS-325, Vasovist[®], Bayer Schering Pharma). Vasovist[®] è un che-

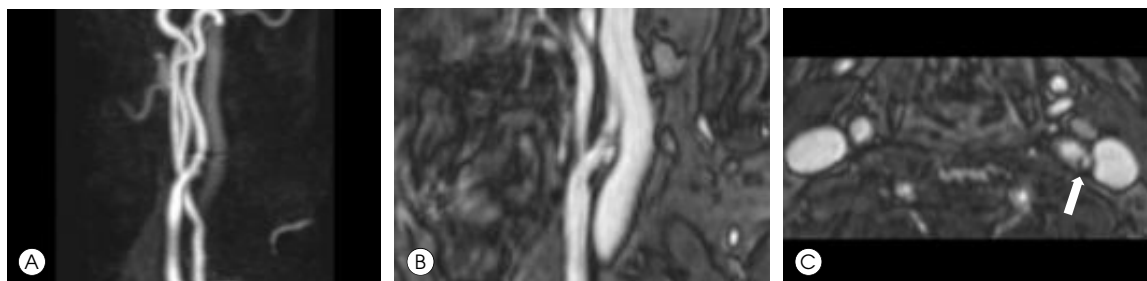
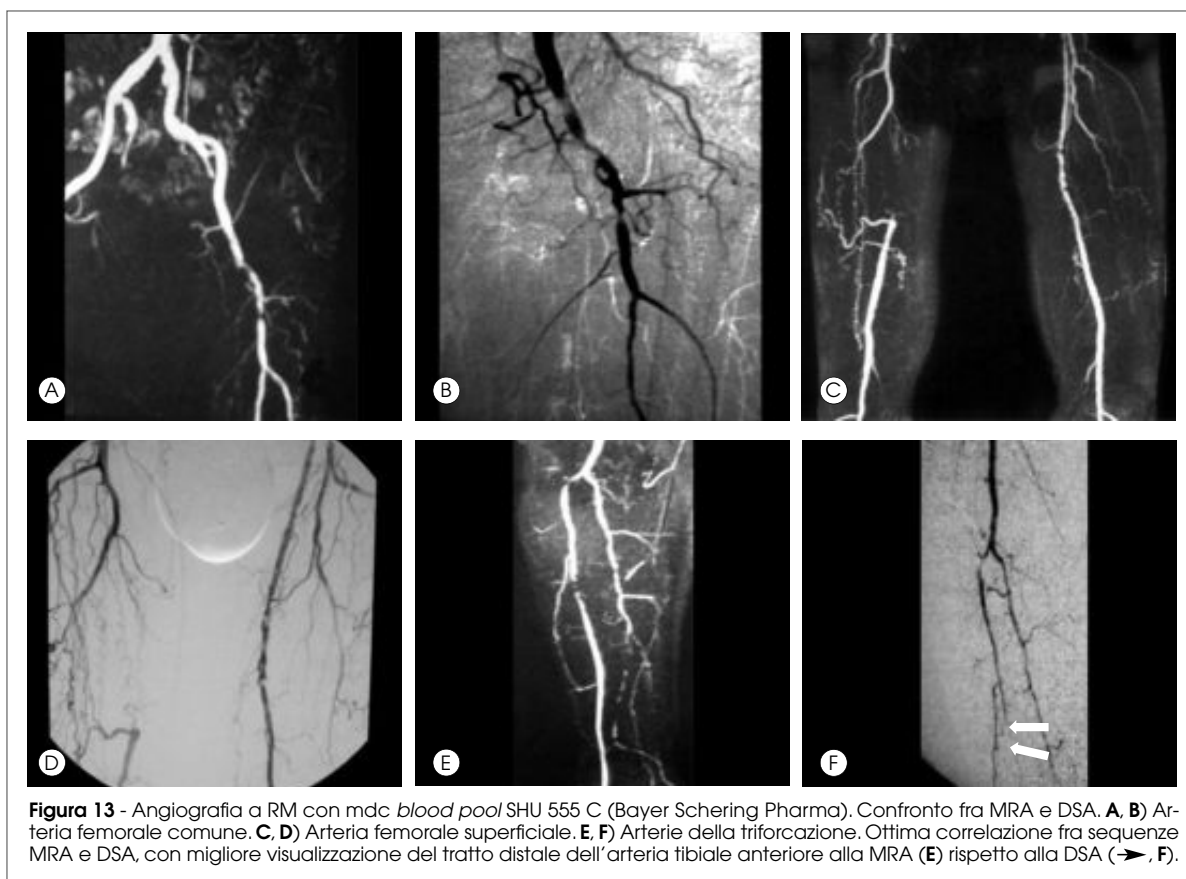


Figura 12 - Angiografia a RM con mdc *blood pool* gadofosveset trisodio (Vasovist[®], Bayer Schering Pharma). **A**) Sequenza MIP della fase arteriosa (*first pass*): modesta irregolarità parietale a carico dell'arteria carotide interna, con riduzione di calibro non significativa. **B**) Sequenza subMIP in fase di *steady state*, con acquisizione ad alta risoluzione: si apprezza meglio l'irregolarità del profilo con placca ulcerata. **C**) Visione assiale in alta risoluzione: si apprezza meglio la placca ulcerata (→).



lato stabile di gadolino (Gd-DTPA), che si lega reversibilmente all'albumina plasmatica mediante un gruppo chimico e ha relattività pari a circa 5 volte quella di un convenzionale mdc paramagnetico extracellulare ($R1 = 19$), con ritenzione intravascolare prolungata di circa 30-60 min dopo la sua somministrazione, permettendo acquisizioni prolungate, quali quelle necessarie per imaging ad alta risoluzione. L'equilibrio fra composto libero e composto legato all'albumina è tale che esiste sempre una quota minima di composto libero: ciò consente una sua efficiente escrezione renale.

Applicazioni cliniche

Grazie ai minori volumi di mdc necessari per l'acquisizione di un segnale adeguato rispetto a quelli di mdc convenzionali (extracellulari), il flusso di iniezione può essere mantenuto intorno a 1 ml/s. La principale applicazione clinica di tali composti è lo studio dei vasi con tecnica *Contrast Enhanced* (CE-MRA), con tecnica sia *first pass* (acquisizione rapida delle immagini con sequenze 3D e risoluzione media durante il primo passaggio del bolo nel compartimento vascolare arterioso di interesse; figura 12 A)

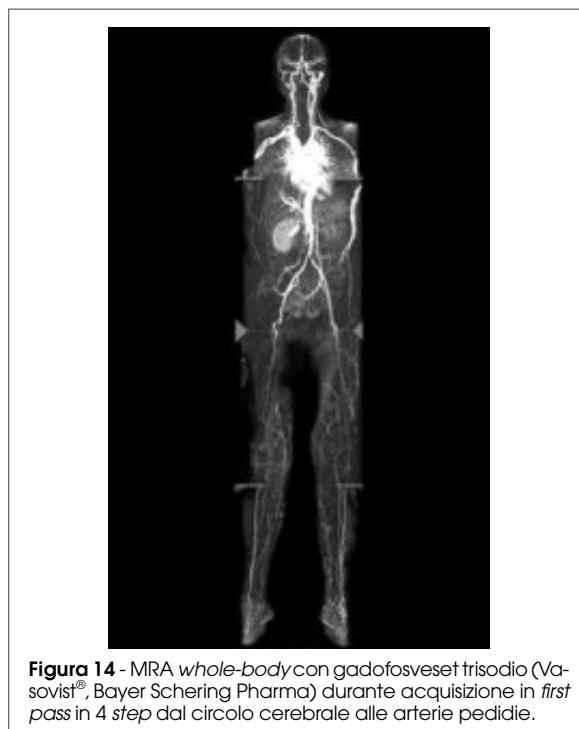




Figura 15 - Angiografia a RM con mdc *blood pool* SHU 555 C (Bayer Schering Pharma): acquisizione in *first pass* (A-C) e *steady state* (D-F). In *steady state*, si apprezza completa visualizzazione del circolo venoso superficiale e profondo della gamba.

sia *steady state* (acquisizione 3D ad alta risoluzione durante la fase di equilibrio di concentrazione tra compartimento vascolare arterioso e venoso, che prevede tempi di acquisizione più lunghi, nell'ordine di alcuni minuti, ma che garantisce elevata risoluzione spaziale, con possibilità di ottenere voxel di dimensioni submillimetriche; figura 12 B, C). Ciò consente l'esame di diversi settori vascolari, fino allo studio completo del torrente circolatorio, dalla regione encefalica a quella pedidia (*whole body* MRA; figura 14). Lo studio in fase di *steady state* permette, inoltre, di analizzare il circolo venoso con elevato dettaglio (figura 15): ciò consente, per esempio, l'esame del circolo polmonare in *first pass* nel sospetto di embolia polmonare, completato dallo studio del distretto venoso periferico per la ricerca di focolai emboligeni.

Tali applicazioni sono già disponibili nelle apparecchiature di ultima generazione, sebbene in alcuni distretti sia necessario lo sviluppo di nuove sequenze, in grado di acquisire il segnale con sincronizzazione dei movimenti respiratori e cardiaci, inevitabili con sequenze che durino oltre la capacità del singolo individuo di trattenere il respiro.

Angiogenesi

La diffusione dell'ossigeno e di altri nutrienti nei tessuti non supera 150 micron di distanza dal vaso, per cui la crescita tissutale deve necessariamente accompagnarsi ad analogo crescita del *network* vascolare; in particolare, la crescita tumorale > 1-2 mm³ richiede una neoangiogenesi, evocata dall'e-

spressione di citochine e dalla soppressione di fattori antiangiogenetici. Numerosi studi hanno dimostrato come la neoangiogenesi sia associata al passaggio da tumore in situ a tumore invasivo, allo sviluppo di metastasi a distanza e ad una peggiore prognosi del paziente tumorale. Varie tecniche sono state sviluppate per la valutazione in vivo dell'angiogenesi e, in particolare in RM con tecnica *Dynamic Contrast-Enhanced* (DCE-MR), diversi studi hanno validato la valutazione di numerosi parametri relativi all'angiogenesi, quali densità vascolare, permeabilità e perfusione, rivestendo un ruolo importante nella valutazione dell'efficacia della terapia antiangiogenetica. Gli studi clinici finora effettuati sono stati espletati con mdc extracellulari, sebbene questi ultimi non siano ideali per la rapida diffusione nel comparto interstiziale anche nei tessuti normali. Per contro, i mdc *blood pool* rappresentano marker migliore per valutare l'angiogenesi tumorale, dove l'anarchia dell'organizzazione vascolare rende possibile la fuoriuscita dal compartimento vascolare anche di tali mdc, i quali, invece, restano confinati all'interno dei vasi nei tessuti normali. La recente commercializzazione di mdc *blood pool* consentirà di valutare la reale efficacia o meno di tali composti nell'imaging dell'angiogenesi.

Mdc a distribuzione organospecifica

Mdc epatospecifici

I mdc extracellulari hanno dimostrato buona efficacia nella classificazione delle lesioni focali epatiche,

anche se, tuttavia, a volte essi si sono rilevati inefficienti per una corretta caratterizzazione delle stesse. Allo scopo di migliorare sensibilità e specificità della RM nello studio delle lesioni focali epatiche, sono stati sviluppati mdc a specifico accumulo epatico. A seconda della loro sede di accumulo, tali mdc possono essere suddivisi nelle tre classi riportate di seguito.

Mdc ad esclusivo accumulo nel compartimento epatocellulare:

Mn-DPDP

Lo ione manganese (Mn^{++}) è chelato a 4 molecole di meglumina; viene infuso lentamente (2-3 ml/min in 10-20 min), ad una concentrazione di 10 mmol/ml e ad una dose di 0,5 ml/kg. Nel plasma, lo ione Mn^{++} contenuto nella molecola è rilasciato lentamente dal chelante DPDP (Teslascan®, GE Health), sostituito dallo zinco, la cui affinità per il chelante è nettamente superiore rispetto al manganese. Lo ione Mn^{++} si rende quindi disponibile per l'*uptake* da parte di cellule parenchimali, in particolare a livello di fegato, pancreas, reni e surreni e miocardio. Lo ione Mn^{++} esercita attività paramagnetica e, a livello epatico, il massimo enhancement viene osservato circa 20 min dalla fine della somministrazione di mdc, con durata di circa 4 ore, mentre le lesioni di origine non epatocitarie non mostrano significativo enhancement: ciò aumenta il rapporto contrasto/rumore (C/N). In studi clinici, la somministrazione di Mn-DPDP ha aumentato l'identificazione di lesioni epatiche rispetto alla fase precontrastografica (figura 16). D'altra parte, numerose lesioni di origine epatocellulare dimostrano significati-

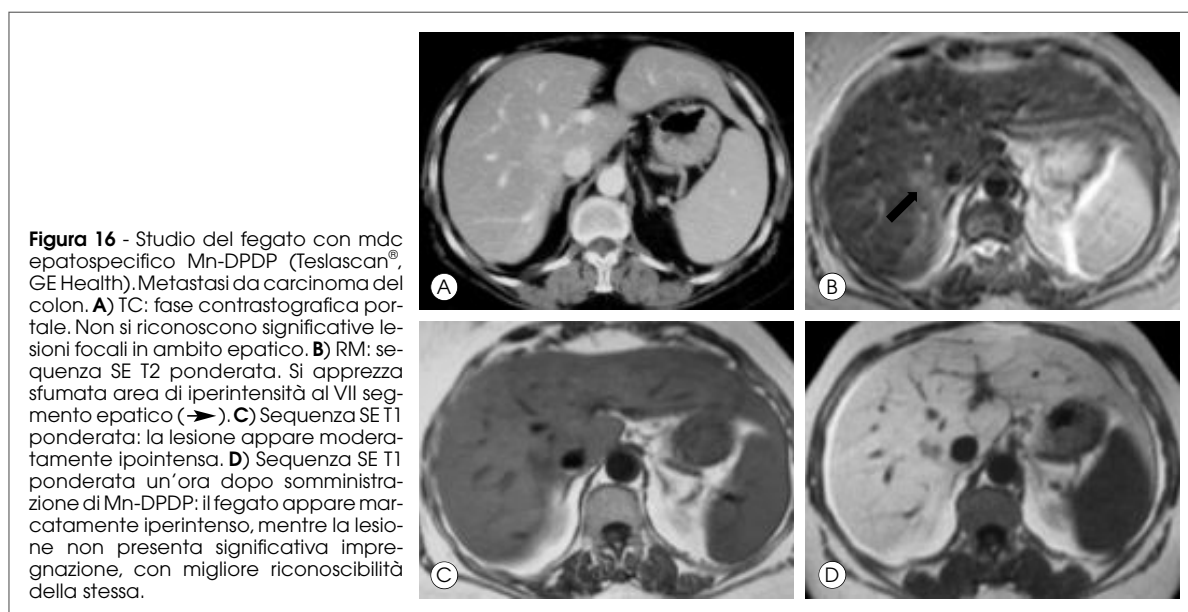




Figura 17 - Studio RM del fegato con mdc epatospecifico Mn-DPDP (Teslascan®, GE Health), FNH. **A)** Sequenza GRE T1 ponderata coronale: sfumata area di ipointensità è apprezzabile al lobo destro epatico. **B)** Un'ora dopo somministrazione di Mn-DPDP, la lesione presenta significativa impregnazione, superiore a quella del parenchima perilesionale.

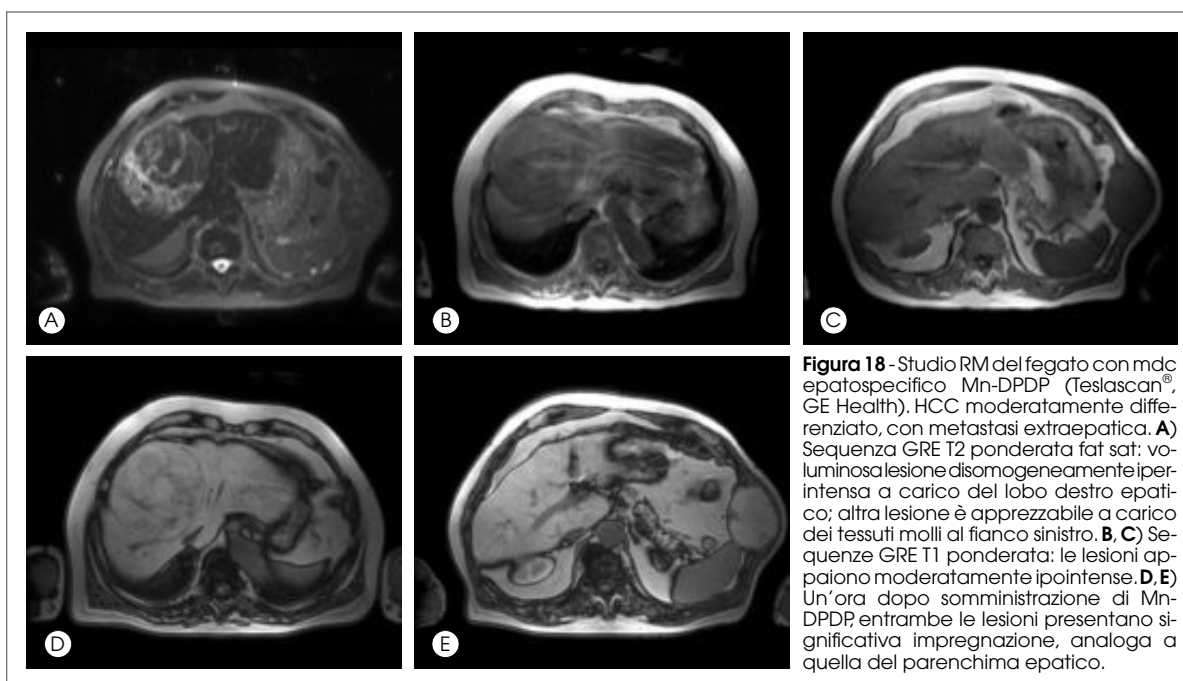


Figura 18 - Studio RM del fegato con mdc epatospecifico Mn-DPDP (Teslascan®, GE Health). HCC moderatamente differenziato, con metastasi extraepatica. **A)** Sequenza GRE T2 ponderata fat sat: voluminosa lesione disomogeneamente iperintensa a carico del lobo destro epatico; altra lesione è apprezzabile a carico dei tessuti molli al fianco sinistro. **B, C)** Sequenze GRE T1 ponderata: le lesioni appaiono moderatamente ipointense. **D, E)** Un'ora dopo somministrazione di Mn-DPDP, entrambe le lesioni presentano significativa impregnazione, analoga a quella del parenchima epatico.

vo enhancement dopo somministrazione di Mn-DPDP, riducendo il rapporto C/N, ma migliorando la capacità di caratterizzazione delle lesioni, fra epatocitarie e non epatocitarie (figura 17), sebbene tale mdc sia limitato nella differenziazione fra lesioni epatocitarie benigne e maligne (figura 18).

Mdc a distribuzione mista, extracellulare ed intraepatocitaria

Tali composti vengono iniettati in bolo e prevedono una prima distribuzione nel compartimento vascolointerstiziale, in maniera analoga a mdc convenzionali a distribuzione extracellulare. Successivamente, una parte della dose iniettata viene captata dagli epatociti, dove esercita un effetto paramagnetico, con incremento del segnale del parenchima epatico. A questa classe appartengono due molecole.

- *Gadobenato dimeglumina* (Gd-BOPTA, MultiHance®, Bracco) - È un chelato del gadolinio caratterizzato da debole e transitoria interazione con l'albumina serica (che conferisce a Gd-BOPTA relattività maggiore rispetto agli altri mdc paramagnetici convenzionali) e da un profilo di eliminazione che prevede circa il 96 per cento della dose iniettata eliminata attraverso la via renale per filtrazione glomerulare, mentre il rimanente 2-4 per cento viene captato dagli epatociti funzionanti ed eliminato attraverso le vie biliari: ciò comporta aumento dell'enhancement del parenchima epatico a partire da circa 40 min dalla somministrazione e che dura circa 3 ore. Durante la fase dinamica, Gd-BOPTA si comporta in maniera analoga a mdc paramagnetici convenzionali, mentre in fase tardiva tale mdc migliora la sensibilità della metodica RM nell'identificazione delle lesioni focali epatiche e ne incremen-

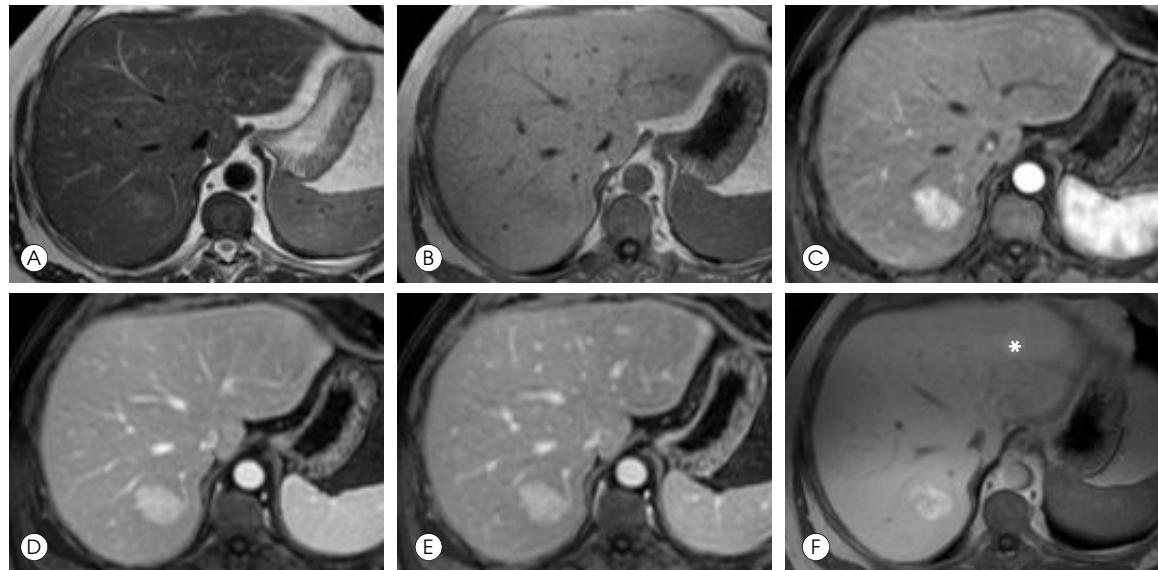


Figura 19 - Studio RM del fegato con mdc epatospecifico Gd-BOPTA (Multihance[®], Bracco). FNH. **A**) Sequenza TSE T2 ponderata: si apprezza sfumata area di iperintensità al VII segmento epatico. **B**) Sequenza GRE T1 ponderata in fase precontrastografica: la lesione appare lievemente ipointensa. **C-E**) Sequenze GRE T1 ponderate durante iniezione a bolo di Gd-BOPTA: fasi arteriosa (**C**), portale (**D**) e di distribuzione (**E**). La lesione appare marcatamente ipervascolare, senza tuttavia dimostrare segni caratteristici di FNH (scar centrale ipovascolare, che si impregna in fase di distribuzione). **F**) Sequenza GRE T1 ponderata 2 ore dopo somministrazione di Gd-BOPTA: la lesione appare iperintensa per captazione di mdc. L'iperintensità della lesione in fase epatobiliare è tipica delle lesioni epatocitarie benigne. Anche il fegato presenta incremento dell'intensità di segnale. È apprezzabile *ghost artifact* (*).

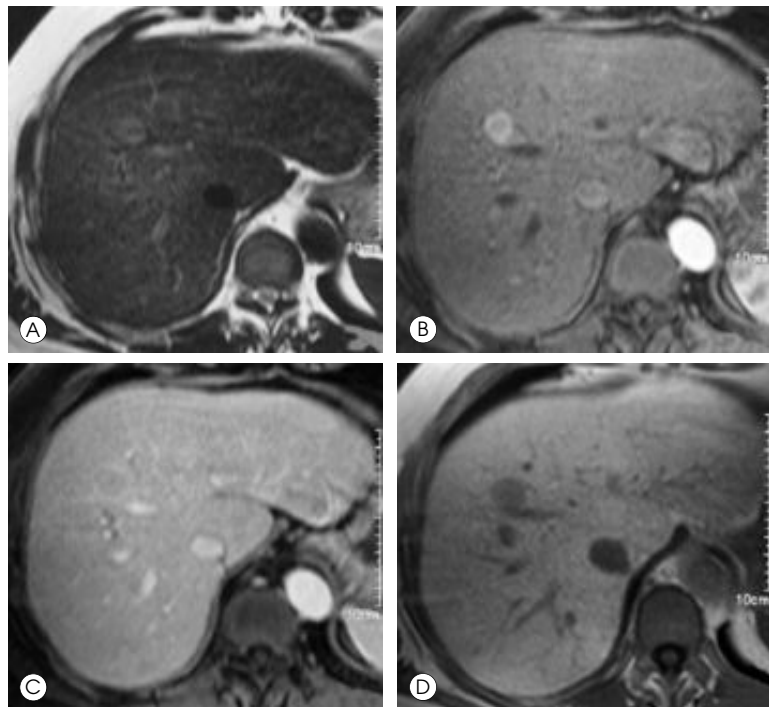


Figura 20 - Studio RM del fegato con mdc epatospecifico Gd-BOPTA (Multihance[®], Bracco). HCC. **A**) Sequenza TSE T2 ponderata: si apprezza sfumata area di iperintensità al IV segmento epatico. **B, C**) Sequenze GRE T1 ponderate durante iniezione a bolo di Gd-BOPTA: fasi arteriosa (**B**) e portale (**C**). La lesione appare marcatamente ipervascolare in fase arteriosa, con *wash-out* e pseudocapsula in fase portale. **D**) Sequenza GRE T1 ponderata due ore dopo somministrazione di Gd-BOPTA: la lesione appare ipointensa per mancata captazione di mdc.

ta la specificità, contribuendo ad una caratterizzazione migliore delle lesioni, specie quelle che presentano pattern di enhancement dinamico atipico (figura 19). Con Gd-BOPTA in fase epatobiliare, solo le lesioni epatocitarie benigne appaiono iperintense, mentre le lesioni epatocitarie maligne e quelle non epatocitarie appaiono ipointense (figura 20).

- Gadolinio etossibenil dietilentriaminopentacetico (Gd-EOB-DTPA) (Primovist[®], Bayer Schering Pharma) - Rappresenta il secondo composto di tale classe, recentemente in commercio. Analogamente a Gd-BOPTA, tale mdc, dopo iniezione a bolo, si distribuisce inizialmente nel compartimento vascolointerstiziale, con comportamento del

tutto sovrapponibile a quello di mdc paramagnetici convenzionali; successivamente, il 50 per cento della dose iniettata viene captato dagli epatociti mediante il carrier della bilirubina ed eliminato attraverso la via biliare. L'incremento dell'enhancement parenchimale epatico è più precoce e già a 20 min dopo la somministrazione di tale mdc si ottiene ottimale incremento di segnale del fegato, che dura circa 2 ore. Analogamente a Gd-BOPTA, in fase epatobiliare, Gd-EOB-DTPA migliora sensibilità e specificità della RM nell'identificazione e nella caratterizzazione delle lesioni focali epatiche, con comportamento contrastografico sovrapponibile a quello di Gd-BOPTA (figure 21 e 22).

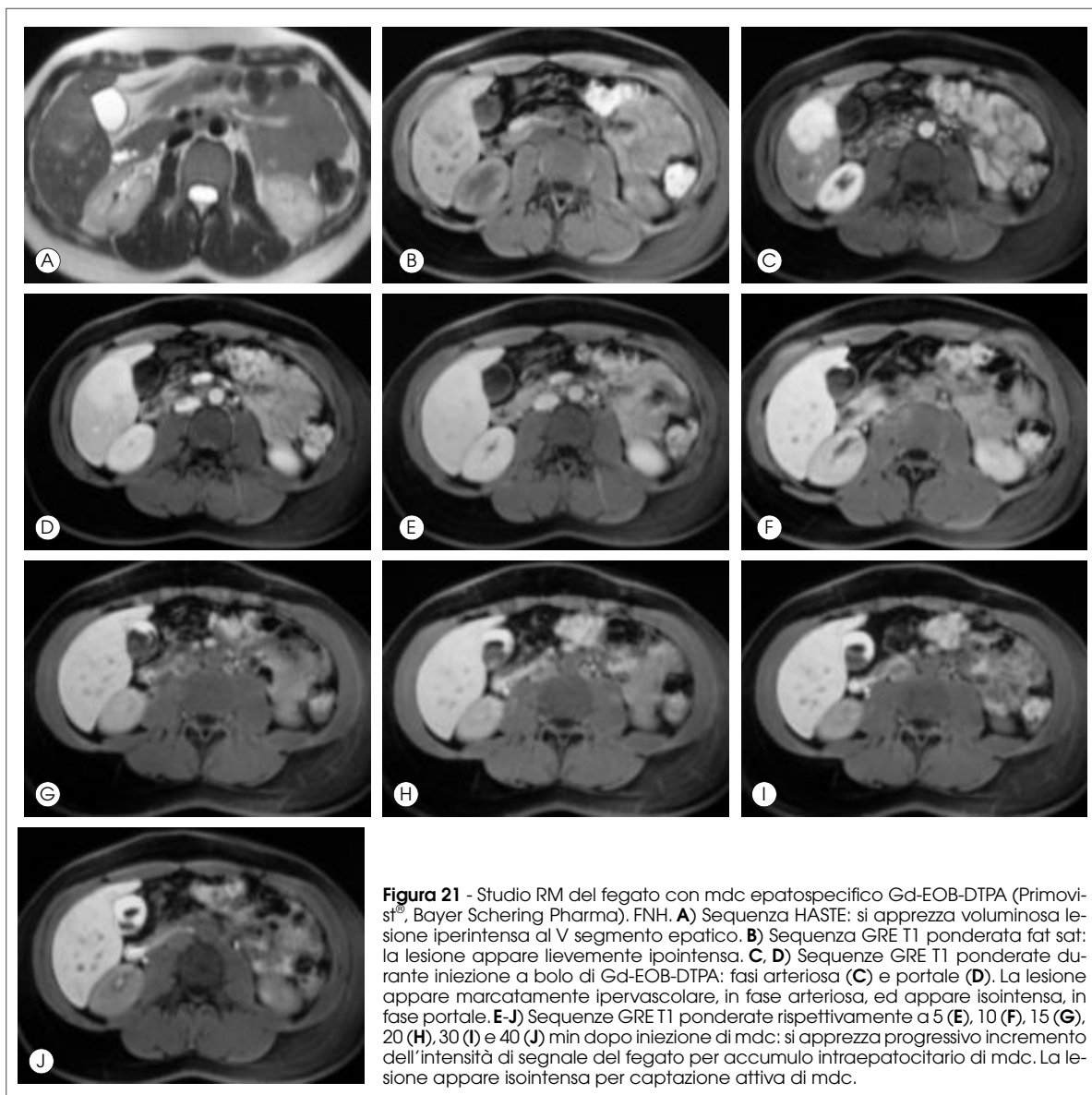


Figura 21 - Studio RM del fegato con mdc epatospecifico Gd-EOB-DTPA (Primovist[®], Bayer Schering Pharma). FNH. **A**) Sequenza HASTE: si apprezza voluminosa lesione iperintensa al V segmento epatico. **B**) Sequenza GRE T1 ponderata fat sat: la lesione appare lievemente ipointensa. **C, D**) Sequenze GRE T1 ponderate durante iniezione a bolo di Gd-EOB-DTPA: fasi arteriosa (**C**) e portale (**D**). La lesione appare marcatamente ipervascolare, in fase arteriosa, ed appare isointensa, in fase portale. **E-J**) Sequenze GRE T1 ponderate rispettivamente a 5 (**E**), 10 (**F**), 15 (**G**), 20 (**H**), 30 (**I**) e 40 (**J**) min dopo iniezione di mdc: si apprezza progressivo incremento dell'intensità di segnale del fegato per accumulo intraepatocitario di mdc. La lesione appare isointensa per captazione attiva di mdc.

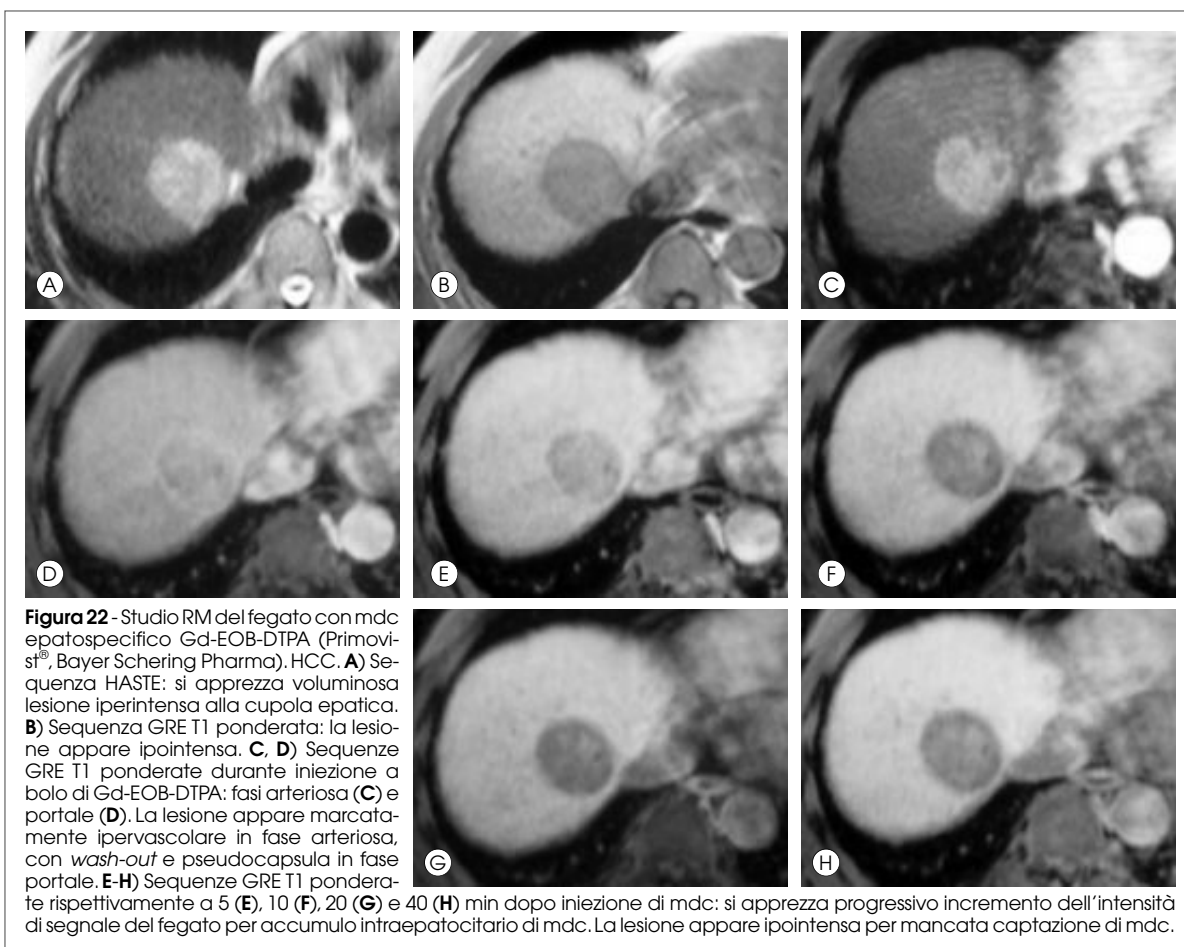


Figura 22 - Studio RM del fegato con mdc epatospecifico Gd-EOB-DTPA (Primovist[®], Bayer Schering Pharma). HCC. **A**) Sequenza HASTE: si apprezza voluminosa lesione iperintensa alla cupola epatica. **B**) Sequenza GRE T1 ponderata: la lesione appare ipointensa. **C, D**) Sequenze GRE T1 ponderate durante iniezione a bolo di Gd-EOB-DTPA: fasi arteriosa (**C**) e portale (**D**). La lesione appare marcatamente ipervascolare in fase arteriosa, con *wash-out* e pseudocapsula in fase portale. **E-H**) Sequenze GRE T1 ponderate rispettivamente a 5 (**E**), 10 (**F**), 20 (**G**) e 40 (**H**) min dopo iniezione di mdc: si apprezza progressivo incremento dell'intensità di segnale del fegato per accumulo intraepatocitario di mdc. La lesione appare ipointensa per mancata captazione di mdc.

Mdc a distribuzione nel sistema reticoloendoteliale

Sono costituiti da particelle di ossido di ferro (SPIO), ad attività superparamagnetica. Dopo iniezione endovenosa, le particelle SPIO vengono fagocitate dalle cellule macrofagiche presenti in SRE a livello epatico, splenico, midollare e linfonodale.

Con sequenze T2 ponderate, specialmente gradient echo, particolarmente sensibili alle disomogeneità del campo magnetico indotte dalle particelle di ossido di ferro, le zone dove si accumulano le particelle SPIO presentano marcato abbassamento del segnale. Il sistema reticoloendoteliale si localizza nel parenchima epatico e nelle lesioni epatocitarie benigne, quale iperplasia focale nodulare, mentre non è presente nelle lesioni maligne, specie in quelle metastatiche o non epatocitarie (colangiocarcinoma). In tali condizioni, dopo somministrazione di particelle SPIO, il parenchima normale e le lesioni epatocitarie benigne presentano sensibile abbassamento del segnale (figure 23 e 24), mentre le lesioni focali, specie quelle maligne,

che normalmente appaiono più iperintense rispetto al parenchima normale, non presentano abbassamento del segnale, con aumento del rapporto contrasto/rumore, migliorando in tal modo l'identificazione delle lesioni (figura 25). Sono disponibili due classi di mdc superparamagnetici.

- **Endorem[®]** (Guerbet) - È stato il primo mdc epatospecifico commercializzato. È costituito da particelle SPIO con diametro di 50-180 nm. Viene iniettato in infusione lenta, alla dose di 15 mmol/kg diluito in 100 ml di soluzione destrosio al 5 per cento. A partire da circa 8 min dalla somministrazione, le particelle vengono captate dal fegato (80 per cento) e dalla milza (6-10 per cento) ad opera delle cellule del SRE, con riduzione delle intensità di segnale (SI) nelle sequenze T2 ponderate a partire da circa un'ora fino a 6 ore circa. Numerosi studi hanno confermato l'efficacia clinica delle particelle SPIO, con incremento nell'identificazione delle lesioni epatiche rispetto alla fase precontrastografica. Nei confronti della TC spirale, tali particelle incrementano la sen-

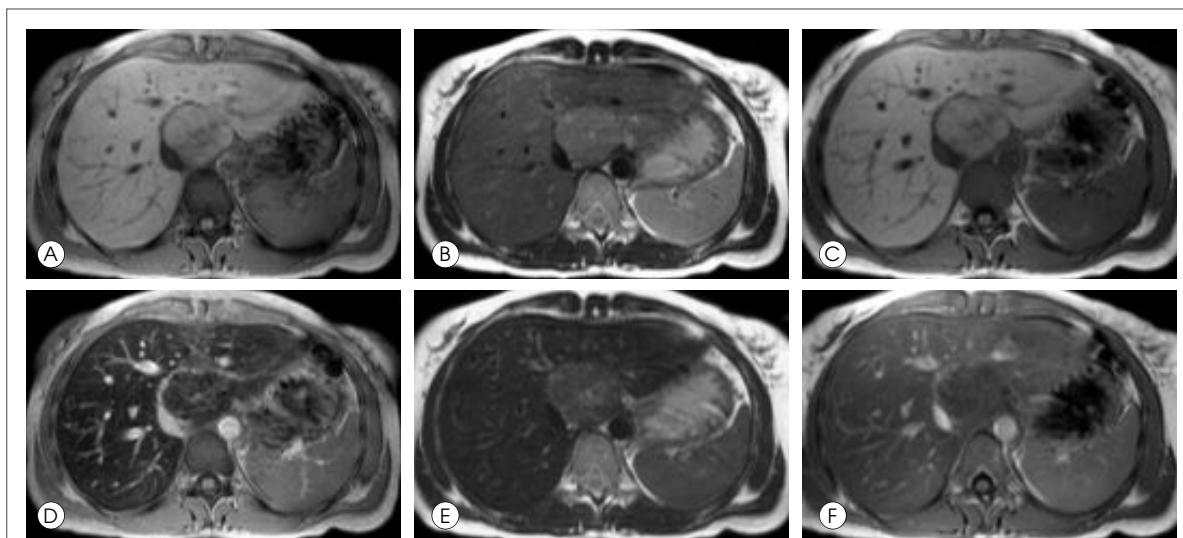


Figura 23 - Studio RM del fegato con mdc epatospecifico SHU 555 A (Resovist[®], Bayer Schering Pharma). FNH. **A-C**) Studio in fase precontrastografica, rispettivamente con sequenze GRE T2* (A), TSE T2 ponderata (B) e GRE T1 ponderata (C). Si apprezza voluminosa lesione al lobo caudato lievemente iperintensa in T2, con scar centrale compatibile con FNH. **D-F**) Studio in fase postcontrastografica 10 min dopo somministrazione di Resovist[®], rispettivamente con sequenze GRE T2* (D), TSE T2 ponderata (E) e GRE T1 ponderata (F). La lesione presenta sensibile abbassamento del segnale in tutte le sequenze in rapporto alla captazione di mdc con effetto superparamagnetico.

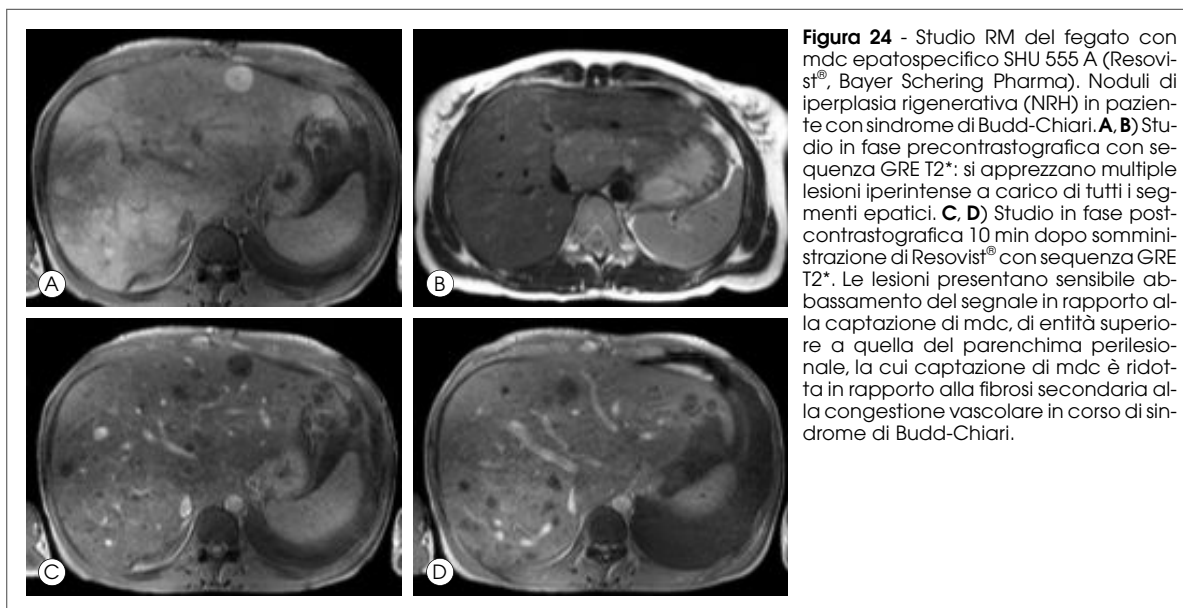


Figura 24 - Studio RM del fegato con mdc epatospecifico SHU 555 A (Resovist[®], Bayer Schering Pharma). Noduli di iperplasia rigenerativa (NRH) in paziente con sindrome di Budd-Chiari. **A, B**) Studio in fase precontrastografica con sequenza GRE T2*: si apprezzano multiple lesioni iperintense a carico di tutti i segmenti epatici. **C, D**) Studio in fase postcontrastografica 10 min dopo somministrazione di Resovist[®] con sequenza GRE T2*. Le lesioni presentano sensibile abbassamento del segnale in rapporto alla captazione di mdc, di entità superiore a quella del parenchima perilesionale, la cui captazione di mdc è ridotta in rapporto alla fibrosi secondaria alla congestione vascolare in corso di sindrome di Budd-Chiari.

sibilità della metodica RM, sebbene essa sia gravata da un numero più elevato di falsi positivi, con conseguente ridotta specificità.

- **Resovist[®]** (Ferucarbotran, Bayer Schering Pharma) - È stato introdotto più recentemente. È composto da particelle SPIO con diametro di 45-60 nm. La differente dimensione influenza la velocità di uptake delle particelle da parte delle cellule di SRE, nonché la loro rilassività. Il mdc viene iniettato a bolo, grazie

alla sua elevata rilassività T1 e T2, consente di ottenere sia immagini dinamiche T1 ponderate sia imaging tardivo (dopo appena 10 min dall'iniezione) T2 ponderate. In tale fase, si assiste a sensibile abbassamento delle SI del parenchima epatico con sequenze T2 e T2*. Analogamente agli altri prodotti SPIO, Resovist[®] aumenta la sensibilità della metodica RM nell'identificazione delle lesioni focali epatiche in fase di accumulo reticoloendoteliale, mentre

Figura 25 - Studio RM del fegato con mdc epatospecifico SHU 555 A (Resovist[®], Bayer Schering Pharma. HCC. **A, B**) Studio in fase precontrastografica, rispettivamente con sequenze TSE T2 ponderata (**A**) e GRE T2* (**B**). Si apprezza voluminosa lesione a carico di VII-VIII segmento epatico iperintensa in TSE T2 ponderata ed isointensa in GRE T2*. **C, D**) Studio in fase postcontrastografica 10 min dopo somministrazione di mdc USPIO Resovist[®]: con sequenza TSE T2 ponderata, il fegato presenta modesto abbassamento del segnale, mentre la lesione non mostra significative variazioni, apparendo lievemente più iperintensa rispetto al parenchima perilesionale. Con sequenza GRE T2*, il fegato presenta sensibile abbassamento del segnale, mentre la lesione non mostra significative variazioni, apparendo nettamente più iperintensa rispetto al parenchima perilesionale.

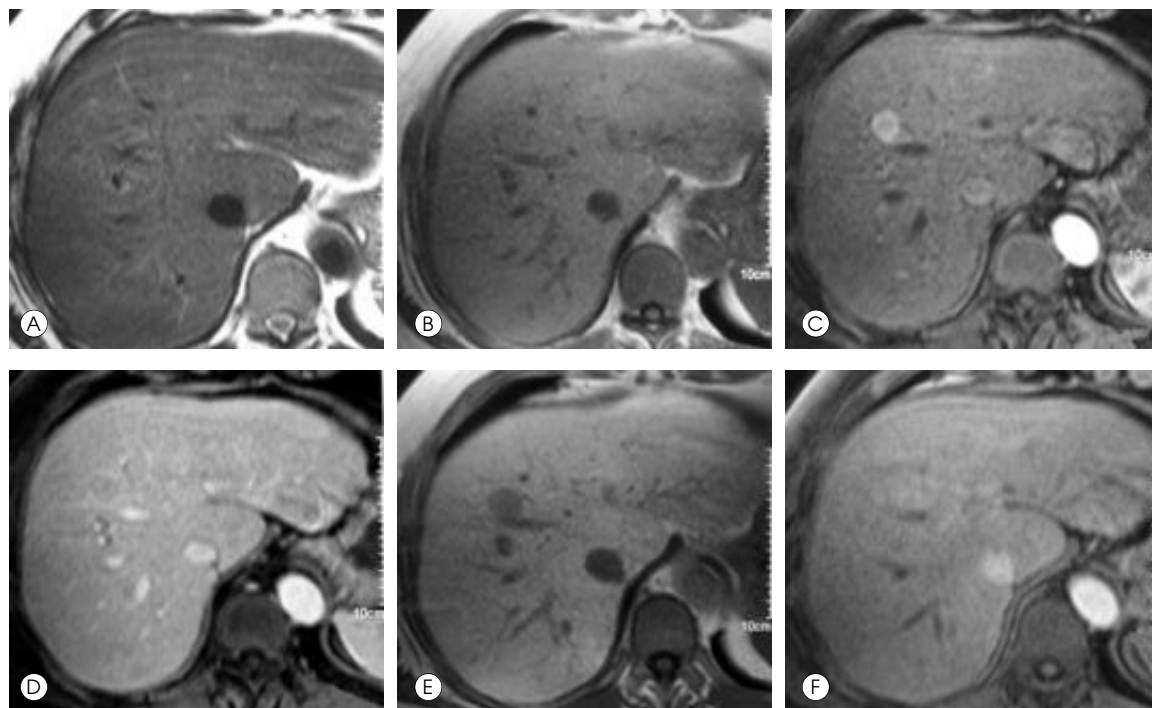
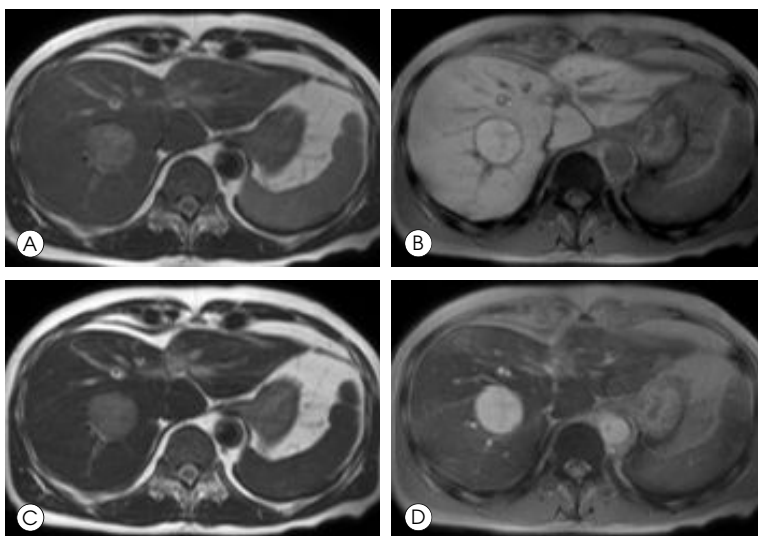
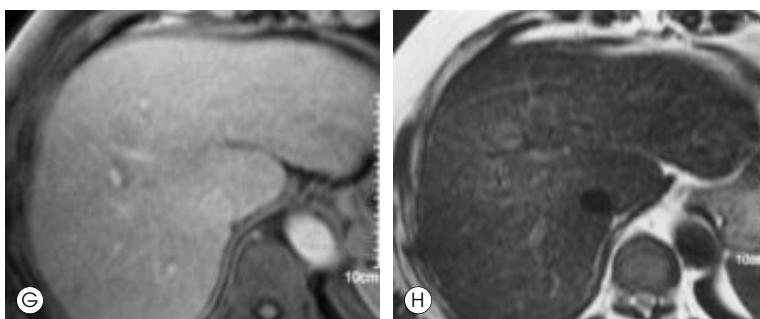


Figura 26 - Studio RM del fegato con mdc epatospecifico: confronto fra Gd-BOPTA (Multihance[®]) e SHU 555 A (Resovist[®], Bayer Schering Pharma). HCC. **A, B**) Studio in fase precontrastografica, rispettivamente con sequenze TSE T2 ponderata (**A**) e GRE T1 ponderata (**B**): non si apprezzano significative lesioni focali. **C-E**) Studio con Gd-BOPTA: fasi arteriosa (**C**) e venosa (**D**): si apprezza lesione ipervascolare (**A**), con rapido *wash-out* e pseudocapsula (**B**), che appare ipointensa in fase tardiva, 2 ore dopo somministrazione di mdc (**D**). **F-H**) Studio con SHU 555 A: fasi arteriosa (**F**) e venosa (**G**). La vascularizzazione della lesione è assai meno evidente, specie in fase arteriosa, dove la lesione non è apprezzabile. **H**) In fase postcontrastografica, 10 min dopo somministrazione di mdc USPIO Resovist[®], si apprezza debole iperintensità della lesione nei confronti del parenchima perilesionale con sequenza TSE T2 ponderata.



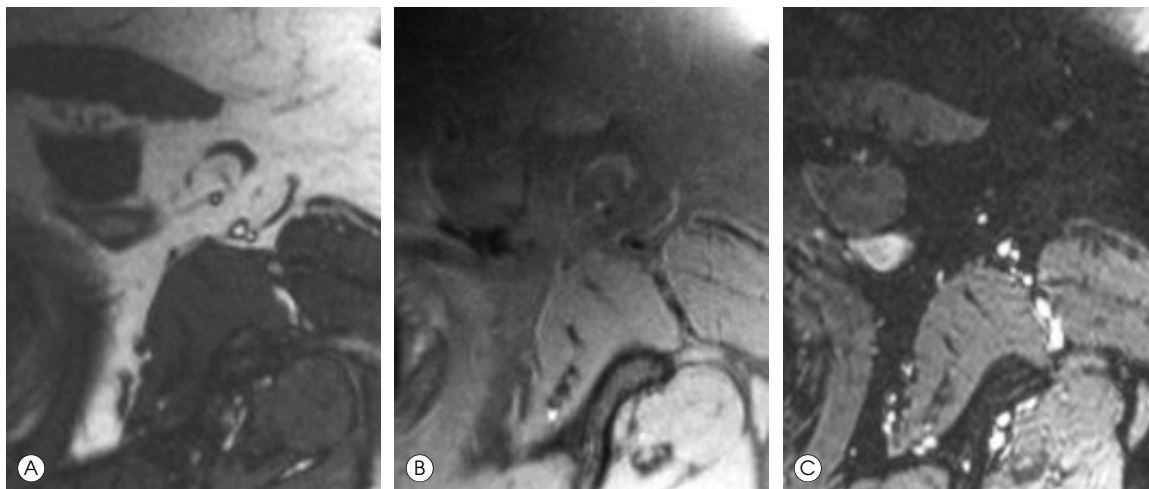


Figura 27 - Studio dei linfonodi con mdc specifico Sinerem® (Guerbet). Linfonodo ascellare normale. Immagini effettuate 24 ore dopo somministrazione di mdc Sinerem®. **A)** Con sequenza SE T1 ponderata si riconosce un linfonodo in cavo ascellare con infiltrazione adiposa centrale. **B)** Con sequenza in densità protonica, il linfonodo appare lievemente iperintenso. **C)** Con sequenza GRE T2*, il linfonodo non è apprezzabile, in rapporto all'effetto superparamagnetico del ferro captato dai macrofagi linfonodali.

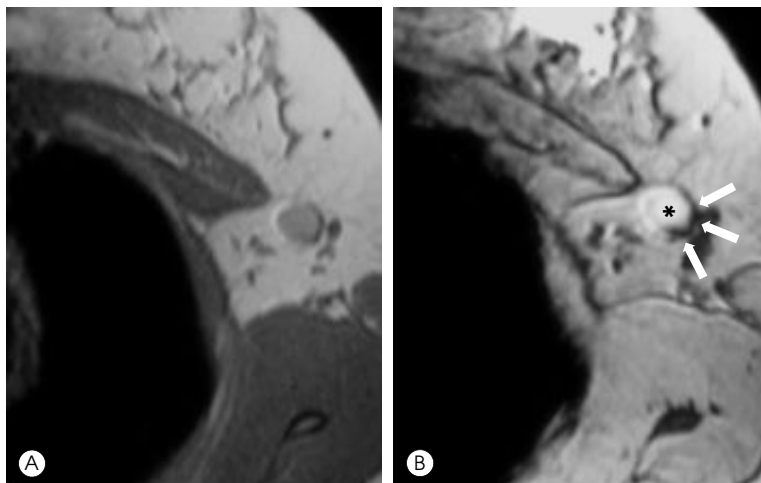


Figura 28 - Studio dei linfonodi con mdc specifico Sinerem® (Guerbet). Linfonodo ascellare metastatico in paziente con carcinoma mammario. Immagini effettuate 24 ore dopo somministrazione di mdc Sinerem®. **A)** Con sequenza SE T1 ponderata, si riconosce un linfonodo rotondeggiante in cavo ascellare. **B)** Con sequenza GRE T2*, il linfonodo è marcatamente iperintenso nella sua componente metastatica (*), con abbassamento del segnale nella sua porzione periferica (→), non coinvolta dalla metastasi.



Figura 29 - Studio dei linfonodi con mdc specifico Sinerem® (Guerbet). Linfonodo ascellare metastatico in paziente con carcinoma mammario. Immagini effettuate 24 ore dopo somministrazione di Sinerem®. **A)** Con sequenza SE T1 ponderata, si riconosce un linfonodo con morfologia a virgola in cavo ascellare. **B)** Con sequenza GRE T2*, il linfonodo è marcatamente iperintenso nella sua componente metastatica (▶), con abbassamento del segnale nella sua porzione non coinvolta dalla metastasi (→). **C)** Pezzo macroscopico, che evidenzia la differenza tra porzione metastatica (*) e porzione intatta (→).

la fase dinamica fornisce informazioni utili alla loro caratterizzazione, sebbene l'intensità del segnale durante imaging dinamico sia inferiore a quanto rilevabile con mdc paramagnetici (figura 26).

Mdc a distribuzione linfonodale

Un ulteriore sviluppo è costituito da particelle di ossido di ferro ultrapiccole (USPIO 20 nm), tali da sfuggire alla captazione a livello di SRE del fegato e della milza, per essere captate dai macrofagi presenti a livello linfonodale.

Sinerem® (Guerbet) è il primo agente di contrasto per RM sviluppato per lo studio dei linfonodi, sebbene esso non sia ancora in commercio; è costituito da nanoparticelle di ossido di ferro ultrapiccole (USPIO) specifiche per SRE. Dopo somministrazione endovenosa, tali particelle sono captate dai macrofagi dei linfonodi, dove si accumulano, inducendovi riduzione dell'intensità di segnale nelle immagini postcontrastografiche ponderate in T2 e T2*, attraverso gli effetti di suscettibilità magnetica dell'ossido di ferro (figura 27). Per contro, in queste sequenze i linfonodi metastatici, nei quali si verifica sostituzione dei macrofagi da parte delle cellule tumorali, non mostrano cambiamenti significativi dell'intensità di segnale (figura 28 e 29).

Gli studi di fase tre condotti sui pazienti, fino ad ora eseguiti, mostrano risultati incoraggianti per quanto riguarda la diagnosi di linfonodi metastatici mediante RM con Sinerem® rispetto a quella senza contrasto, con valori di sensibilità e specificità che si attestano intorno a 80-95 per cento.

Mdc a distribuzione gastrointestinale

Il loro utilizzo viene richiesto principalmente nello studio del distretto biliopancreatico e delle anse intestinali.

Dotti biliopancreatici

La visualizzazione dei dotti biliopancreatici con sequenze fortemente T2 ponderate è spesso ostacolata dal contenuto liquido dello stomaco e del duodeno, che maschera i dotti biliopancreatici. A tale scopo, si utilizzano mdc orali che annullano il segnale proveniente dal contenuto intestinale, mantenendo intatto quello nei dotti. Tale effetto può essere ottenuto con numerosi prodotti, sia paramagnetici sia superparamagnetici, sfruttando il loro effetto superparamagnetico con sequenze T2 ponderate (figura 30). Tali sostanze sono quindi rappresentate da soluzioni di chelati di gadolinio, da succhi di frutta particolarmente ricchi di manganese (mirtillo nero, ananas) o da prodotti commerciali composti da ossido di ferro (Lumirem®, Guerbet).

Anse intestinali

Lo studio RM delle anse intestinali richiede distensione ottimale delle anse stesse, con buona differenziazione fra lume e parete intestinale. Allo stato attuale non esistono protocolli standardizzati per l'espletamento dello studio dedicato dell'intestino tenue con RM. In letteratura sono stati presi in considerazione diversi tipi di mdc orali con risultati non univoci. Tutti gli studi condotti sono però concordi nell'affermare che i requisiti fondamentali di un mdc orale sono:

- buona tollerabilità per il paziente;
- assenza di effetti collaterali significativi;
- opacizzazione omogenea del lume;
- elevata risoluzione di contrasto fra lume e parete intestinale;
- minimo assorbimento;
- completa escrezione;
- assenza di artefatti;
- basso costo.

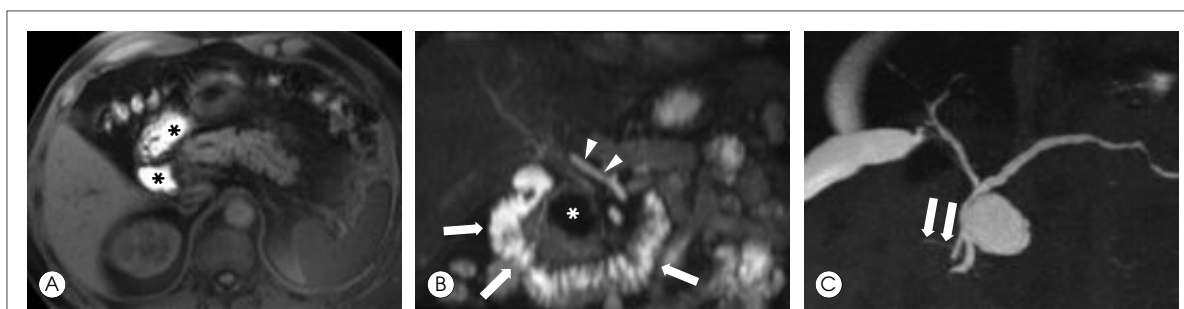


Figura 30 - Studio CWRM dei dotti pancreatici con mascheramento dei fluidi intestinali mediante soluzione di gadolinio. Lesione cistica pancreatica. **A**) Sequenza GRE T1 ponderata fat sat assiale: è bene riconoscibile l'iperintensità del segnale in stomaco e duodeno (*), indotta dalla somministrazione di soluzione di mdc paramagnetico convenzionale (Dotarem®, Guerbet) con soluzione fisiologica. **B**) Ricostruzione coronale in subMIP VIBE in fase arteriosa: sono ben evidenti l'arteria epatica destra (➤), la "C" duodenale che contorna il pancreas (➤) e la lesione cistica ipointensa (*). **C**) CPRM dei dotti pancreatici: si apprezza completa assenza di segnale da parte dei liquidi gastroduodenali, con ottima riconoscibilità del dotti di Wirsung, della lesione cistica e di piccoli dotti secondari (➤).

I mdc orali in base alle loro proprietà intrinseche, quali il numero dei protoni che va a modificare la densità degli spin e l'influenza sul tempo di rilassamento T1 o T2, vengono classificati in positivi, negativi e bifasici.

Il mdc positivo, negativo o bifasico può essere somministrato alternativamente attraverso catetere nasodigiunale o per via orale. Il requisito fondamentale per la corretta esecuzione e interpretazione dell'esame consiste in completa distensione e opacizzazione della matassa intestinale. L'intubazione con catetere nasodigiunale, introdotto sotto guida scopica e fissato con palloncino al raggiungimento dell'angolo di Treitz, prevede la somministrazione di mdc in due fasi: inizialmente, a basso flusso, con velocità compresa fra 80-150 ml/min fino al raggiungimento dell'ileo terminale; successivamente, viene ottenuta atonia riflessa delle anse, aumentando la velocità di flusso oltre 200 ml/min, fino a 300 ml/min. La somministrazione per via orale presenta il vantaggio di non rendere necessaria l'esposizione a dose radiante per l'intubazione e opacizza adeguatamente lo stomaco e tutto il duodeno, sedi frequenti di malattie infiammatorie croniche; essa impone, tuttavia, l'associazione con un antiperistaltico per ridurre gli artefatti da movimento: infatti, la segmentazione da peristalsi può essere confusa con stenosi organica. Ulteriore vantaggio dell'ipotonia è la dimostrazione della differenza di calibro tra le anse normali e quelle dei segmenti resi meno distensibili da patologie infiammatorie, cicatriziali o infiltranti. L'antiperistaltico più indicato a tale scopo è il glucagone per via im o ev, per il suo effetto istantaneo e prolungato ma, considerando il costo non trascurabile, spesso la scelta ricade sulla ioscina-butilbromide, per via im o ev; questa sostanza è controindicata in caso di glaucoma ad angolo acuto, condizioni stenose del canale gastroenterico, ileo paralitico, colite ulcerosa, megacolon, miastenia gravis e tachiaritmie cardiache.

Mdc positivi

Essi aumentano l'intensità di segnale del lume. La maggior parte sono sostanze paramagnetiche basate su chelato di gadolinio, ferro o manganese; tali composti aumentano il segnale nelle sequenze T1 ponderate (figura 30 A): ciò permette di distinguere il lume iperintenso dalla parete delle anse, che invece mostra ipointensità di segnale nelle sequenze T1 ponderate. Limite principale di tale categoria consiste nel fatto che la somministrazione ev di mdc paramagnetico, effettuata al fine di ottenere adeguate informazioni sull'enhancement parietale (indice di attività di malattia nelle patologie infiammatorie croniche intestinali), determina aumento di segnale della parete intestinale,

che appare difficilmente dissociabile dall'incremento di segnale del lume intestinale indotto da tali contrasti. Nel tentativo di soddisfare i criteri di basso costo, buona tollerabilità e buona opacizzazione delle anse dell'intestino tenue, sono state testate alcune sostanze alimentari ad alto contenuto di manganese, quali succo di mirtillo, latte, gelato, olio vegetale e tè verde. Tali cibi presentano buone caratteristiche di sostanze paramagnetiche, ma non sono adoperabili, perché il loro segnale varia lungo il tratto gastrointestinale. In particolare, il succo di mirtillo permette di visualizzare bene le prime vie digestive.

Una fra le prime formulazioni entrate in commercio è una mistura di gadopentato dimeglumina (mdc paramagnetico a base di gadolinio) e mannitolo (Magnevist Enteral®, Bayer Schering Pharma), che produce effetto osmotico e quindi assicura buona distensione ed opacizzazione di tutte le anse. I possibili effetti collaterali sono flatulenza e diarrea, sostanzialmente causate dal mannitolo.

Altra soluzione orale è il citrato di ammonio ferroso (*ferric ammonium citrate*), che dimostra distribuzione ottimale nel primo tratto intestinale, ma raggiunge le parti più distali, con visualizzazione del digiuno, solamente nel 25 per cento dei casi; questo comportamento ne rende efficace l'utilizzo nello studio delle prime vie, ma non dell'ileo terminale, sede frequente di patologie infiammatorie croniche.

Mdc negativi

Sono agenti che diminuiscono l'intensità di segnale in T1 e T2 attraverso tre possibili meccanismi, in base ai quali possono essere classificati come agenti superparamagnetici (basati su particelle di ossido di ferro), diamagnetici (bario) o sostituti dell'idrogeno dell'intestino (gas, perflubron). La maggior parte di mdc negativi sono sostanze con effetto superparamagnetico, che accorciano il tempo di rilassamento T2, con diminuzione dell'intensità di segnale nelle sequenze sia T1 sia T2 ponderate. L'uso di mdc orali negativi facilita la detezione di patologie della parete e della sierosa ma, a causa del contenuto di ferro di alcuni mdc, le sequenze possono presentare artefatti ferromagnetici, oscurando così le lievi alterazioni della mucosa. Nelle malattie infiammatorie croniche dell'intestino, si può ottenere effetto di doppio contrasto combinando l'uso di mdc orale negativo con sequenze a soppressione del grasso (che annulla il segnale da parte dell'adipe viscerale); in tal modo, è possibile massimizzare la visualizzazione della parete infiammata, iperintensa nelle sequenze T2 ponderate. Inoltre, nelle sequenze T1 ponderate l'utilizzo di mdc ev a base di gadolinio aumenta il contrasto fra la parete normale e quella patologica, mentre il lume mantiene un segnale basso.

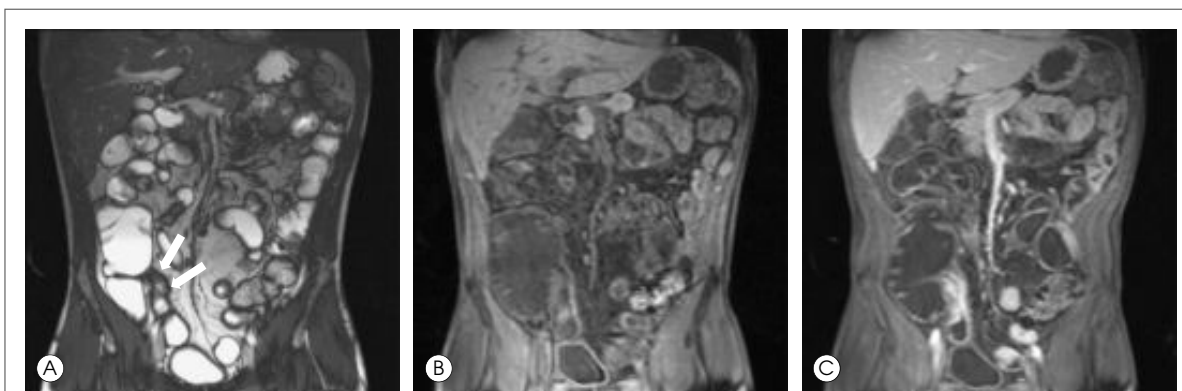


Figura 31 - Studio delle anse intestinali con RM. Uomo di 42 anni di età con morbo di Crohn in fase attiva. **A)** Sequenza coronale in *steady state* (true FISP) T1-T2 ponderata dopo somministrazione di soluzione PEG: si apprezza ispessimento dell'ultima ansa ileale, che presenta lume iperintenso in rapporto all'effetto T2 di PEG. **B, C)** Sequenze coronali 3D VIBE T1 ponderate acquisite prima (**B**) e dopo (**C**) somministrazione di mdc paramagnetico: è evidente marcato enhancement parietale in corrispondenza del tratto distale dell'ileo esteso per circa 20 cm, con aspetto tubulizzato e coinvolgimento della valvola ileocecale. Il lume intestinale appare ipointenso.

Il Perflubron® (Perfluorooctyl Bromide; Imagent GI, Alliance Pharmaceutical) è un liquido inerte che non contiene atomi di idrogeno, radiopaco per la presenza dell'atomo di bromo nel principio attivo ($C_8F_{17}Br$). Tale agente dimostra opacizzazione negativa ottimale con sequenze sia T1 sia T2 ponderate. Fra gli effetti collaterali di tale mdc figurano diarrea e urgenza intestinale, legati in parte alla velocità di transito intestinale (raggiunge il colon 30 min dopo la somministrazione). Nausea e vomito hanno frequenza pari al 15 per cento dei pazienti esaminati, a causa della contemporanea somministrazione di glucagone, necessario per rallentare la peristalsi intestinale, al fine di ottenere adeguata distensione ed opacizzazione negativa delle anse.

Il Lumirem® (Guerbet) consiste in una sospensione di particelle superparamagnetiche, che contiene cristalli di ossido di ferro con diametro di 10 nm, i quali formano aggregati di 300 nm, in grado di diminuire il tempo di rilassamento T2 (figura 29). Un'omogenea distribuzione lungo la matassa intestinale richiede un'ora di tempo. Gli effetti avversi sono, per la maggior parte, disordini digestivi, quali nausea, vomito (in 1-5 per cento dei pazienti), flatulenza e senso di ripienezza addominale.

Una soluzione di 1.300 ml circa al 2 per cento di solfato di bario, frazionata in tre assunzioni a partire da 90 min prima dell'esecuzione dell'indagine, può essere utilizzata per distendere le anse intestinali, specialmente quelle distali ed il colon. Se associata all'utilizzo di gadolinio ev, tale soluzione permette di distinguere agevolmente anomalie della parete intestinale. I vantaggi dell'utilizzo di tale mdc si riassumono nella facilità del suo impiego, nel basso costo e nella relativa tollerabilità da parte del paziente.

Mdc bifasici

Si comportano come positivi o negativi, a seconda della sequenza applicata: ipointensa nelle immagini T1, iperintensa in quelle T2; in tal modo, il lume intestinale appare ipointenso in T1 (con buona esplorabilità della parete intestinale dopo somministrazione di mdc paramagnetico ev) ed iperintenso in T2 (con buon contrasto in confronto alla parete che appare ipointensa). Il polietilenglicole (PEG) (Selg-Esse®, Macrogol®, Promefarm) è una soluzione acquosa con 0,5 per cento di metilcellulosa contenente macromolecole idrofile non digeribili, non assorbibili e non fermentabili; esso distende l'intestino in maniera ottimale, raggiungendo anche l'ileo terminale (figura 31). Immediatamente prima dell'esame, vengono somministrati per via orale 750-1.000 ml negli adulti e 10 ml per kg di peso corporeo nei pazienti pediatrici. La dose può essere aumentata mediante una seconda somministrazione orale, in caso di insufficiente opacizzazione delle anse intestinali. Il suo utilizzo è controindicato nelle forme occlusive o stenotiche dell'intestino, nella stasi gastrica, nell'ileo dinamico, nelle perforazioni gastrointestinali, nella colite acuta e nel megacolon tossico.

CONCLUSIONI

La RM offre l'opportunità di esplorare l'organismo umano nella sua componente normale e patologica non solo dal punto di vista morfologico, ma anche da quello funzionale, grazie allo sviluppo di mdc sempre più sofisticati. Il loro utilizzo, tuttavia, rende necessaria una profonda conoscenza dei meccanismi d'azione del mdc e dell'interazione tra mdc e processi patologici, al fine di ottenere il maggior numero di informazioni possibili.

BIBLIOGRAFIA

- DAWSON P, COSGROVE DO, GRAINGER RG (EDS): *Textbook of contrast media*. Dunitz, Londra, 2002.
- GRAZIOLI L, MORANA G, FEDERLE MP ET AL: *Focal nodular hyperplasia: morphologic and functional information from MR imaging with gadobenate dimeglumine*. Radiology 221(3): 731-739, 2001.
- GRAZIOLI L, MORANA G, KIRCHIN MA, SCHNEIDER G: *Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study*. Radiology 236(1): 166-177, 2005.
- LENCIONI R, DELLA PINA C, BRUIX J ET AL: *Clinical management of hepatic malignancies: ferucarbotran-enhanced magnetic resonance imaging versus contrast-enhanced spiral computed tomography*. Dig Dis Sci 50(3): 533-537, 2005.
- MORANA G, GRAZIOLI L, SCHNEIDER G ET AL: *Hypervascular hepatic lesions: dynamic and late enhancement pattern with Gd-BOPTA*. Acad Radiol 9(suppl 2): S476-479, no abstract available, 2002.
- MORANA G, GRAZIOLI L, TESTONI M ET AL: *Contrast agents for hepatic magnetic resonance imaging* (review). Top Magn Reson Imaging 13(3): 117-150, 2002.
- SCHNEIDER G, REIMER P, MAMANN A ET AL: *Contrast agents in abdominal imaging: current and future directions*. Top Magn Reson Imaging 16(1): 107-124, 2005.