

Hemangiomas. Limitaciones del ácido gadoxético y claves para superarlas

Eira García Bóez¹, Francisco Javier Díaz Formoso¹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

Información de contacto: eyesira@gmail.com

Objetivo docente:

- Reconocer las limitaciones del ácido gadoxético en el diagnóstico de los hemangiomas.
- Optimizar el uso de las secuencias de RM en el estudio dinámico.
- Aprovechamiento de la fase hepatobiliar para el diagnóstico.

Revisión del tema:

1. Introducción:

1.1 Hemangioma hepático

Los hemangiomas son las lesiones hepáticas sólidas más frecuentes, con una incidencia de hasta el 20% [1,2]. Histológicamente se trata de un **acúmulo vascular de flujo lento**, con una capa simple endotelial y estroma fibroso. **Carecen de hepatocitos**, dato imprescindible para la interpretación de su comportamiento tras la administración de ácido gadoxético.

Normalmente son de pequeño tamaño, asintomáticos y no requieren tratamiento, a no ser que alcancen un tamaño gigante y asocien por ello complicaciones poco frecuentes tales como hemorragia, compresión sobre estructuras adyacentes o torsión si son pediculados. Tampoco requieren seguimiento dado que no malignizan. Sin embargo, dada su alta prevalencia, resulta indispensable diferenciarlos de otras lesiones que requieren un manejo diferente. Los estudios dinámicos con contraste nos permiten fácilmente caracterizar los hemangiomas típicos (la mayoría de ellos), aunque en ocasiones puede ser difícil caracterizar las formas atípicas (de llenado de contraste rápido o lento).

En este último grupo cabe destacar los **hemangiomas de relleno lento** que se podrían confundir con lesiones hipovasculares al captar poco contraste en las fases estándar de los estudios dinámicos (donde serían útiles imágenes más tardías) y los pequeños **hemangiomas de relleno rápido** y completo ya en fase arterial, los cuales pueden confundirse con tumores hepáticos hipervasculares, sobre todo en aquellos casos en los que se acompañen del fenómeno de pseudolavado en los estudios con ácido gadoxético, el cual será descrito más adelante [4].

1.2 El ácido gadoxético

El **ácido gadoxético** es un contraste **intravascular hepatoespecífico** basado en gadolinio que se distribuye inicialmente en el espacio extracelular permitiendo un estudio dinámico estándar (de tres fases: arterial portal y transicional) y posteriormente es captado por los hepatocitos mediante un polipéptido orgánico transportador de aniones (OATP1) permitiendo una fase hepatoespecífica tardía (desde los 10-20 minutos a las 2 horas) donde las lesiones que no contienen hepatocitos funcionantes permanecerán hipointensas en el seno de un parénquima hepático brillante por el contraste. Este mecanismo de acción específico del ácido gadoxético permite aumentar la sensibilidad y especificidad del estudio del hígado por RM, de cara a detectar y caracterizar los diferentes tipos de lesiones focales hepáticas, facilitando un correcto manejo de las diferentes patologías (**tabla 1**).

Lesiones Hepatocitarias	Lesiones no Hepatocitarias
Hiperplasia nodular focal	Hemangioma
Adenoma	Metástasis
Hepatocarcinoma bien diferenciado (con hepatocitos aun funcionantes)	Hepatocarcinoma mal diferenciado
Nódulos de regeneración/displásicos	Otros nódulos no hepatocitarios
Pseudolesiones	

Tabla 1. Diferenciación de lesiones de base hepatocitaria y no hepatocitaria. La ausencia de realce de las lesiones refleja la ausencia de hepatocitos, no la benignidad o malignidad de la misma.

Debido a la captación hepatoespecífica y su posterior excreción biliar, el ácido gadoxético también puede emplearse tanto como para estudio funcional hepático como para valorar la integridad de la vía biliar (**fig. 1**), como por ejemplo ante sospecha de lesión iatrogénica de la misma.

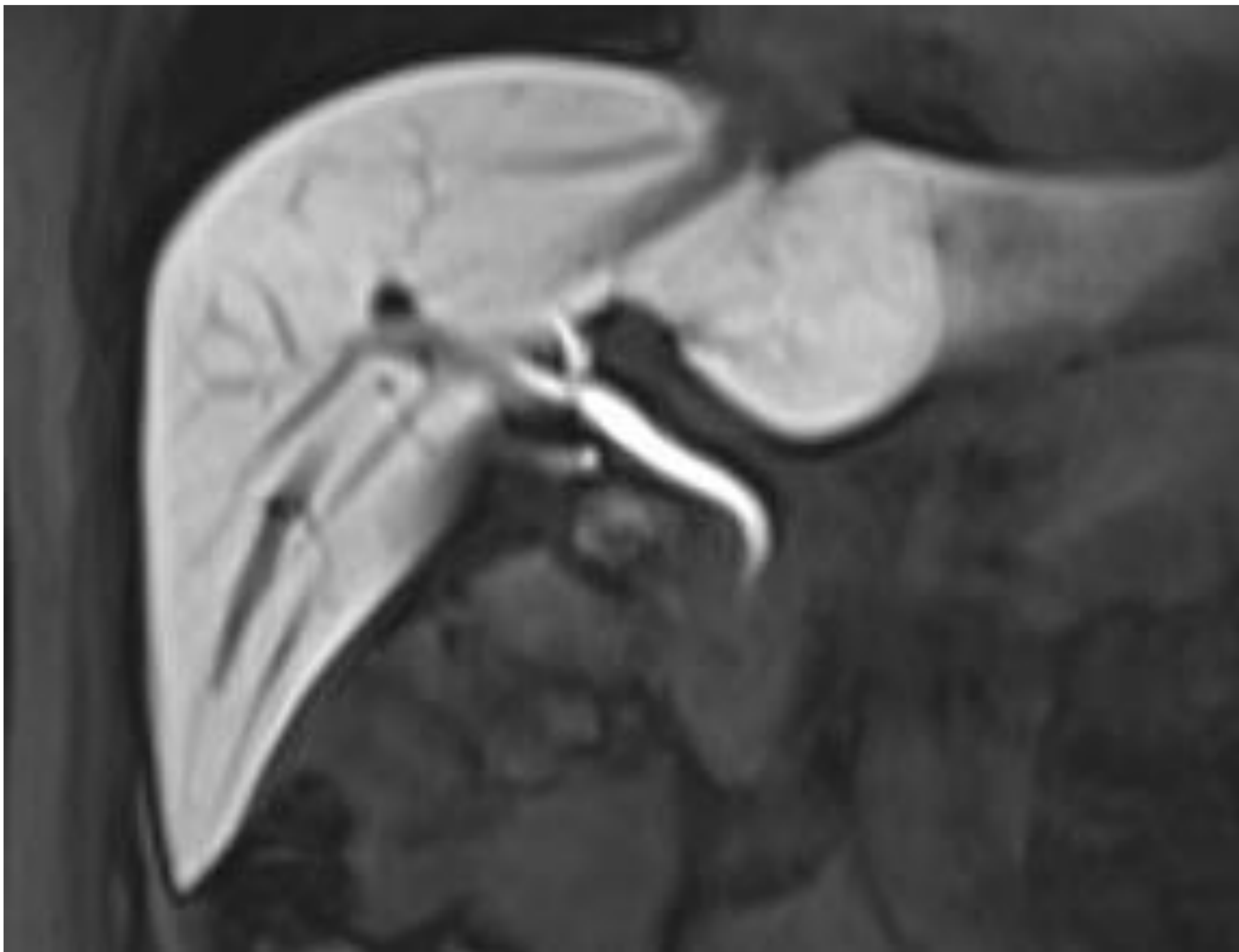
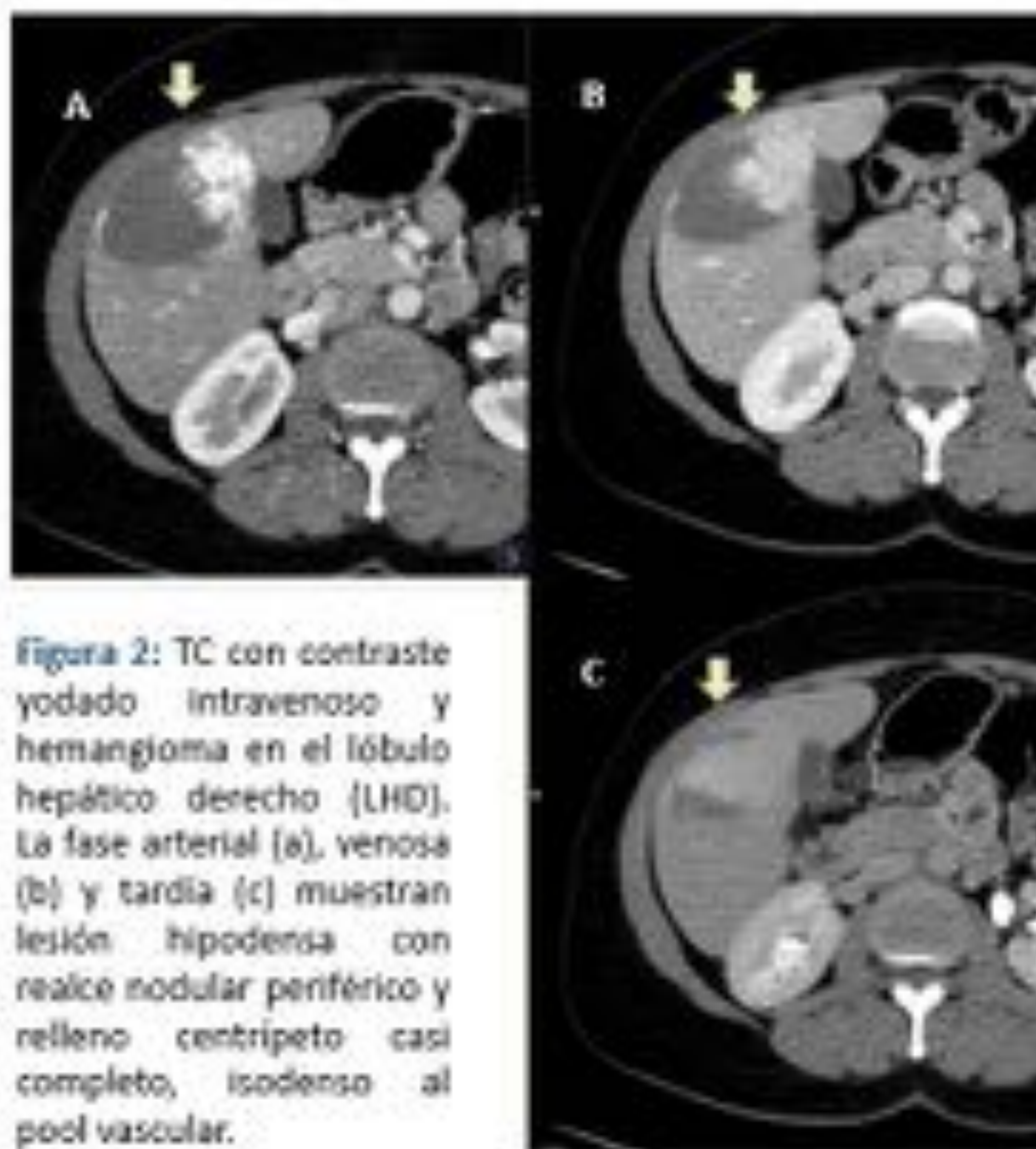


Figura 1: RM con ácido gadoxético. T1-VIBE-FS a los 10' muestra hígado normal en coronal de la fase hepatoespecífica con la vía biliar contrastada.

2. Aspecto de los hemangiomas en un estudio dinámico con TC o RM con contraste extracelular

Los hemangiomas son **lesiones bien definidas y de márgenes lobulados** que se caracterizan en el estudio dinámico clásico por dos hechos (**fig. 2**) que deben darse siempre si queremos caracterizarlo con fiabilidad:

- **Dinámica de relleno de la lesión:** realce inicialmente **periférico, discontinuo y nodular, con progresión centripeta** hasta rellenar total o casi completamente la lesión. Es importante observar la lesión en todos los planos cuando los hallazgos sean dudosos para no pasar por alto realce nodular periférico típico. En ocasiones, la lesión puede no rellenarse por completo debido al tamaño o presencia de trombos en el interior.
- **Isodensidad con el pool vascular** contrastado en fase arterial tardía (30''), venosa (70'') y tardía (5').



Sin embargo, el comportamiento de los hemangiomas puede resultar **atípico** con menor frecuencia, cuando presentan un flujo o relleno especialmente rápido o lento. Estas formas atípicas pueden plantear dificultades en su caracterización y diferenciación de otras lesiones de diferente manejo:

- **Hemangiomas de flujo rápido (fig. 3):** son relativamente frecuentes, representando aproximadamente un 16% de los hemangiomas, dándose con mayor frecuencia en aquellos de pequeño tamaño (42% en menores a 1 cm) [5]. Se caracterizan por presentar un **relleno rápido inmediato de la totalidad de la lesión en fase arterial**, a veces asociado con un **realce perilesional transitorio (fig. 3, imagen a)**. Este aspecto se explica porque este tipo de hemangioma tiene pequeños espacios vasculares y mayor proporción de intersticio lo que hace que se rellene más precozmente de contraste y esto condicione una salida rápida de contraste del hemangioma, opacificando las ramas portales distales y causando la creación de pequeños shunts arteriovenosos adyacentes [6]. Suponen un reto en la diferenciación del mismo con otros tumores hipervasculares.
- **Hemangiomas de flujo lento (fig. 4):** normalmente, aunque no siempre, se trata de **hemangiomas de mayor tamaño** (superior a 4 cm) que debido a su volumen o cambios intralesionales como sangrado, trombosis, hialinización, licuefacción o fibrosis [5] presentan un relleno lento tras la administración de contraste llegando a opacificarse solo parcialmente. A pesar de ello, el realce centrípeto característico del hemangioma se conserva.



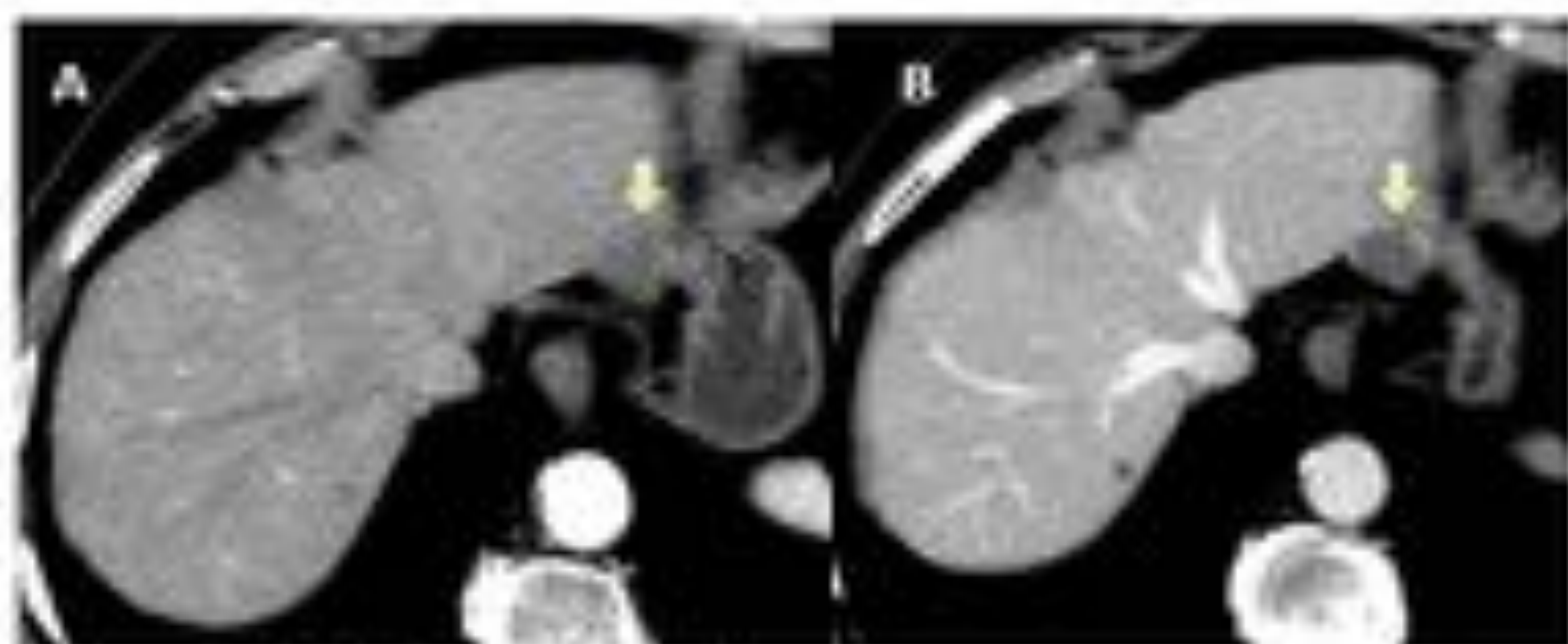
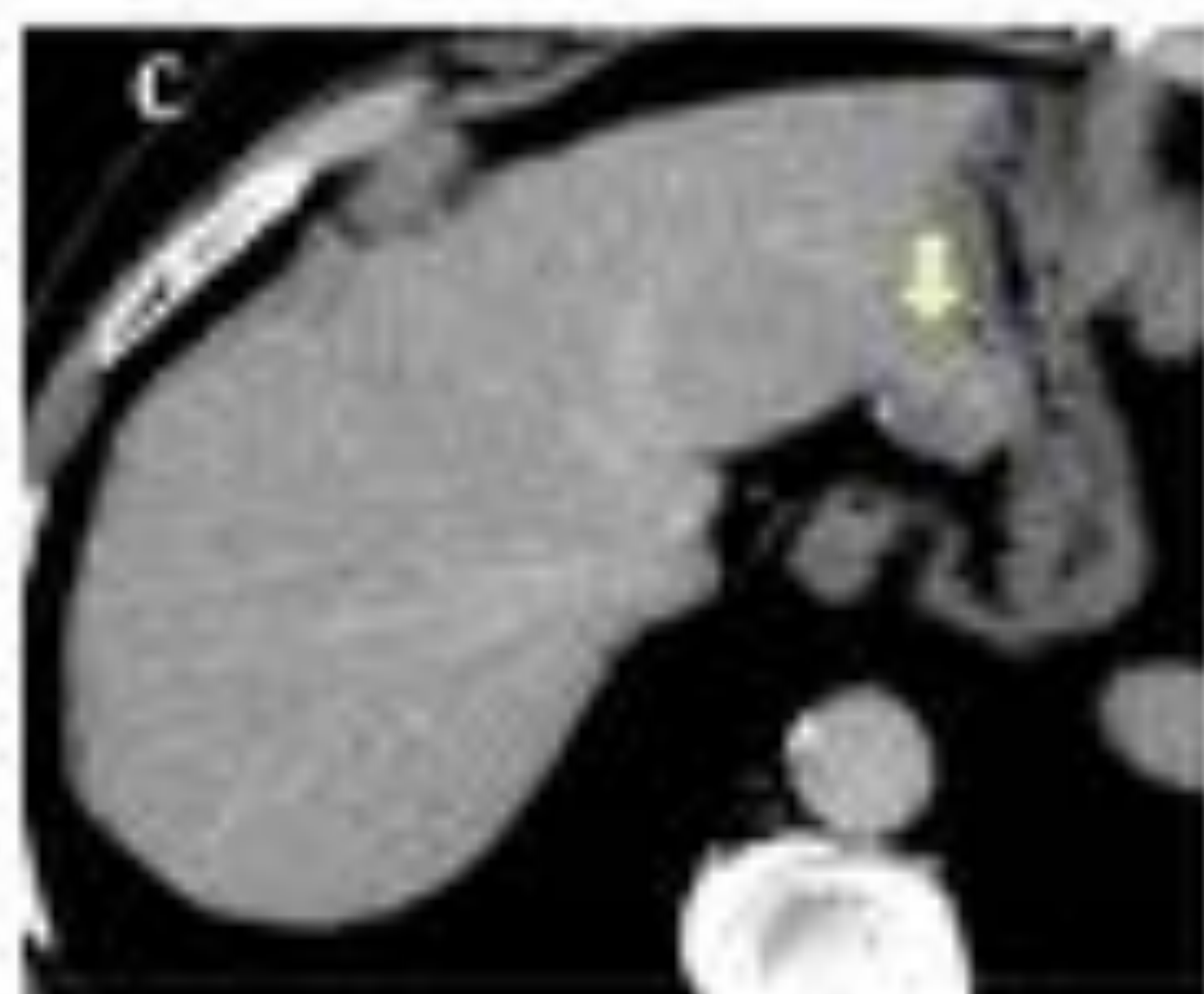


Figura 4: TC con contraste yodado intravenoso y hemangioma de flujo lento en el lóbulo hepático izquierdo (LHI). La fase arterial (a), venosa (b) y tardía (c) muestran lesión hipodensa con relleno casi imperceptible en fase arterial, y patente realce nodular periférico en fase venosa y tardía aunque sin relleno completo de la lesión. Conserva isodensidad con el pool vascular.



3. Aspecto de los hemangiomas en un estudio dinámico con ácido gadoxético. Limitaciones

El comportamiento de los hemangiomas en el estudio dinámico (fases arterial, portal o de equilibrio, también llamada transicional) con ácido gadoxético es similar al comportamiento con contraste yodado en el CT o contraste no hepatoespecífico en la RM. Sin embargo podemos encontrarnos con varias limitaciones o dificultades:

- Artefactos en la fase arterial debidos al fenómeno de la '**disnea transitoria**', de causa poco clara. Consiste en la sensación subjetiva del paciente de disnea tras la inyección del ácido gadoxético, reduciendo la calidad de la fase arterial (**fig. 5**) por artefacto de movimiento [7–9].

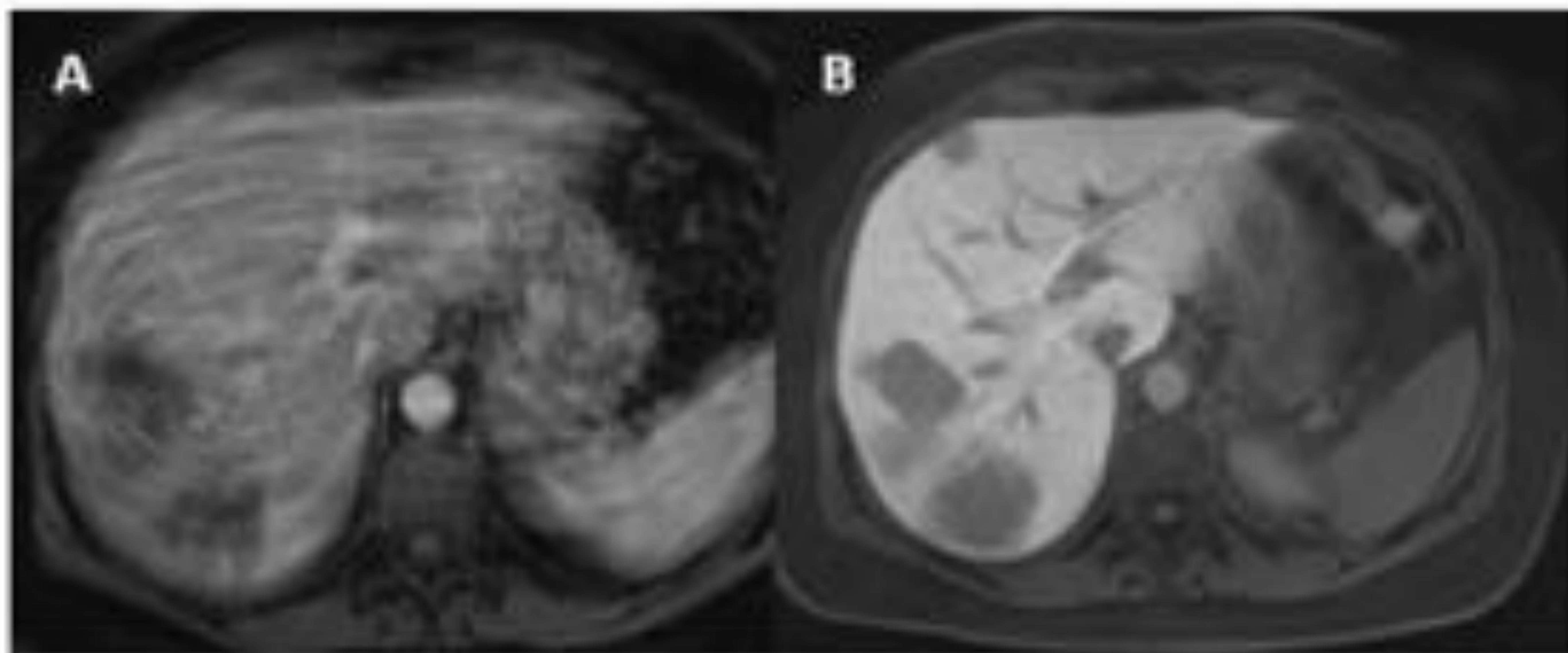


Figura 5: Hemangiomas. **(a)** Fase arterial T1-VIBE-FS a los 30'' tras administración de ácido gadoxético. Artefacto de movimiento respiratorio debido a fenómeno de disnea transitoria. **(b)** Fase de transición mediante secuencia T1-VIBE-FS a los 10' con ángulo flip bajo y desaparición del artefacto.

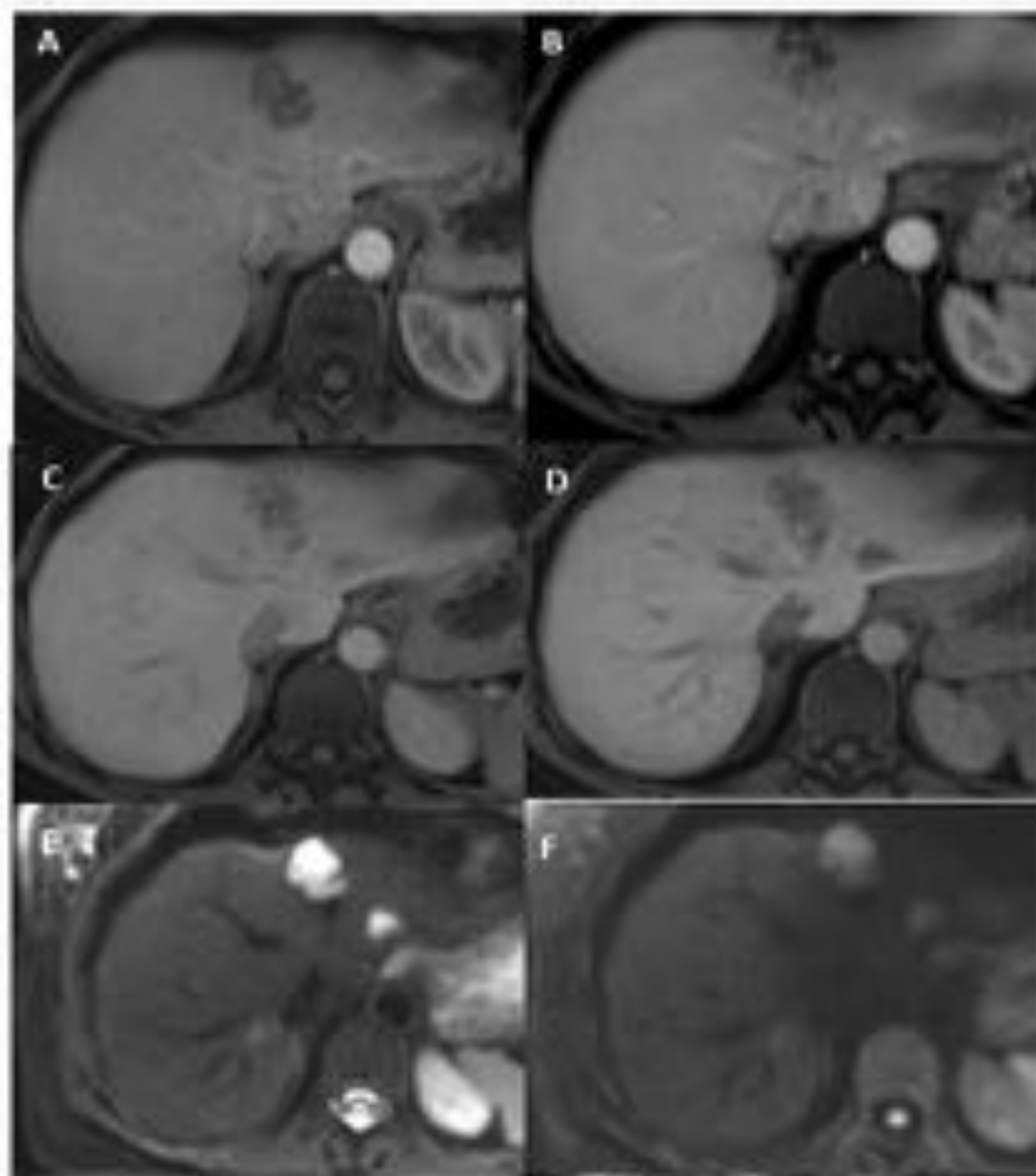


Figura 6. Hemangiomas. (a, b) T1-VIBE-FS con ácido gadoxético arterial y portal con dos lesiones en el LHI. La de menor tamaño presenta realce nodular centripeto incompleto con aparente caída de señal (pseudolavado) en fase de transición (c).

(d) T1-VIBE-FS a los 10' con ángulo flip modificado donde vuelve a apreciarse tenue realce periférico de la lesión. (e, f) Secuencias b bajo y b alto de difusión con hiperintensidad en b bajo y brillo T2 en b alto sin restricción en ADC (g).

4. Cómo superar las limitaciones del estudio dinámico con ácido gadoxético

Para superar las limitaciones anteriormente descritas podemos emplear diversas estrategias, como mejorar la eficacia del estudio dinámico, reforzar el papel de las demás secuencias (potenciadas en T1 y T2, difusión...) y otros detalles morfológicos.

4.1 Mejorar la eficacia del estudio dinámico

- **Disnea transitoria:** para minimizarlo, se han empleado varias estrategias como una correcta instrucción a los pacientes para advertirles de este posible contratiempo y de cómo realizar la apnea correctamente, disminuir la velocidad de inyección del contraste (1ml/s) para prolongar la fase arterial, o reducir del tiempo de la secuencia. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la disminución de la velocidad de inyección condiciona reducción de la intensidad del realce y el menor tiempo de adquisición de la secuencia causa disminución de la resolución espacial así como del ratio señal-ruido.

Teniendo esto en cuenta, lo más razonable es una estrategia conjunta con **disminución de la velocidad de inyección** lo cual prolonga la fase arterial y, si se dispone de la secuencia rápida adecuada, realizar **múltiples secuencias en fase arterial** [7, 8, 9] donde se disminuirá el artefacto por movimiento respiratorio y se contará con varias fases (**fig. 7**). Esto permitiría aumentar la probabilidad de imágenes sin artefactos y además posibilitará detectar el relleno centrípeto en el caso de los hemangiomas de relleno rápido.

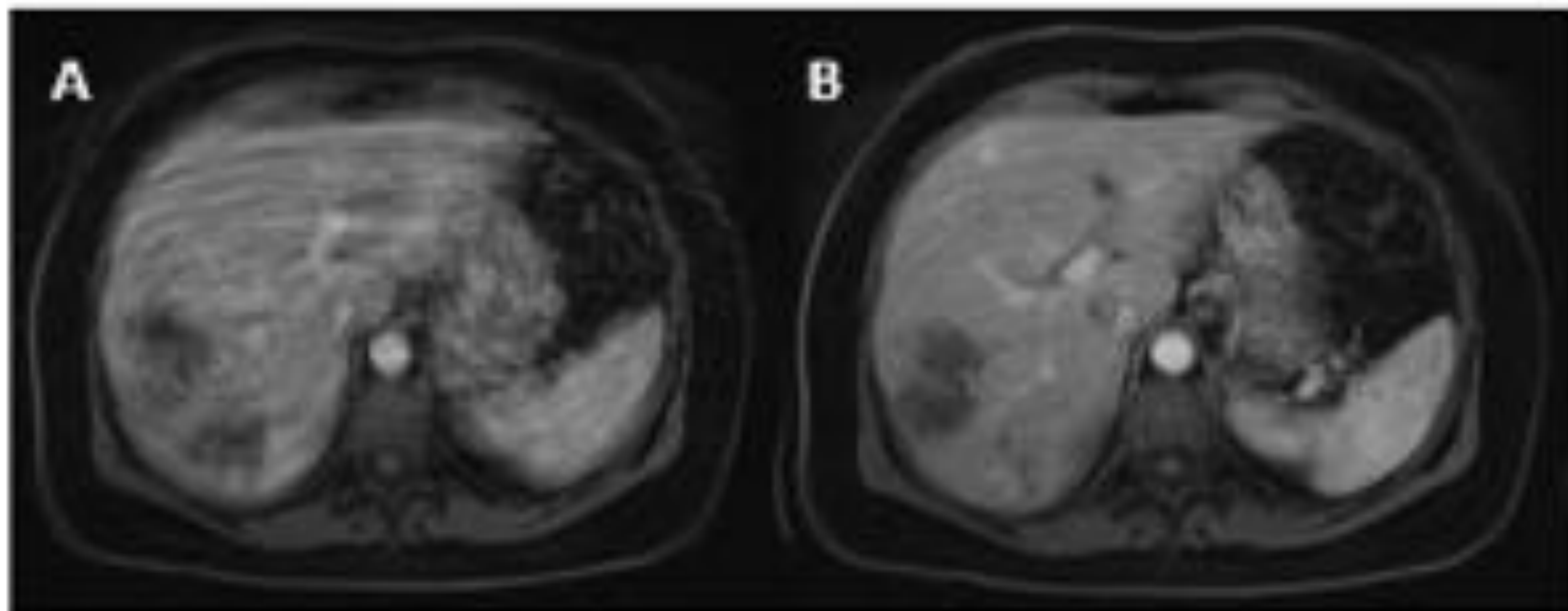


Figura 7. RM con ácido gadoxético. **(a)** T1-VIBE-FS la primera de cuatro fases arteriales con artefacto de movimiento por disnea transitoria. **(b)** La cuarta y última de las cuatro fases arteriales en el mismo paciente con marcada disminución del artefacto.

- Uso de la **fase hepatoespecífica como secuencia complementaria tardía** del estudio dinámico para comprobar el relleno con contraste (efecto extracelular). En el caso de lesiones dudosas por efecto de pseudolavado y en hemangiomas de flujo lento, la fase transicional puede resultar inútil de cara a la valoración del relleno dinámico con el contraste (en su efecto extracelular) y llevar a errores de interpretación ya explicados anteriormente. Es útil realizar una adquisición adicional en la fase hepatoespecífica **(fig. 8)** con secuencia ecogradiante T1-3D dinámica con un ángulo flip bajo (10°).

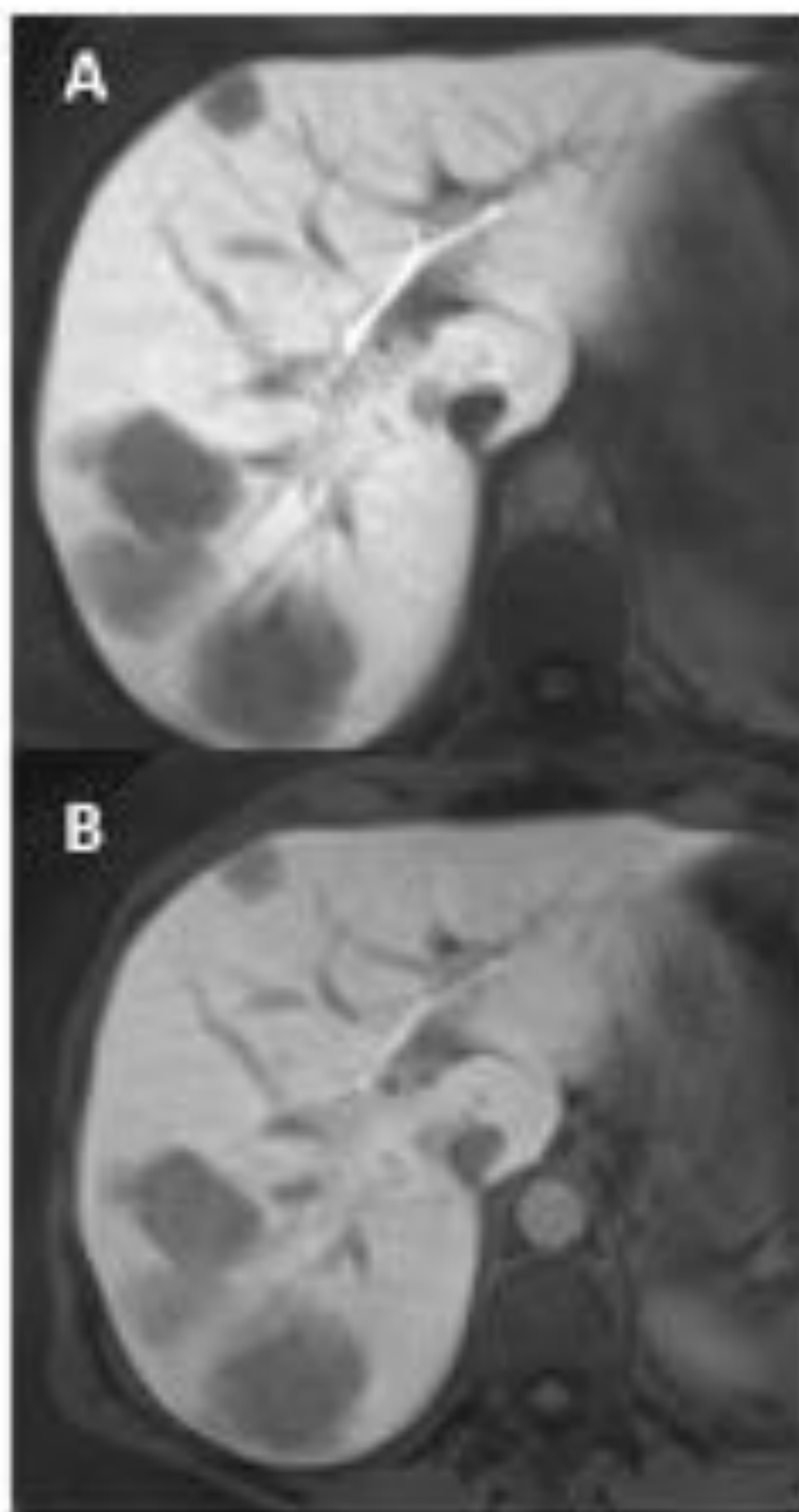


Figura 8. Hemangiomas RM ácido gadoxético. T1-VIBE-FS a los 10'. (a) Múltiples lesiones hepáticas compatibles con hemangiomas, visualizándose hipointensas en la fase hepatoespecífica realizada con 30º de ángulo flip. (b) Fase hepatoespecífica con ángulo flip de 10º, lo que condiciona disminución del contraste entre el parénquima hepático y las lesiones, y aumenta el rango dinámico de grises en el interior de los hemangiomas permitiendo distinguir el relleno del contraste, funcionando como fase de transición.

Normalmente se emplea un ángulo entre **35-45°** [10] para la adquisición de esta fase, para **acentuar la hiperintensidad de la captación hepatocitaria** mejorando la detección de lesiones que no captan contraste en esta fase, que se verán marcadamente hipointensas. Pero si se **disminuye el ángulo**, disminuiríamos el contraste entre el parénquima hepático hipercaptante y los hemangiomas hipocaptantes, pero aumentaremos el rango dinámico de grises dentro del propio hemangioma y percibiremos un mínimo realce por el efecto extracelular del contraste (isointenso en relación al resto del pool vascular mínimamente contrastado), solventando parcialmente el efecto de ‘pseudolavado’.

4.2 Refuerzo del papel de otras secuencias

- **Secuencias T1 y T2**

Los hemangiomas presentan hiposeñal en secuencias potenciadas en T1 e hiperseñal normalmente homogénea en secuencias potenciadas en T2 (**fig. 9**), algo menor que la señal de los quistes. Estas características además de un comportamiento típico en difusión permiten un diagnóstico

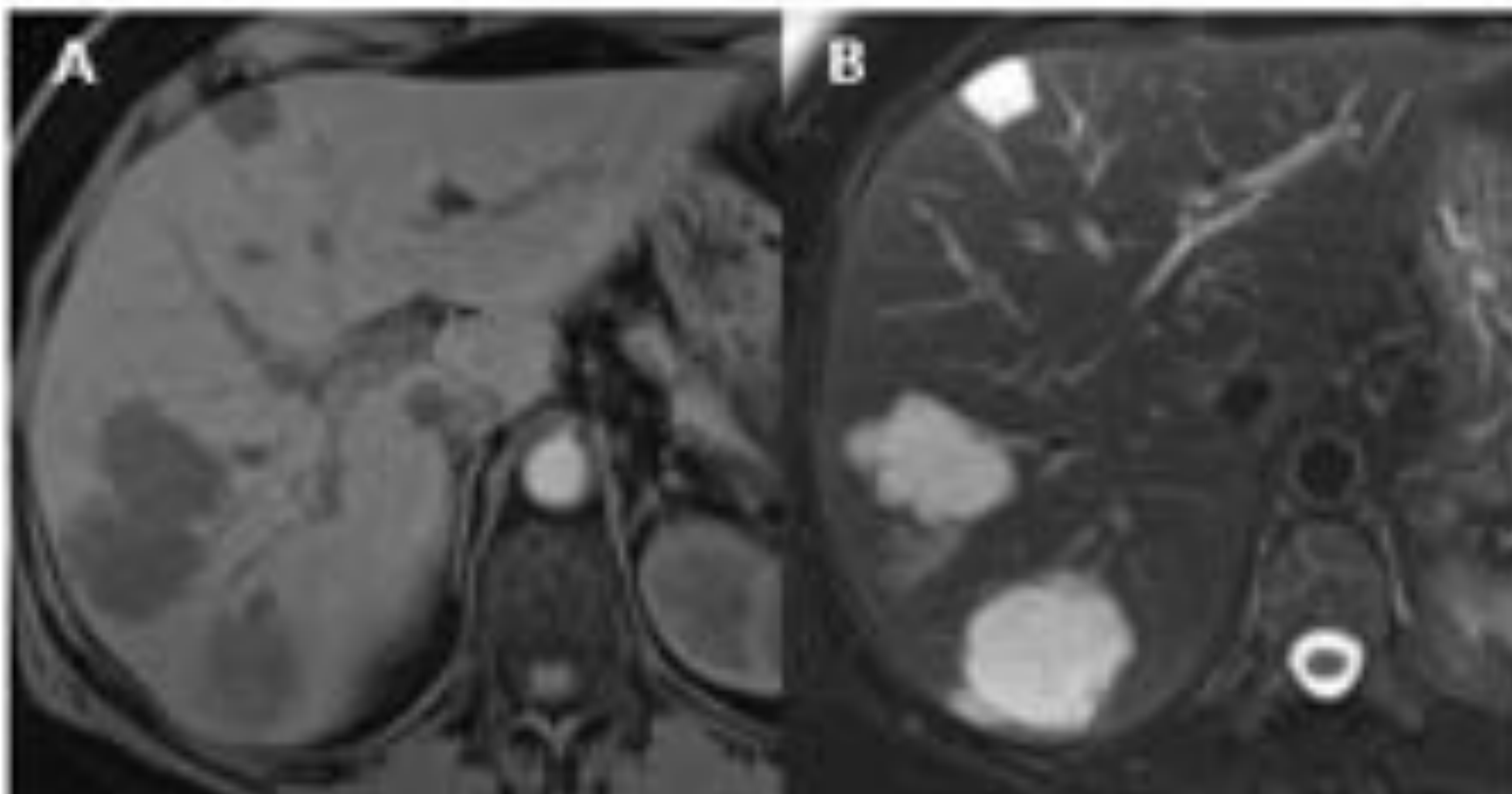


Figura 9. T1-VIBE-water **(a)** y T2-FS **(b)**. Hemangiomas hipointensos en T1 e hiperintensos en T2.

• Secuencias de difusión

En el estudio de difusión el comportamiento del hemangioma es variable. Normalmente las lesiones benignas (quistes y hemangiomas) son hiperintensas en difusión $b=0-50$ s/mm², con intensa caída de señal en el valor b alto (800-1000) con valores de ADC ligeramente superiores a los del hígado, indicando benignidad.

Sin embargo, algunos hemangiomas presentan hiperintensidad en b alto por 'efecto T2' (fig. 10, 11 y 12) condicionando una discreta disminución del valor de ADC. En ocasiones si la disminución del valor ADC es mayor, puede producirse un solapamiento entre valores medios del ADC (mADC) de los hemangiomas y las lesiones malignas dificultando su diferenciación en base a las secuencias de difusión. Este efecto es más frecuente en hemangiomas típicos y en los de flujo lento, debiéndose probablemente a la estructura de los mismos, pues los hemangiomas de relleno rápido presentan mayor difusión [11].

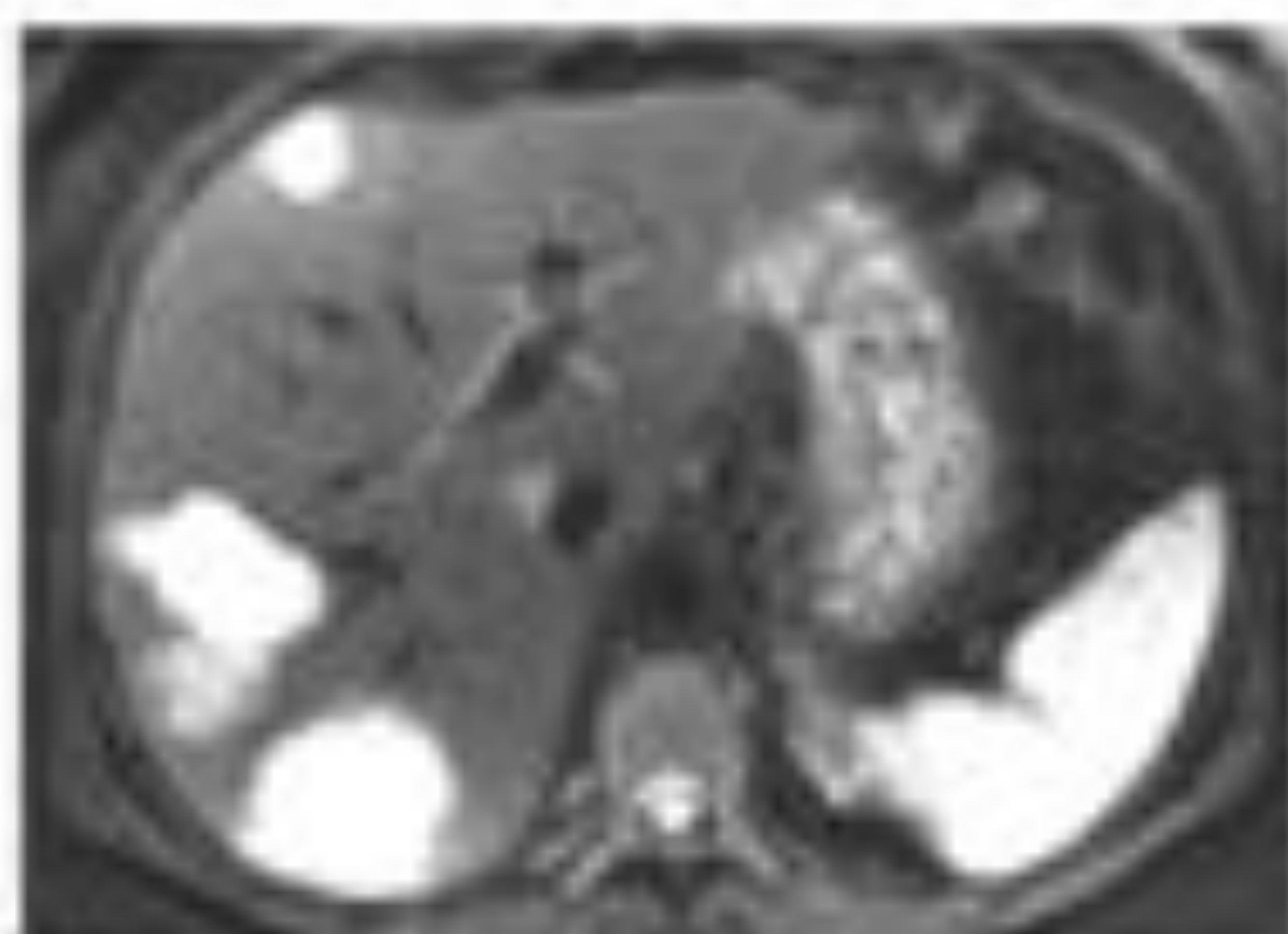


Figura 10. Hemangiomas hiperintensos en $b=0-50$.

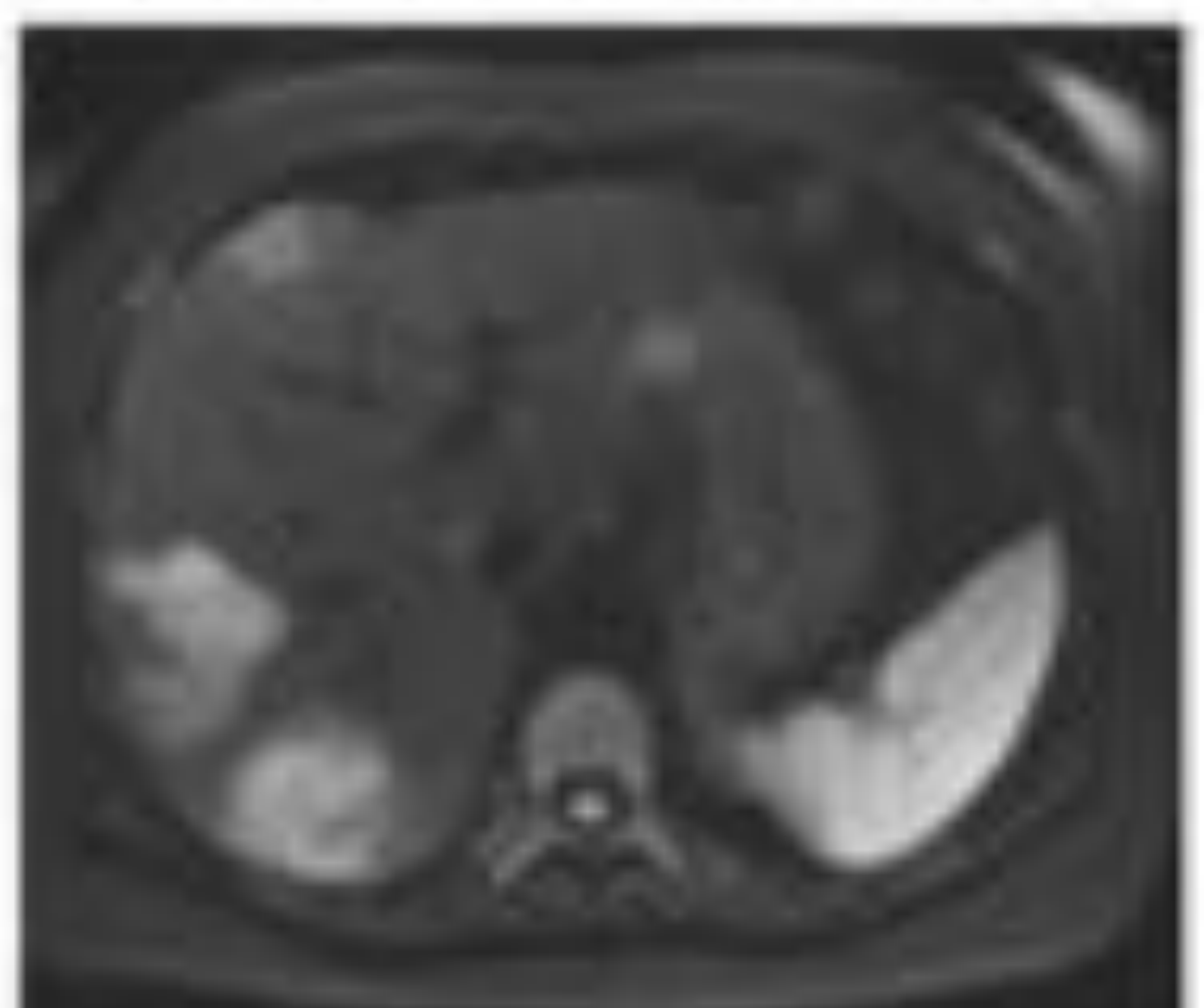


Figura 11. Efecto T2 en $b=800-1000$

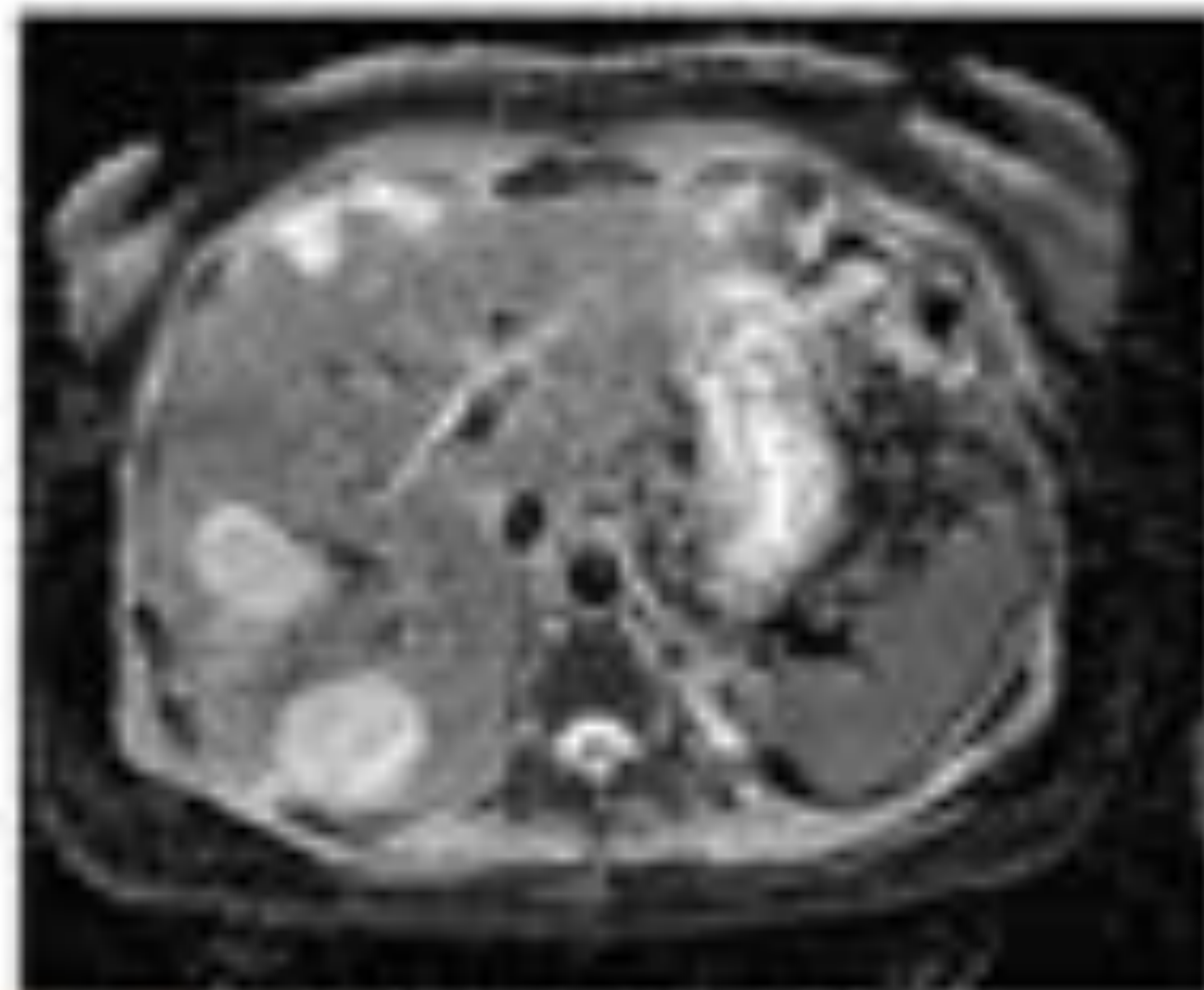


Figura 12. Ausencia de restricción en ADC

En estos casos se ha apuntado la utilidad de la valoración de la **desviación estándar del ADC (sdADC)** en lugar de la media (mADC), con un estudio [12] que ha demostrado la falta de solapamiento entre los valores de los **hemangiomas (baja sdADC)** y los de las **lesiones malignas (alta sdADC)**. Esto podría explicarse por la mayor homogeneidad del contenido de los hemangiomas con respecto al de las metástasis, las cuales suelen presentar áreas de necrosis, tumor y edema. Los resultados fueron similares para todas las estirpes de las metástasis estudiadas, aunque no se contó con metástasis de neoplasias mucinosas, las cuales podrían presentar mayor homogeneidad de su contenido y por lo tanto valores menores de sdADC. En este estudio no se valoraron lesiones menores de 15mm ni se estudiaron otras lesiones focales hepáticas, y a pesar de que los resultados fueron prometedores es necesario la realización de nuevos estudios que corroboren la conclusión.

4.3 Detalles morfológicos

La morfología de los hemangiomas también resulta clave en muchas ocasiones pues presentan un **crecimiento asimétrico característico**, condicionando una **morfología lobulada (fig. 13)** en hemangiomas mayores de 2cm, por lo que una lesión de mayor tamaño que no se adapte a ella nos deberá hacer sospechar otra etiología.

Se debe tener en cuenta que los hemangiomas pueden disminuir de tamaño en su evolución natural y que hasta aproximadamente un 40% [3] de los mismos crecen sin que ello deba crear alarma, siempre que el crecimiento se limite a unos 2mm al año, aproximadamente [3].



Figura 13. T1-VIBE-FS ác. Gadoxético a los 10' con ángulo 10°. Hemangioma con morfología típica.

Conclusión:

En la valoración del hígado con RM ácido gadoxético podemos encontrarnos con dificultades para caracterizar de manera fiable los hemangiomas. Usando diferentes estrategias seremos capaces de solventar estas limitaciones: minimizar los artefactos por disnea transitoria (optimización de aspectos técnicos como la inyección de ácido gadoxético a menor velocidad y el empleo de secuencias multifásicas arteriales, así como el aleccionamiento del paciente para realizar las apneas y evitar artefacto de movimiento); el empleo de más de un ángulo Flip en la secuencia hepatoespecífica para usarla también como secuencia tardía del estudio dinámico; o el refuerzo de la valoración de las secuencias sin contraste, incluyendo la valoración de la desviación estándar del ADC en la difusión, y la morfología polilobulada de la lesión.

Bibliografía:

1. Mamone G, Di Piazza A, Carollo V, Cannataci C, Cortis K, Bartolotta TV, et al. Imaging of hepatic hemangioma: from A to Z. *Abdom Radiol* [Internet]. 4 de noviembre de 2019 [citado 8 de febrero de 2020]; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02294-8>
2. Hasan HY, Hinshaw JL, Borman EJ, Gegios A, Levenson G, Winslow ER. Assessing Normal Growth of Hepatic Hemangiomas During Long-term Follow-up. *JAMA Surg*. 1 de diciembre de 2014;149(12):1266.
3. Motosugi U, Bannas P, Bookwalter CA, Sano K, Reeder SB. An Investigation of Transient Severe Motion Related to Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging. *Radiology*. abril de 2016;279(1):93-102.
4. Frydrychowicz A, Lubner MG, Brown JJ, Merkle EM, Nagle SK, Rofsky NM, et al. Hepatobiliary MR Imaging with Gadolinium Based Contrast Agents. *J Magn Reson Imaging*. marzo de 2012;35(3):492-511.
5. Hardie AD, Egbert RE, Rissing MS. Improved differentiation between hepatic hemangioma and metastases on diffusion-weighted MRI by measurement of standard deviation of apparent diffusion coefficient. *Clin Imaging*. 1 de julio de 2015;39(4):654-8.
6. Colombo M, Forner A. Guías de práctica clínica de la EASL sobre el tratamiento de los tumores hepáticos benignos. *J Hepatol*. 2016;65:386-98.
7. Klotz T, Montoriol P-F, Da Ines D, Petitcolin V, Joubert-Zakeyh J, Garcier J-M. Hepatic haemangioma: Common and uncommon imaging features. *Diagn Interv Imaging*. 1 de septiembre de 2013;94(9):849-59.
8. Duran R, Ronot M, Di Renzo S, Gregoli B, Van Beers BE, Vilgrain V. Is magnetic resonance imaging of hepatic hemangioma any different in liver fibrosis and cirrhosis compared to normal liver? *Eur J Radiol*. mayo de 2015;84(5):816-22.
9. Caseiro-Alves F, Brito J, Araujo AE, Belo-Soares P, Rodrigues H, Cipriano A, et al. Liver haemangioma: common and uncommon findings and how to improve the differential diagnosis. *Eur Radiol*. 9 de mayo de 2007;17(6):1544-54.

10. Choi HH-I, Manning MA, Mehrotra AK, Wagner S, Jha RC. Primary Hepatic Neoplasms of Vascular Origin: Key Imaging Features and Differential Diagnoses With Radiology-Pathology Correlation. *Am J Roentgenol.* diciembre de 2017;209(6):W350-9.
11. Duran R, Ronot M, Kerbaol A, Van Beers B, Vilgrain V. Hepatic hemangiomas: Factors associated with T2 shine-through effect on diffusion-weighted MR sequences. *Eur J Radiol.* 1 de marzo de 2014;83(3):468-78.
12. Hardie AD, Egbert RE, Rissing MS. Improved differentiation between hepatic hemangioma and metastases on diffusion-weighted MRI by measurement of standard deviation of apparent diffusion coefficient. *Clin Imaging.* 1 de julio de 2015;39(4):654-8.
13. Parikh T, Drew SJ, Lee VS, Wong S, Hecht EM, Babb JS, et al. Focal Liver Lesion Detection and Characterization with Diffusion-weighted MR Imaging: Comparison with Standard Breath-hold T2-weighted Imaging. *Radiology.* 1 de marzo de 2008;246(3):812-22.