

## Avaliação da sequência dependente do nível de oxigênio no sangue (BOLD) com dispositivo 3 Tesla em pacientes transplantados renais na avaliação da disfunção de enxerto precoce, correlacionada com biópsia

Evaluation of the blood-oxygen-level-dependent (BOLD) sequence with 3 Tesla device in renal transplant patients in the assessment of early allograft dysfunction, correlated with biopsy

Guilherme Falleiros Mendes<sup>1</sup>, Priscila Mina Falsarella<sup>1</sup>, Rodrigo Gobbo Garcia<sup>1</sup>, Liana Guerra Sanches<sup>1</sup>, Ronaldo Hueb Baroni<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

DOI: 10.31744/einstein\_journal/2021A06069

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a sequência de ressonância magnética *blood-oxygen-level-dependent* (BOLD) realizada em um equipamento 3 Tesla para medir a biodisponibilidade do oxigênio do tecido pelo valor de R2\* na diferenciação de necrose tubular aguda e rejeição aguda, comparando à biópsia renal (padrão-ouro). **Métodos:** Estudo unicêntrico, prospectivo, com pacientes submetidos a transplante renal de 2013 a 2014, que desenvolveram disfunção do enxerto menos de 4 semanas após o transplante. Todos os pacientes foram submetidos à ressonância magnética abdominal 3 Tesla com o mesmo protocolo, seguida de duas sequências BOLD e biópsia renal. **Resultados:** Foram incluídos 12 homens (68,75%) e três mulheres (31,25%). Foram realizadas 19 biópsias renais percutâneas (quatro pacientes necessitaram de segunda biópsia devido à alteração nos achados clínicos). Os resultados histopatológicos incluíram dez casos de necrose tubular aguda, quatro de rejeição aguda e cinco casos de outros diagnósticos (miscelânea). A comparação entre os quatro grupos de interesse não mostrou diferenças significativas em relação ao R2\* no córtex ( $p=0,177$ ). Quanto ao R2\* da medula, observaram-se diferenças significativas ( $p=0,033$ ), com miscelânea e necrose tubular aguda apresentando valores mais baixos quando comparados aos demais. **Conclusão:** A ressonância magnética BOLD 3 Tesla é uma técnica viável que indiretamente utiliza a concentração de oxigênio no tecido em enxertos renais e pode ser usada para a diferenciação entre rejeição aguda e necrose tubular aguda.

**Descritores:** Imagem por ressonância magnética; Transplante de rim; Biópsia; Disfunção primária do enxerto

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the ability of blood-oxygen-level-dependent (BOLD) magnetic resonance imaging at 3 Tesla to measure tissue oxygen bioavailability based on R2\* values, and to differentiate between acute tubular necrosis and acute rejection compared to renal biopsy (gold standard). **Methods:** A prospective, single-center study, with patients submitted to renal transplantation

#### Como citar este artigo:

Mendes GF, Falsarella PM, Garcia RG, Sanches LG, Baroni RH. Avaliação da sequência dependente do nível de oxigênio no sangue (BOLD) com dispositivo 3 Tesla em pacientes transplantados renais na avaliação da disfunção de enxerto precoce, correlacionada com biópsia. *einstein* (São Paulo). 2021;19:eAO6069.

#### Autor correspondente:

Priscila Mina Falsarella  
Avenida Albert Einstein 627/701 – Morumbi  
CEP: 05652-900 – São Paulo, SP, Brasil  
Tel.: (11) 2151-0195  
E-mail: primina@gmail.com

#### Data de submissão:

11/8/2020

#### Data de aceite:

26/3/2021

#### Conflitos de interesse:

não há.

#### Copyright 2021



Esta obra está licenciada sob  
uma Licença *Creative Commons*  
Atribuição 4.0 Internacional.

between 2013 and 2014, who developed graft dysfunction less than 4 weeks after transplantation. All patients were submitted to abdominal magnetic resonance imaging at 3 Tesla using the same protocol, followed by two BOLD sequences and kidney biopsy. **Results:** Twelve male (68.75%) and three female (31.25%) patients were included. A total of 19 percutaneous renal biopsies were performed (four patients required a second biopsy due to changes in clinical findings). Pathological findings revealed ten cases of acute tubular necrosis, four cases of acute rejection, and five cases with other (miscellaneous) diagnoses. Comparison between the four groups of interest failed to reveal significant differences ( $p=0.177$ ) in cortical  $R2^*$  values, whereas medullary  $R2^*$  values differed significantly ( $p=0.033$ ), with lower values in the miscellaneous diagnoses and the acute tubular necrosis group. **Conclusion:** BOLD magnetic resonance imaging at 3 Tesla is a feasible technique that uses indirect tissue oxygen level measurements to differentiate between acute rejection and acute tubular necrosis in renal grafts.

**Keywords:** Magnetic resonance imaging; Kidney transplantation; Biopsy; Primary graft dysfunction

## INTRODUÇÃO

O transplante renal é a forma ideal de terapia de substituição renal para insuficiência renal crônica, e tanto os resultados cirúrgicos como a durabilidade do enxerto melhoraram muito nos últimos anos.<sup>(1)</sup> A disfunção do aloenxerto após o transplante é relativamente comum e pode levar à perda do enxerto no longo prazo. A necrose tubular aguda (NTA) e a rejeição aguda (RA) são causas comuns de disfunção precoce do aloenxerto, podendo ser de difícil diferenciação.<sup>(2)</sup> Os protocolos diagnósticos convencionais, baseados em dados clínicos, exames laboratoriais e ultrassonografia (US) com Doppler, não são específicos para a diferenciação entre NTA e RA, o que faz da biópsia guiada por US o exame padrão-ouro no diagnóstico diferencial dessas patologias.<sup>(2)</sup>

Embora raras, as complicações associadas à biópsia renal são potencialmente graves, sendo as mais comuns a hemorragia (com necessidade de transfusão em até 1% dos casos), as fístulas arteriovenosas e possível perda do aloenxerto.<sup>(3)</sup>

A efetividade da sequência *blood-oxygen-level-dependent* (BOLD) de ressonância magnética (RM) na avaliação de diversas doenças, como estenose da artéria renal, obstrução ureteral, nefropatia diabética, NTA e RA, foi demonstrada em diversos estudos.<sup>(4)</sup>

A sequência BOLD é um método não invasivo, que avalia a concentração tecidual de oxigênio por meio do efeito paramagnético da desoxihemoglobina, que atua como agente endógeno de contraste.<sup>(5)</sup> A queda da concentração tecidual de oxigênio aumenta a concentração tecidual de desoxihemoglobina, que reduz o sinal na sequência  $T2^*$  e, por sua vez, eleva o valor aparente de relaxamento  $R2^*$  ( $1/T2^*$ ).<sup>(5)</sup>

No rim normal, a concentração de oxigênio é um pouco mais alta no córtex do que na medula, e essa diferença pode ser detectada na sequência BOLD.<sup>(5)</sup> Em pacientes com RA do aloenxerto, ocorre aumento significativo da concentração de oxigênio na medula, levando à redução do sinal de  $R2^*$ .<sup>(5,6)</sup>

A maioria dos estudos que empregaram a sequência BOLD em equipamentos de 1.5 Tesla para diferenciação entre RA e NTA mostrou bom resultados. Entretanto, poucos estudos utilizaram equipamentos de 3 Tesla (3T), que proporcionam resolução espacial mais alta e melhor diferenciação visual entre o córtex e a medula.<sup>(1,5,7,8)</sup>

## OBJETIVO

Avaliar a capacidade da sequência de ressonância magnética BOLD executada em um equipamento de ressonância 3 Tesla de mensurar a biodisponibilidade de oxigênio tecidual com base no valor  $R2^*$  e de diferenciar entre a necrose tubular aguda e a rejeição aguda, comparativamente à biópsia renal (padrão-ouro).

## MÉTODOS

### Pacientes

Este estudo prospectivo unicêntrico foi realizado com pacientes consecutivos de ambos os sexos e idade superior a 18 anos, submetidos a transplante renal entre 2013 e 2014 e que desenvolveram disfunção do enxerto menos de 4 semanas após o transplante. Os critérios de exclusão foram disfunção do enxerto causada por anastomose vascular, anastomose ureteral ou compressões extrínsecas por coleções, além de contraindicações para RM.

Os pacientes foram divididos em dois grupos. O Grupo 1 incluiu pacientes com diagnóstico laboratorial de perda de função do aloenxerto (uso de dosagens séricas de ureia e creatinina para estimar a função renal por meio da fórmula de Cockcroft-Gault). O Grupo 2 (Grupo Controle) incluiu pacientes com características demográficas semelhantes às do Grupo 1, também transplantados entre 2013 e 2014, mas que não desenvolveram disfunção do aloenxerto menos de 4 semanas após o transplante, segundo os mesmos critérios de avaliação.

Todos os pacientes (Grupos 1 e 2) foram submetidos à RM abdominal em equipamento de 3T e empregando-se o mesmo protocolo. Após o estudo de imagem, os pacientes do Grupo 1 foram submetidos à biópsia do aloenxerto guiada por US, realizada dentro de um intervalo máximo de 12 horas, para fins de diagnóstico definitivo de disfunção renal e direcionamento do tratamento adequado. O Grupo 1 foi, então, subdividido em três subgrupos, de acordo com os achados histológicos da biópsia, e comparado com o Grupo 2.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), protocolo número 502.141, CAAE: 13521313.0.0000.0071. Todos os pacientes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### Ressonância magnética

Os exames de RM foram realizados em um equipamento de 3T (Magnetom Prisma Trio, Siemens Healthineers, Erlangen, Alemanha). Em todos os casos, imagens ponderadas em T1 e T2 foram adquiridas para diferenciação anatômica, além de uma imagem ponderada por difusão e duas sequências BOLD. Ambas as imagens BOLD foram adquiridas no plano coronal, empregando-se sequências tridimensionais multieco gradiente-eco, com 6 e 8 ecos. A sequência gradiente eco com 6 ecos foi obtida com tempo de eco (TE) de 1,2 a 7,5ms e tempo de repetição (TR) de 9ms. Na sequência com 8 ecos, foram utilizados TE de 0,9 a 9,7ms e TR de 11,3ms. Outros parâmetros avaliados foram espessura de corte de 4mm, campo de visão de 34 a 37cm e matriz de 256x256.

Os índices  $R2^*$  ( $=1/T2^*$ ) do córtex e da medula foram mensurados na sequência BOLD em três locais diferentes (polo superior, médio e inferior do córtex e da medula), em região de interesse de 1cm. Foram calculadas as medianas das mensurações<sup>(5)</sup> e o índice cortical/medular. As mensurações realizadas em  $R2^*$  foram analisadas de forma qualitativa empregando-se mapas de cores, em que as concentrações altas (alto sinal na  $R2^*$ ) e baixas (baixo sinal na  $R2^*$ ) de desoxihemoglobina foram representadas pelas cores vermelho e amarelo, respectivamente. As associações entre o índice  $R2^*$  e a classificação baseada em biópsia (NTA ou RA) foram investigadas.

As imagens de RM foram interpretadas de forma independente por dois radiologistas experientes (>10 anos de experiência) especializados em radiologia abdominal, e o diagnóstico foi baseado em consenso. Os radiologistas não tiveram acesso aos dados clínicos e laboratoriais dos pacientes.

### Biópsia e achados histopatológicos

As biópsias foram coletadas por um dos oito especialistas em radiologia intervencionista experientes (>5 anos de experiência), empregando-se técnica asséptica e anestesia local (cloridrato de lidocaína a 2%). Os procedimentos foram guiados por US (iU22 Matrix US scanner, Philips Healthcare, Andover, MA, Estados Unidos; Aplio™ 500 Platinum Series, Toshiba American Medical

Systems, Tustin, CA, Estados Unidos ou LOGIQ E9 VNav, GE Healthcare, Milwaukee, WI, Estados Unidos), coletando-se dois a três fragmentos por biópsia. Após os procedimentos, os pacientes permaneceram sob observação e tiveram seus sinais vitais monitorados durante a recuperação anestésica. Na primeira hora após a coleta da biópsia, os pacientes foram submetidos à avaliação por US do local de punção, permanecendo em repouso no leito por 4 a 6 horas.

Os fragmentos de biópsia foram divididos em duas amostras. Uma das amostras foi fixada em solução de Bouin para microscopia óptica e a outra, em solução de Michel, para análise por imunofluorescência. As lâminas foram preparadas, coradas com ácido periódico de Schiff (PAS - *periodic acid-Schiff*), tricrômico de Masson, picrossírio e prata de Jones, sendo analisadas por um dos três patologistas especialistas em urologia.

### Análise estatística

As variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas e percentagens. A distribuição das variáveis numéricas foi avaliada por meio de gráficos de caixa e histogramas, sendo testada para normalidade por meio do teste de Shapiro-Wilk. Uma vez que as variáveis numéricas não seguiram uma distribuição normal, elas foram descritas na forma de mediana e intervalo interquartil, além de valores mínimos e máximos. As comparações entre os grupos foram realizadas por meio do teste do  $\chi^2$  e do teste exato de Fisher, para variáveis categóricas, ou do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, para variáveis numéricas.

As análises foram realizadas empregando-se o programa (SPSS), versão 20.0. O nível de significância adotado foi de 5%.

## RESULTADOS

O Grupo 1 incluiu 12 pacientes do sexo masculino (68,75%) e três do sexo feminino (31,25%), e o Grupo 2 contou com quatro pacientes do sexo masculino (66,7%) e dois do sexo feminino (33,3%). A mediana de idade dos pacientes do Grupo 1 foi  $47,7 \pm 12,5$  anos (28 a 68 anos) e a dos pacientes do Grupo 2 foi  $31,5 \pm 5,8$  anos (27 a 40 anos). Todos os pacientes (Grupos 1 e 2) foram submetidos a transplante renal de doador falecido.

Dezenove biópsias percutâneas foram realizadas nos pacientes do Grupo 1. Em quatro pacientes, foi necessário coletar uma segunda biópsia em outro momento, devido a alterações nos achados clínicos. Nesses casos, a biópsia foi precedida por uma nova sequência BOLD de RM. A mediana de tempo entre o transplan-

te e a biópsia foi de 12 dias (4 a 25 dias). Os resultados histopatológicos desses pacientes revelaram dez casos de NTA e quatro de RA. Outros cinco casos receberam diagnósticos distintos (três casos de esclerose glomerular, um caso de infarto da cortical e um caso de infarto avascular) e foram excluídos da análise. Os achados radiológicos dos casos de NTA e RA podem ser visualizados nas figuras 1 e 2, respectivamente.

As medianas de valores  $R2^*$  do córtex e da medula dos pacientes avaliados encontram-se listadas na tabela 1.

Os pacientes foram subdivididos em três grupos de interesse (Controle, RA e NTA), de acordo com os achados da sequência BOLD de RM. Os valores de  $R2^*$  do córtex não diferiram de forma significativa ( $p=0,225$ ) entre os subgrupos. Os valores de  $R2^*$  da medula foram significativamente ( $p=0,047$ ) menores no grupo NTA em relação aos demais subgrupos (Tabela 2).

**Tabela 1.** Mediana do índice  $R2^*$  do córtex e da medula em diferentes segmentos renais

| $R2^*$          | Mediana (1Q-3Q) | Mínimo-máximo |
|-----------------|-----------------|---------------|
| Córtex superior | 149 (144-168)   | 107-182       |
| Córtex médio    | 144 (134-160)   | 118-197       |
| Córtex inferior | 155 (143-169)   | 102-191       |
| Córtex          | 149 (139-162)   | 107-197       |
| Medula superior | 201 (167-232)   | 116-712       |
| Medula média    | 169 (155-210)   | 120-789       |
| Medula inferior | 178 (169-227)   | 127-468       |
| Medula          | 177 (163-219)   | 116-789       |

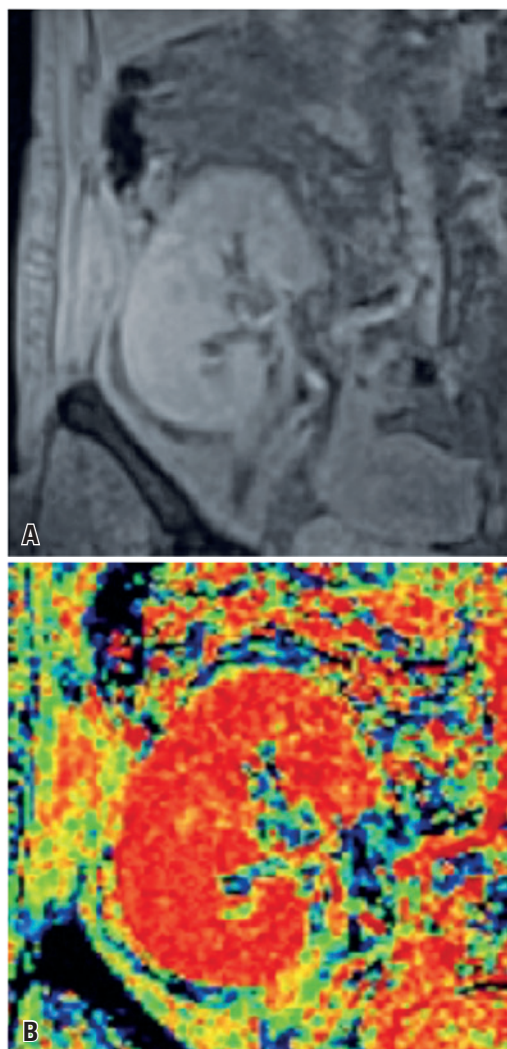
Q: quartil.

**Tabela 2.** Comparação entre os grupos de acordo com os valores  $R2^*$  obtidos no córtex e na medula

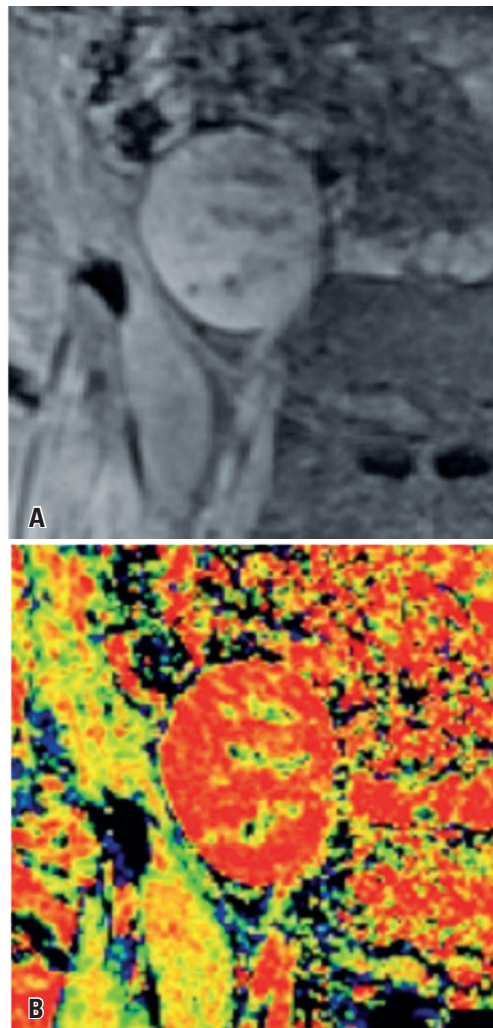
| $R2^*$ | Grupo mediana (1Q-3Q) |               |               | Valor de p |
|--------|-----------------------|---------------|---------------|------------|
|        | Controle              | NTA           | RA            |            |
| Córtex | 155 (151-158)         | 143 (134-162) | 164 (154-173) | 0,225      |
| Medula | 202 (186-219)         | 164 (154-185) | 237 (206-452) | 0,047      |

Teste do  $\chi^2$ , teste exato de Fisher e teste de Kruskal-Wallis.

Q: quartil; NTA: necrose tubular aguda; RA: rejeição aguda.



**Figura 1.** Paciente com necrose tubular aguda. A) Redução da diferenciação corticomedular; B) Córtex e medula mal diferenciados (escala de cores)



**Figura 2.** Paciente com rejeição aguda. A) Aumento da diferenciação corticomedular; B) Observa-se concentração mais baixa de desoxihemoglobina na medula, com melhor diferenciação entre córtex e medula (escala de cores)

## DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a utilidade de sequências BOLD de RM obtidas com equipamentos de 3T para avaliação da função renal após o transplante renal, por meio da comparação de pacientes com e sem alterações renais. A avaliação da oxigenação da cortical e da medular do enxerto renal mostrou diferenças significativas ( $p=0,047$ ) de valores  $R2^*$  entre os grupos RA, NTA e Controle. Essas diferenças podem ser explicadas pelo aumento da concentração cortical e medular de desoxihemoglobina nos pacientes que desenvolveram NTA, que leva à diminuição do sinal de  $R2^*$ , com perda da diferenciação entre essas regiões. Por outro lado, pacientes que desenvolvem RA apresentam queda da concentração de desoxihemoglobina na medula, o que leva a um aumento do sinal de  $R2^*$ , permitindo boa diferenciação entre o córtex e a medula.

Tempos de eco inferiores aos relatados na literatura foram empregados neste estudo,<sup>(5,9,10)</sup> pois julgou-se que a sequência seria bastante sensível e permitiria a manutenção de resolução de contraste adequada independente da redução do TE, com a vantagem de diminuir o TR da sequência e, portanto, sua duração.

Em estudo que comparou pacientes com enxertos normais, NTA e RA, Han et al.,<sup>(2)</sup> mostraram que as diferenças de biodisponibilidade de oxigênio no rim transplantado nos estágios iniciais da disfunção de enxerto podem ser detectadas com eficiência, por meio dos valores  $R2^*$  mensurados empregando-se o protocolo BOLD de RM.

Djamali et al.,<sup>(9)</sup> descreveram índices  $R2^*$  inferiores em aloenxertos com NTA e RA comparados com aloenxertos com bom estado funcional, o que reflete um aumento significativo da biodisponibilidade de oxigênio na medula de aloenxertos com NTA. Entretanto, nesta análise, foram observados valores semelhantes de  $R2^*$  entre os grupos NTA e Controle, embora mais baixos do que os do Grupo RA.

Dentre as limitações deste estudo, destaca-se o pequeno tamanho amostral. Outra limitação foi o fato de quatro pacientes terem necessitado de uma segunda biópsia em outro momento, ao longo das 4 semanas que sucederam o transplante, devido a alterações de seus achados clínicos. Esses pacientes foram submetidos a nova sequência BOLD de RM antes da segunda biópsia, o que pode ter introduzido um viés nesta análise. Além disso, uma minoria de pacientes (quatro casos) apresentou RA, e a variabilidade interobservador na estimativa do índice  $R2^*$  não foi avaliada.

## CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo indicam que o exame de ressonância magnética com sequência BOLD realizado

em equipamentos de 3 Tesla é uma técnica viável e emprega mensurações indiretas da concentração tecidual de oxigênio para identificar lesões em enxertos renais. Futuramente, o uso rotineiro dessa sequência em casos de disfunção do enxerto renal pode vir a reduzir o número de biópsias nesses pacientes, que já se encontram debilitados, evitando possíveis complicações.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Guilherme Falleiros Mendes: concepção, coleta de dados, confecção e revisão do artigo. Priscila Mina Falsarella: coleta de dados, análise estatística, escrita e revisão do artigo. Rodrigo Gobbo Garcia: concepção, escrita do artigo e revisão versão final. Liana Guerra Sanches: coleta de dados e concepção do projeto. Ronaldo Hueb Baroni: concepção projeto, escrita do artigo e revisão versão final.

## INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Mendes GF: <http://orcid.org/0000-0002-4387-5283>  
Falsarella PM: <http://orcid.org/0000-0003-3063-9174>  
Garcia RG: <http://orcid.org/0000-0002-1968-9595>  
Sanches LG: <http://orcid.org/0000-0003-0233-0575>  
Baroni RH: <http://orcid.org/0000-0001-8762-0875>

## REFERÊNCIAS

1. Sadowski EA, Fain SB, Alford SK, Korosec FR, Fine J, Muehrer R, et al. Assessment of acute renal transplant rejection with blood oxygen level-dependent MR imaging: initial experience. *Radiology*. 2005;236(3):911-9.
2. Han F, Xiao W, Xu Y, Wu J, Wang Q, Wang H, et al. The significance of BOLD MRI in differentiation between renal transplant rejection and acute tubular necrosis. *Nephrol Dial Transplant Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(8):2666-72.
3. Riehl J, Maigatter S, Kierdorf H, Schmith H, Maurin N, Sieberth HG. Percutaneous renal biopsy: comparison of manual and automated puncture techniques with native and transplanted kidneys. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(11):1568-74.
4. Min JH, Kim CK, Park BK, Kim E, Kim B. Assessment of renal lesions with blood oxygenation level-dependent MRI at 3T: preliminary experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(3):W489-94.
5. Park SY, Kim KC, Park BK, Huh W, Kim SJ, Kim B. Evaluation of transplanted Kidneys using blood oxygenation level-dependent MRI at 3T: a preliminary study. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(5):1108-14.
6. Pruijm M, Meddichovszky IA, Liss P, Van der Niepen P, Textor SC, Lerman LO, et al. Renal blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging to measure renal tissue oxygenation: a statement paper and systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(Suppl\_2):ii22-8.
7. Thoeny HC, Zumstein D, Simon-Zoula S, Eisenberger U, De Keyser F, Hofmann L, et al. Functional evaluation of transplanted kidneys with diffusion-weighted and BOLD MR imaging: initial experience. *Radiology*. 2006;241(3):812-21.
8. Lal H, Mohamed E, Soni N, Yadav P, Jain M, Bhaduria D, et al. Role of blood oxygen level-dependent MRI in differentiation of acute allograft dysfunction. *Indian J Nephrol*. 2018;28(6):441-7.
9. Djamali A, Sadowski EA, Samaniego-Picota M, Fain SB, Muehrer RJ, Alford SK, et al. Noninvasive assessment of early kidney allograft dysfunction by blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging. *Transplantation*. 2006;82(5):621-8.
10. Liu G, Han F, Xiao W, Wang Q, Xu Y, Chen J. Detection of renal allograft rejection using blood oxygen level-dependent and diffusion weighted magnetic resonance imaging: a retrospective study. *BMC Nephrol*. 2014;15:158.