



LESIONES FOCALES HEPÁTICAS. GUÍA PARA EL RESIDENTE

Ignacio Baltasar Giménez de Haro, Celia Marín
Pérez, Lourdes Torrijos Rodríguez-Rabadán,
Santiago Ibáñez Caturla, María Luisa
Masó Navarro, María Jesús Fernández Ferrando,
Begoña Márquez Argente Del Castillo, Antonio
Castillo García

Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena

OBJETIVOS

1. Describir el manejo de los incidentalomas hepáticos.
2. Conocer las distintas opciones de estudio dinámico: TC y RM, y explicar los contrastes extracelulares y hepatobiliares.
3. Realizar un repaso de las distintas lesiones focales hepáticas. Enumerar e ilustrar mediante la imagen las características de las lesiones focales hepáticas más representativas.

INTRODUCCIÓN

- Es frecuente observar lesiones focales hepáticas en estudios de imagen realizados por otro motivo.
- Es importante, como radiólogos, tener un conocimiento de las lesiones que pueden afectar al hígado, así como sus características en la imagen.
- La mayoría de lesiones incidentales serán benignas, y no requerirán una prueba complementaria para su estudio. Serán aquellas lesiones no caracterizables, o aquellas sospechosas de malignidad las que requieran un estudio programado.
- La prueba de elección para el estudio de las lesiones serán los estudios dinámicos (TC o RM con gadolinio/contraste hepatobiliar), que tienen en común una fase arterial tardía (a los 35 segundos, que es el tiempo de máximo realce de la arteria hepática) y una fase portal (a los 75 segundos). También tienen en común una fase de equilibrio (4 minutos), si bien con los contrastes hepatobiliares esta fase no se adquiere como tal, debido a que ya muestra captación de contraste por los hepatocitos.
- Las lesiones focales más frecuentes son los quistes simples, los hemangiomas y las metástasis.
- Hay muchas formas de clasificar las lesiones focales hepáticas. En nuestro estudio las vamos a clasificar según su comportamiento (benigno o maligno, tabla 1) y según su origen (hepatocelular, colangiocelular, mesenquimal, tabla 2).

BENIGNAS	MALIGNAS
Hemangioma	Hepatocarcinoma
Hiperplasia nodular focal	Hepatocarcinoma Fibrolamelar
Adenoma	Colangiocarcinoma intrahepático
Nódulos hepatocelulares en cirróticos	Metástasis hipovasculares
Quistes hepáticos	Metástasis hipervasculares
Resto de lesiones colangiocelulares	
Resto de lesiones mesenquimales	

Tabla 1. Clasificación según comportamiento benigno o maligno.

ORIGEN COLANGIOCELULAR	ORIGEN MESENQUIMAL	ORIGEN HEPATOCELULAR
COLANGIOCARCINOMA	HEMANGIOMA	HIPERPLASIA NODULAR FOCAL
Quistes simples	METÁSTASIS	
Hamartomas biliares	Paranganglioma	ADENOMAS
Quistes peribiliares	Angiomiolipoma	NÓDULOS HEPATOCELULARES
Cistadenoma/adenocarcinoma biliar	Lipoma	
	Peliosis	
Papilomatosis biliar	Pseudotumor inflamatorio	Esteatosis focal/respeto graso

Tabla 2. Clasificación según origen de la lesión.

LESIONES INCIDENTALALES HEPÁTICAS

- Ante una lesión incidental hepática, el objetivo final será determinar si esa lesión es benigna o si, por el contrario, necesita de un estudio dinámico complementario para determinarla.
- Para ello, es fundamental conocer que las lesiones focales más frecuentes serán los quistes simples, los hemangiomas y las metástasis hepáticas.
- Lo primero será descartar que las lesiones se traten de quistes simples. Una vez descartado el quiste simple, el siguiente paso será revisar la historia clínica del paciente y ver si se dispone de estudios de imagen previos, para ver si las lesiones existían y si están estables. También se determinará si las lesiones son hipodensas/hipovasculares o hiperdensas/hipervasculares (en caso de que el estudio haya sido adquirido con contraste iv).
- Las lesiones hipovasculares son mucho más frecuentes que las hipervasculares. La mayoría de lesiones hipovasculares serán malingas (metástasis).
- Dentro de las lesiones hipovasculares, hay que tener en cuenta la existencia de lesiones demasiado pequeñas para ser caracterizadas. En este caso, hay que tener en cuenta la historia clínica del paciente.
 - Ante un paciente sin malignidad conocida, este tipo de lesiones serán catalogadas como benignas.
 - En caso de ser un paciente oncológico, habrá que determinar si la lesión muestra un comportamiento inestable (heterogeneidad, densidad de partes blandas) y el número de lesiones (a mayor número de lesiones, mayor probabilidad de malignidad).
- Si la lesión focal es hipervascular, es fundamental descartar hemangioma. Si no se puede descartar hemangioma, se requerirá un estudio dinámico.
- Si el estudio es una Tc o una RM, hay ciertas características diferenciales que pueden aparecer en una lesión que nos permiten orientar hacia un tipo concreto de lesión (tabla 3).

Cicatriz	Cápsula	Grasa	Hemorragia	Calcificación	Componente quístico	Retracción parénquima
HNF	HCC	HCC	HCC	Metástasis (CCR)	Quiste	ColangioCa
HCFL	Adenoma	Adenoma	Adenoma	HCFL	Metástasis quística	Metástasis cáncer mama
ColangioCa	Cistadenoma biliar	Metástasis liposarcoma		ColangioCa	Necrosis central	
HCC		AML		Hemangioma (<10%)	Absceso	
Hemangioma						

Tabla 3. Características diferenciales de las lesiones focales hepáticas en TC/RM. Hiperplasia nodular focal (HNF), hepatocarcinoma (HCC), colorrectal (CCR), hepatocarcinoma fibrolamelar (HCFL), angiomiolipoma (AML).

ESTUDIOS DINÁMICOS

- Ante una lesión focal hepática incidental no caracterizable o sospechosa de malignidad, se procede a la realización de un estudio dinámico.
- Este tipo de estudios se pueden realizar mediante TC con contraste yodado, RM con contraste extracelular (Gadolinio) o RM con contrastes hepatoespecíficos. Si el estudio es de RM, las secuencias que se utilizarán serán: T1 en fase y en fase opuesta (previo a la administración de contraste), T2, T2FS y difusión (no se artefactan con los contrastes hepatoespecíficos) y el estudio dinámico tras la administración de contraste con secuencias T1.
- En el caso de realizar el estudio con TC o RM con contraste extracelular, el estudio consistirá en 3 fases:
 - Fase arterial tardía a los 35 segundos, para obtener un realce óptimo de la arteria hepática. Es la fase fundamental para el estudio de lesiones hipervasculares. La velocidad de inyección de contraste será a 5ml/segundo. La fase arterial precoz se utilizará cuando se necesite realizar una arteriografía.
 - Fase venosa portal a los 75 segundos. Deberá de obtenerse realce de la vena porta y de las suprahepáticas. En caso de no existir realce de las venas suprahepáticas, tendremos una fase portal precoz. Es la fase para estudiar los tumores hipovasculares.
 - Fase de equilibrio a los 4 minutos. Esta fase nos permite estudiar el comportamiento del contraste en la lesión con el paso del tiempo. Podremos determinar si existe lavado de contraste en la lesión, que nos orienta a malignidad, si hay retención de contraste en flujo (típico de hemangiomas) o si hay retención de contraste en tejido fibroso (característico de hepatocarcinomas, hiperplasia nodular focal y colangiocarcinomas).

RM CON CONTRASTE HEPATOESPECÍFICO

- Existen 2 tipos de contraste hepatoespecíficos:

- Ácido gadoxético: es el más utilizado, ya que su pico de captación es a los 20 minutos y que las secuencias de difusión y T2 no se ven artefactadas, y se puede administrar al inicio del estudio. El 50% de la excreción será biliar y la otra mitad renal.

- Gadobenato dimeglumina. Menos utilizado, ya que el pico es a los 90-120 minutos, y sólo el 5% de la excreción es biliar.

- Este tipo de contrastes se absorben por los hepatocitos a través de los receptores OATP, realizándose el parénquima a los 90 segundos aproximadamente, con un pico a los 20 minutos en caso de ser ácido gadoxético. De los hepatocitos el contraste pasará a los conductos biliares a través de los receptores cMOAT, realizándose la vía biliar a los 5-10 minutos (el contraste se comienza a excretar). (Fig. 1.).

- La fase arterial que se obtiene con este tipo de contraste es de menor calidad. Esto se debe a que este tipo de contraste pueden producir una disnea transitoria que condiciona un artefacto. También se explica la menor calidad de la fase arterial debido a que se administra una menor dosis que con los contrastes extracelulares, por lo que el pico será menor y la ventana de adquisición más corta.

- La fase venosa adquirida no es una fase venosa pura, ya que la recogida de contraste por los hepatocitos es inmediata, y el realce del parénquima comienza alrededor de los 90 segundos, y es rápidamente progresiva.

- No existe una fase de tardía, debido al realce del parénquima hepático por la captación hepatocitaria. En su lugar, ofrece una fase transicional, en la que se superponen la fase venosa y la hepatobiliar durante unos minutos.

- La fase hepatobiliar, que nos permitirá estudiar las lesiones según su comportamiento- El grado de realce del parénquima en esta fase dependerá de la función hepática, siendo menor en los pacientes con cirrosis o con hipertensión portal clínicamente significativa, lo que compromete el reconocimiento de lesiones hipointensas en estas secuencias.

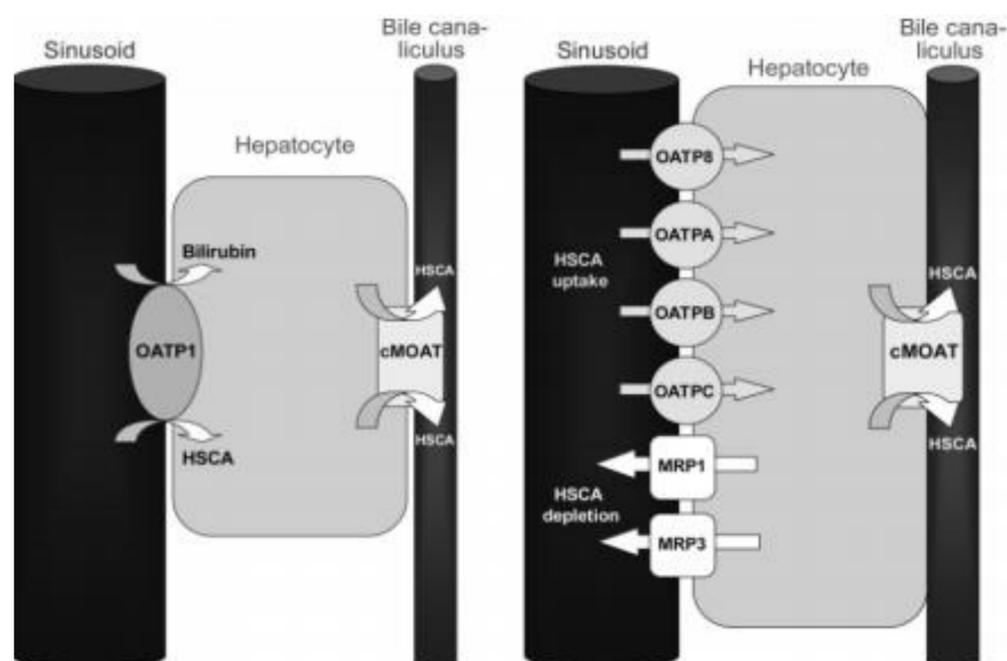


Fig. 1. Funcionamiento de contrastes hepatoespecíficos.

LESIONES FOCALES HEPÁTICAS

HIPERVASCULARES

- HEMANGIOMAS

- Es el tumor hepático primario, benigno e hipervascular más frecuente.
- Histológicamente se corresponde con múltiples canales vasculares delimitados por células endoteliales.
- Típicamente son lesiones solitarias y de pequeño tamaño.
- Pueden estar asociados a algunos síndromes clínicos: Kassabach-Merrit o la enfermedad de Von-Hippel-Lindau.
- En la ecografía, tienen un aspecto de lesión sólida bien definida e hiperecogénica.
- En la TC sin contraste iv, los hemangiomas suelen ser lesiones iso/hipodensas respecto al parénquima hepático.
- En las pruebas dinámicas, se comportarán como lesiones que realzan, acompañadas con el flujo sanguíneo, dato que permite diferenciarlas del resto de lesiones focales hipervascuales. Según el patrón de realce de los hemangiomas, se conocen 3 tipos de hemangiomas:
 - FLASH FILLING (tipo I). Son hemangiomas de pequeño tamaño. La lesión realza por completo en fase arterial. Este patrón se puede observar también en HCC de pequeño tamaño y metástasis hipervascuales.
 - Realce nodular periférico con llenado progresivo (tipo II). Es el patrón típico de los hemangiomas.
 - Llenado incompleto (tipo III). Es aquel que se ve en los hemangiomas gigantes. Este tipo de hemangioma puede medir hasta 20cm.
- Algunos pueden tener cicatriz o calcificaciones centrales (<10%).
- En la RM, los hemangiomas tienen las siguientes características:
 - Hipointenso en T1.
 - Marcadamente hiperintenso en T2.
 - Fase hepatobiliar: fenómeno de pseudowashout. Como los hemangiomas son lesiones cuyo realce va en sintonía con el realce de los vasos, y en esta fase se observa realce del parénquima, los hemangiomas serán hipointensos en fase hepatobiliar. Habrá que estudiar el resto de fases, en las que se verá un lavado precoz de las lesiones malignas.

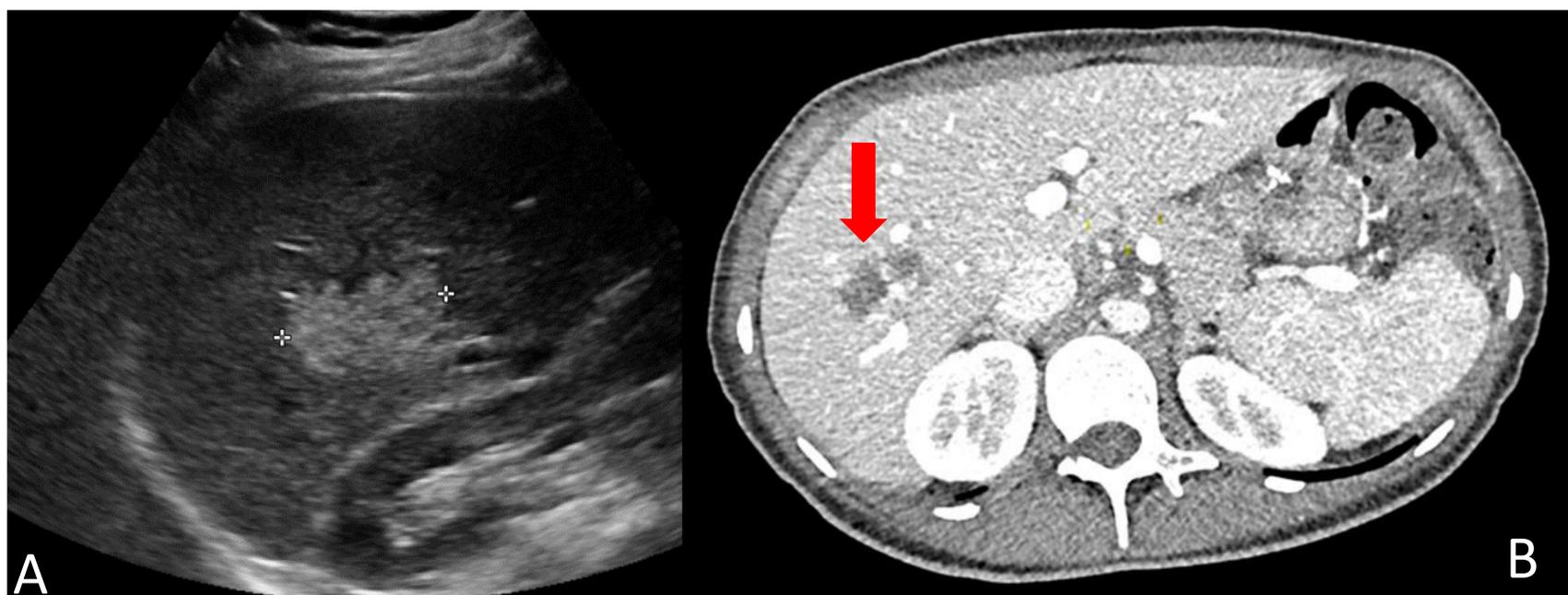


Fig. 2. En la imagen A se observa un corte ecográfico en SVI hepático en el que se aprecia una lesión hiperecogénica bien definida, que se describió como hemangioma. En la imagen B, se aprecia un TC con contraste iv en fase portal realizado al mismo paciente por otro motivo, en el que se aprecia una lesión hipodensa con realce nodular periférico, compatible con hemangioma con patrón de llenado tipo II.

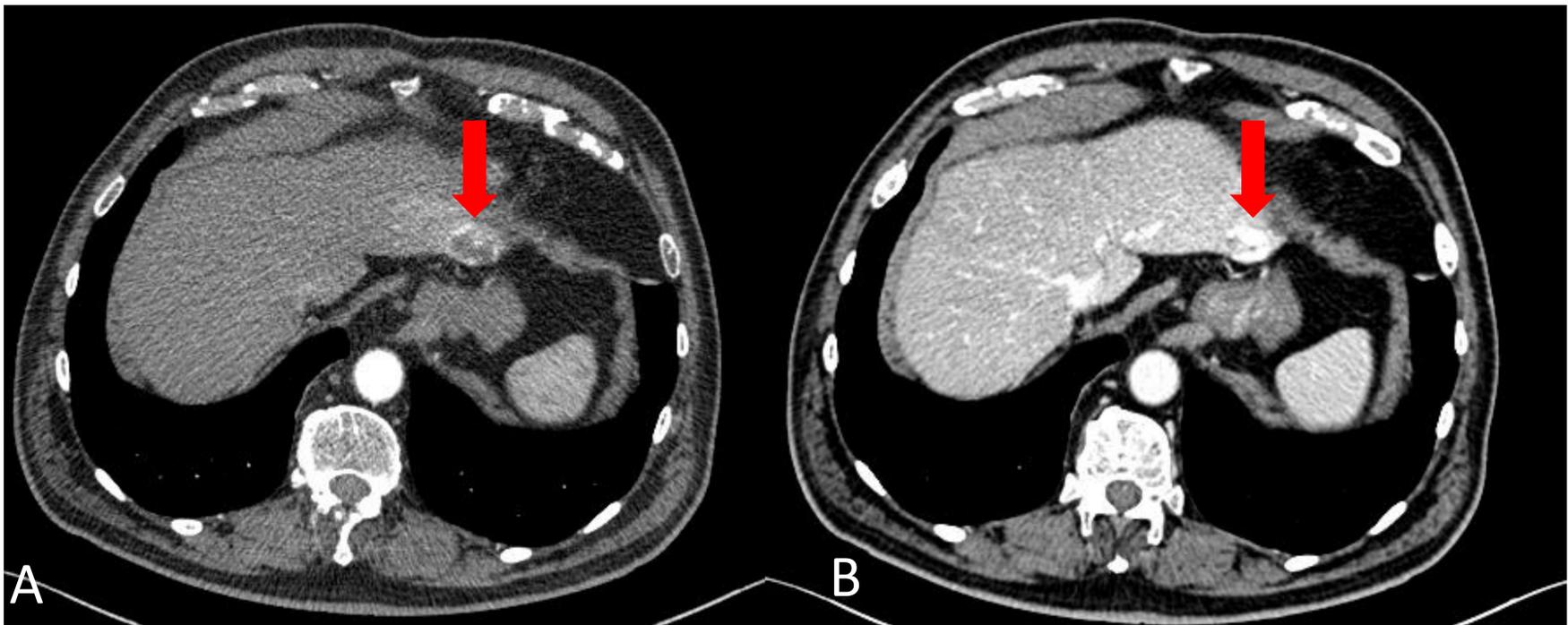


Fig. 3. TC con contraste iv en fases arterial y portal. Se aprecia lesión focal en S2 con realce nodular periférico en fase arterial (A), con llenado progresivo en fase portal (B), compatible con hemangioma.

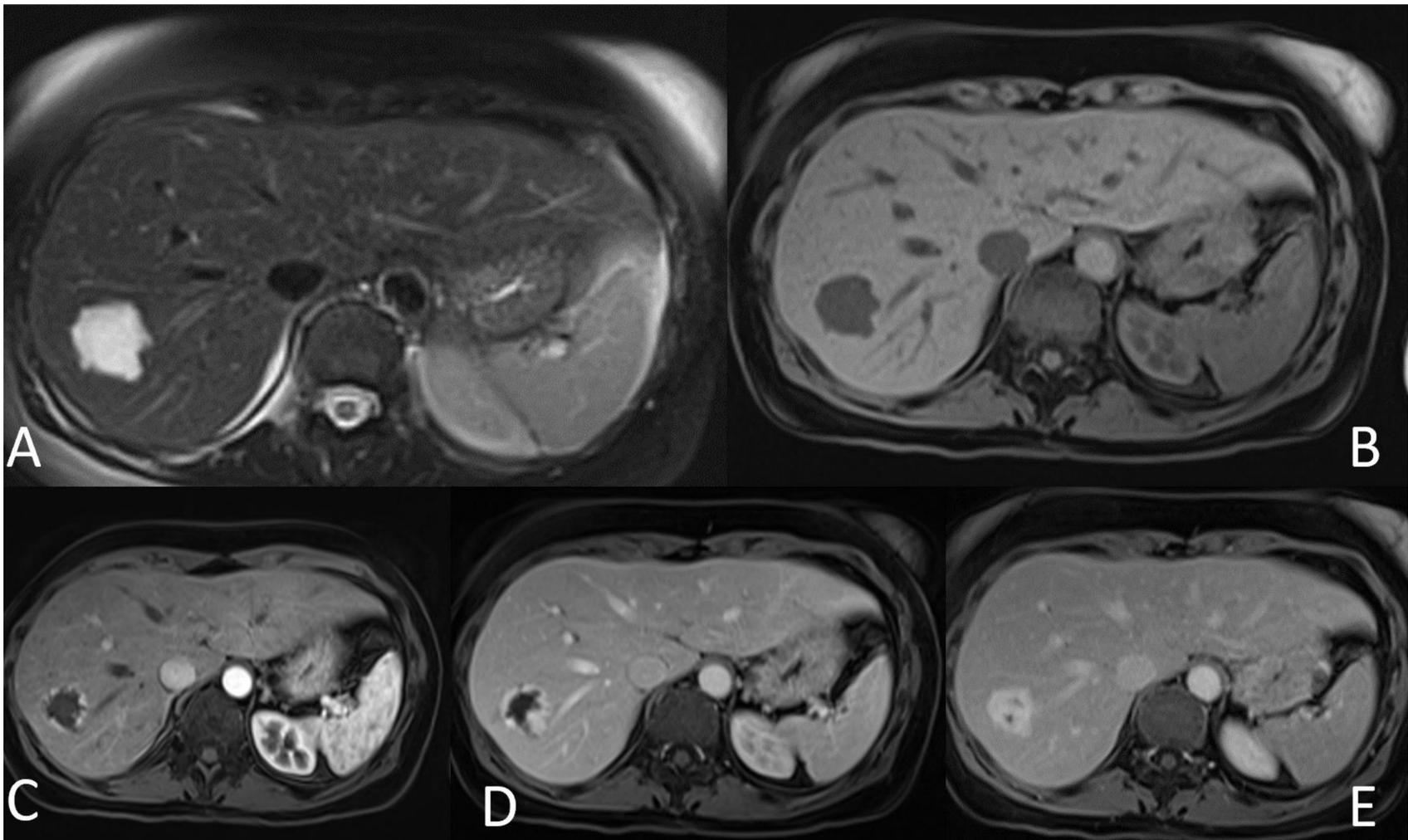


Fig. 4. RM hepática con administración de contraste hepatoespecífico. Se aprecia lesión focal en SVII hepático, que es marcadamente hiperintensa en secuencia T2FS (A) e hipointensa en fase hepatobiliar (B). En el estudio dinámico (C, D y E) se observa un realce nodular periférico en fase arterial con llenado progresivo en fase portal y tardía.

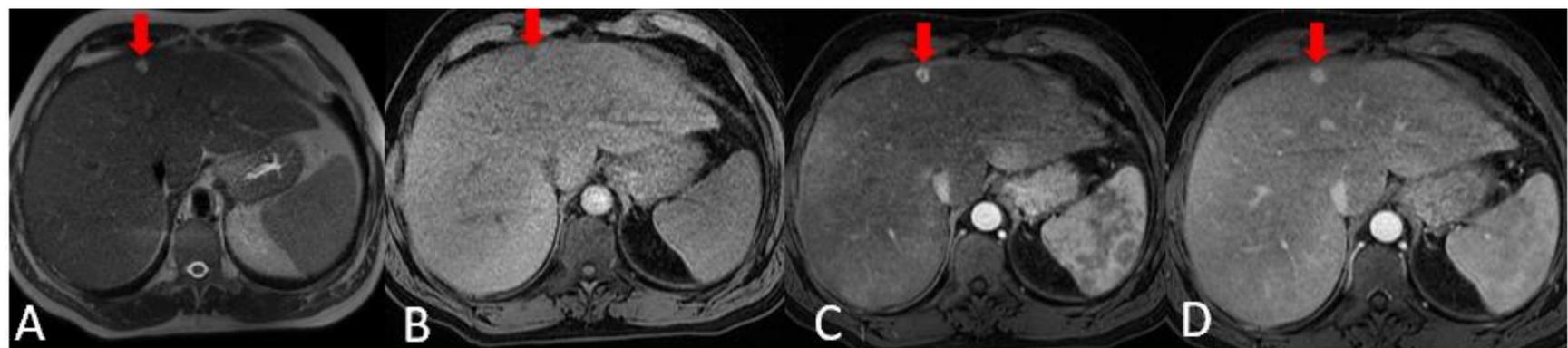


Fig. 5. RM hepática con administración de contraste extracelular. Lesión focal de pequeño tamaño en SIVa. Se aprecia una lesión hiperintensa en secuencia T2 (A) e hipointensa en secuencia T1 en fase (B). En el estudio dinámico (C y D) se observa un realce prácticamente completo de la lesión en fase arterial, con un realce completo en fase portal, compatible con hemangioma con patrón de llenado tipo I (flash filling).

- HIPERPLASIA NODULAR FOCAL

- Esta lesión es una reacción hepatocitaria hiperplásica en respuesta a una malformación vascular. Hay ausencia de ductos biliares en el interior.
- Corresponde al 8% de tumores primarios hepáticos.
- Es una lesión que afecta predominantemente a mujeres (10:1) de 30-50 años.
- Aunque la mayoría de ellos no muestran crecimiento, hasta el 15% crecen lentamente. No obstante, no existe riesgo de malignización.
- En la ecografía es una lesión de difícil valoración, ya que suele ser isoecogénica, y la cicatriz no suele manifestarse.
- En las pruebas dinámicas, se comportarán como lesiones hipervasculares homogéneas en fase arterial, sin washout (se hacen isodensas/isointensas respecto al parénquima en fases más tardías). Hasta en el 80% de los casos se aprecia una cicatriz central que realza en fases tardías de manera progresiva.
- En la RM, la hiperplasia nodular focal tiene las siguientes características:
 - Isointenso en T1.
 - Iso/hiperintenso en T2.
 - Cicatriz HIPERINTENSA en T2. Esta característica es fundamental para diferenciarla de otras lesiones focales que se manifiestan con cicatriz, en las que la cicatriz será hipointensa.
 - Ausencia de restricción.
 - FASE HEPATOBILIAR: HIPERINTENSA/isointensa 97%. Cicatriz hipointensa. Anillo periférico.
- No obstante, hay algunos tipos de HNF que no cumplen estas características, y son los llamados ATÍPICOS:
 - Ausencia de realce tardío de la cicatriz con contraste hepatoespecífico, debido a su rápida eliminación.
 - Realce heterogéneo que continúa en tardías.
 - Hipointenso en T2.

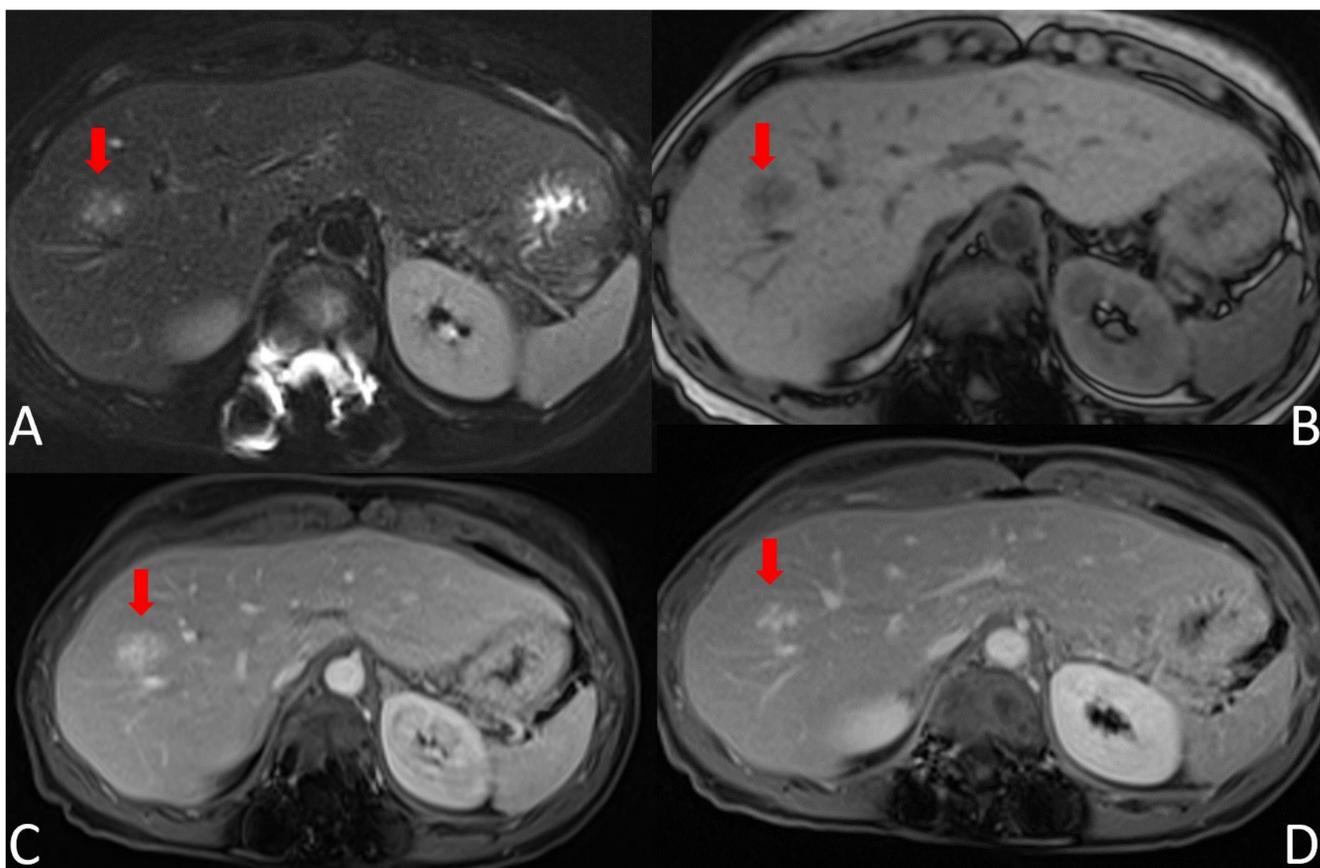


Fig. 6. RM hepática adquirida con administración de contraste iv extracelular. Hiperplasia nodular focal típica. Lesión focal en S8, redondeada y de bordes definidos, hiperintensa en T2 (A) y ligeramente hipointensa en T1(B), que presenta una zona central de mayor hipointensidad T1 e hiperintensidad T2, sugestiva de cicatriz. En el estudio dinámico es hipervascular en fase arterial (C), y se vuelve isointensa respecto al parénquima en fase portal y sucesivas; la cicatriz central es más hipervascular que el resto de la lesión y se mantiene hiperintensa en el resto de fases (D).

- ADENOMAS HEPÁTICOS

- Histológicamente los adenomas se corresponden con hepatocitos bien diferenciados con ausencia de ductos biliares o de triada portal.
- Son lesiones focales solitarias hasta en el 80% de los casos, y que suelen ser de gran tamaño.
- Hasta el 90% de los adenomas se producen en mujeres.
- Se ha relacionado la aparición de adenomas hepáticos con la toma de ACHO o anabolizantes y con enfermedades del depósito de glucógeno.
- Hay 4 tipos de adenomas hepáticos: el más frecuente es el de tipo inflamatorio, que se da típicamente en pacientes obesos con estosis y síndrome metabólico. No tiene lípidos en su interior. El segundo tipo más frecuente es el HNF1-alfa inactivado, que sí tiene lípidos en su interior. Los otros tipos son el beta-catenina activada y aquellos inclasificables.
- A diferencia de la HNF, sí se ha descrito un riesgo de malignización, sobre todo en aquellos con un tamaño superior a 5cm. También hay riesgo de sangrado en este tipo de adenomas.
- La ecografía es una prueba inespecífica, siendo un tipo de lesión focal heterogénea.
- En las pruebas dinámicas, los de tipo inflamatorio se manifiestan como lesiones hipervasculares realce en fase arterial, que no lavan en fases tardías, siendo isodensas al parénquima hepático.
- Como características auxiliares que nos pueden ayudar a su diagnóstico, hay que destacar que son lesiones con elevado riesgo de hemorragia intralesional y que son propensas a la necrosis central. Hasta en el 30% de los casos se observa una pseudocápsula. Se puede observar grasa intralesional en el 10% de los casos y calcificaciones en el 5%.
- En la RM, las características de los adenomas hepáticos son las siguientes:
 - Iso/hiperintensa en T1. El de tipo inflamatorio suele ser hiperintenso respecto al parénquima en fase opuesta, debido a la esteatosis.
 - Hiperintensa en T2
 - En caso de contener grasa: focos de caída de señal en fase opuesta (HNF alfa 1 inactivado).
 - Ausencia restricción difusión
 - FASE HEPATOBILIAR: hipointensa (80% homogéneo). ¡Considerar en contexto con otras secuencias y situación clínica!

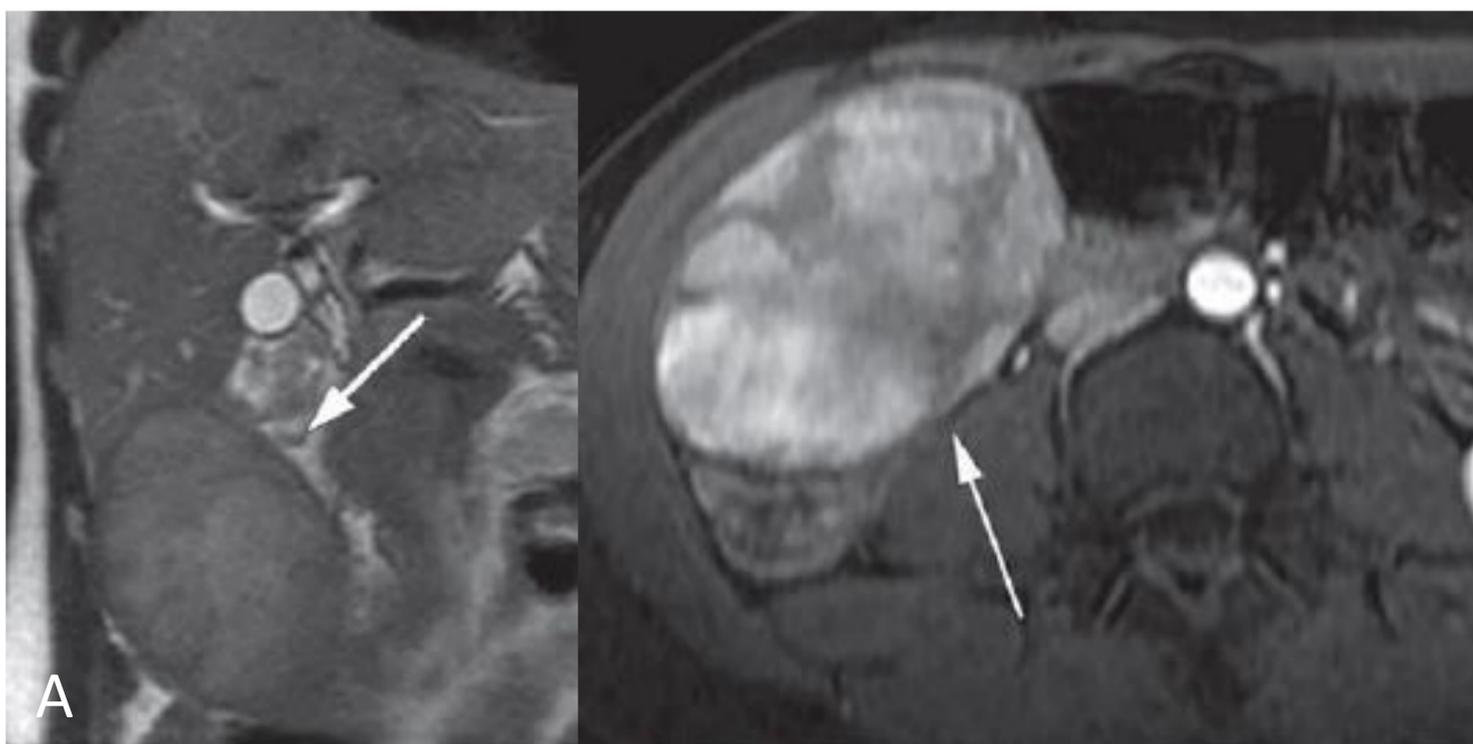


Fig. 7: Características típicas de adenomas hepáticos en RM. La figura A corresponde con un corte coronal en T2 que muestra una lesión hiperintensa. En la imagen B se muestra un realce heterogéneo de la masa. **Referencia:** Anderson SW, Kruskal JB, Kane RA. Benign hepatic tumors and iatrogenic pseudotumors. Radiographics. 2009 Jan-Feb;29(1):211-29. doi: 10.1148/rg.291085099. PMID: 19168846..

HEPATOCARCINOGENÉISIS. NÓDULOS PRECURSORES

La hepatocarcinogénesis es un proceso a través del cual se seleccionan y desarrollan nódulos poco diferenciados a partir de nódulos bien diferenciados en el seno de un parénquima cirrótico. La hepatocarcinogénesis se produce fundamentalmente debido a cambios hemodinámicos secundarios al descenso de densidad de triadas portales y al aumento de flujo arterial (aumento del flujo arterial intranodular neto) y a la disminución de expresión de receptores OATP (figura 8).

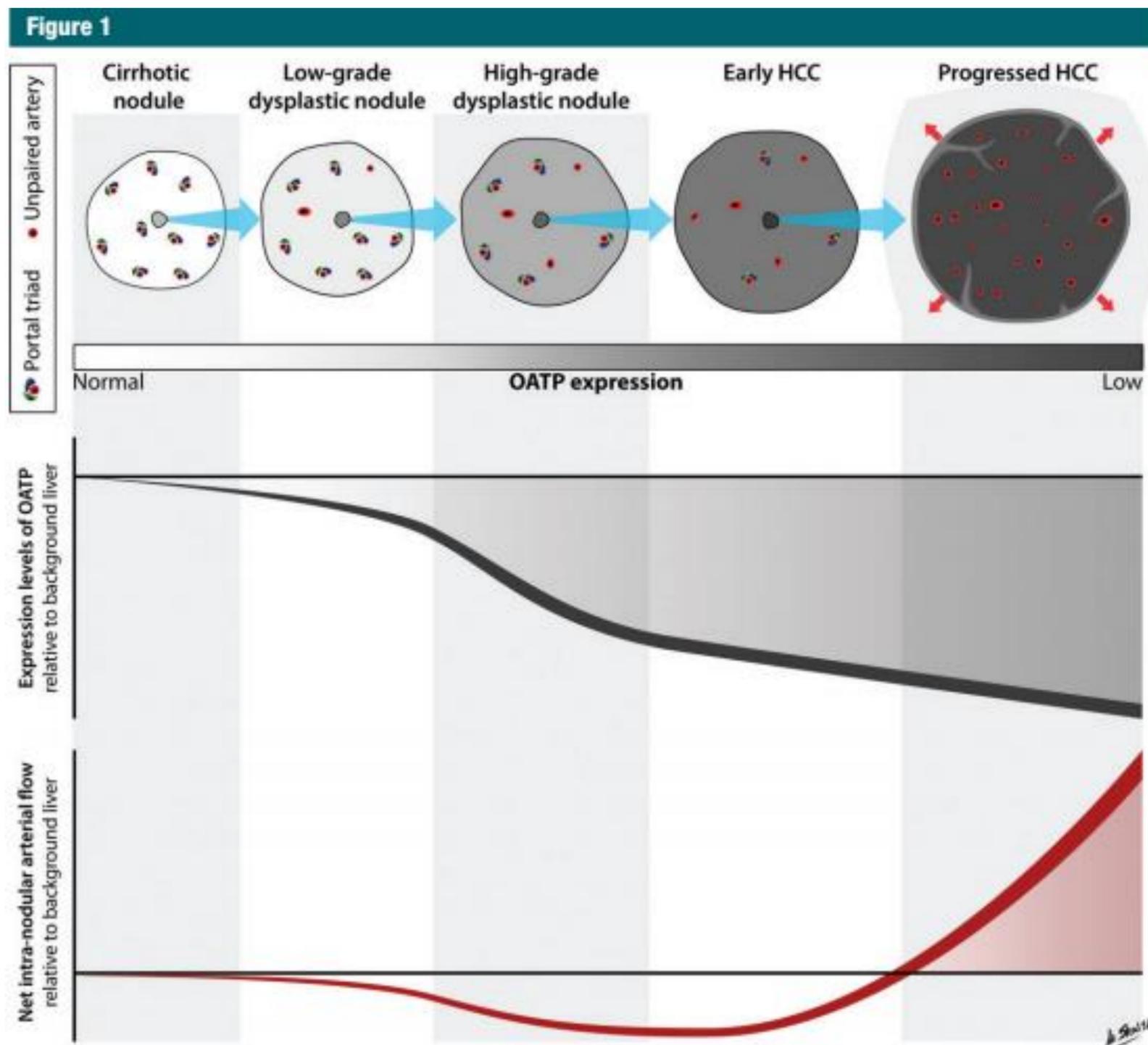


Fig. 8: Proceso de hepatocarcinogénesis. Cambios hemodinámicos y en la expresión del receptor OATP. Referencia: Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology*. 2014 Sep;272(3):635-54. doi: 10.1148/radiol.14132361. PMID: 25153274; PMCID: PMC4263631.

Dentro del espectro de hepatocarcinoma, se encuentran los nódulos regenerativos, que son los mejor diferenciados; los nódulos displásicos (de bajo y de alto grado), los early HCC y el HCC de pequeño tamaño.

Como se observa en la imagen, mientras que la disminución de la expresión del receptor OATP es progresiva durante el proceso de hepatocarcinogénesis, el flujo arterial no sigue un curso progresivo. Debido a la disminución de densidad de triadas portales, el flujo arterial neto disminuye al principio del proceso, aumentando cuando se produce la neoangiogénesis, típica de los HCC avanzados y de algunos HCC early.

Cabe recalcar que el diagnóstico diferencial entre cada subtipo de lesión del espectro HCC en específico no es fidedigno mediante pruebas de imagen y es de importancia clínica menor. Lo fundamental mediante pruebas de imagen es distinguir entre benignidad y malignidad de un nódulo hepático en un paciente con factores de riesgo de desarrollar hepatocarcinoma.

La única prueba de imagen útil para distinguir entre los distintos tipos de nódulos precursores será la RM, siendo la TC muy poco sensible e inespecífica. En la tabla X se ilustran las características de los distintos nódulos precursores en las distintas secuencias de RM, destacando con letra roja aquellas características importantes de cara al diagnóstico diferencial. Las secuencias diferenciales para el diagnóstico de las mismas serán principalmente las secuencias en fase arterial (realce precoz) y la fase hepatobiliar (hipointensidad), siendo las secuencias de difusión una secuencia auxiliar en caso de duda diagnóstica, siendo favorecedor a malignidad en caso de mostrar restricción. Las secuencias T1 en fase y fuera de fase y T2 no nos ayudan en el diagnóstico diferencial. Los nódulos precursores de bajo grado (regenerativos y displásicos) son muy difíciles de diferenciar.

	NR	ND bajo grado	ND alto grado	Nsiderótico	Early HCC	HCC pequeño
T1	Iso/hiper	Iso/hiper	Iso/hiper	Hipo /iso/hiper	Iso/hiper	Iso/hiper
T2	Iso/hipo	Iso/hipo	Iso/hipo	Hipo/muy hipo	Iso/hipo	Iso/hipo
Fase opuesta	N	N/hipo	N/hipo	N/hiper	N/hipo	N/hipo
Restricción	-	-	-	-	-/+	+
Fase arterial	-	-/+	-/++	-	+/-	++
Fase hepatobiliar	Iso/hiper	-/+	+/-	Pitfall (hipo)	Hipo+	Hipo++

Tabla 4 : Diagnóstico diferencial de los distintos tipos de nódulos precursores en secuencias de RM.

Sin embargo, como se observa en la tabla, algunos nódulos displásicos pueden realzar en fase arterial y plantear problemas diagnósticos, así como algunos early HCC no realzan en fase arterial. En estos casos de dudas, la fase hepatobiliar adquirida con contraste hepatoespecífico es muy útil, ya que la hipointensidad del nódulo favorece a malignidad, y como vemos en la imagen X (hepatocarcinogénesis) la disminución de receptores OATP es más precoz que la neoangiogénesis.

Hay un subtipo especial de nódulos del espectro de HCC que son los nódulos sideróticos. Este tipo de nódulos son nódulos regenerativos/displásicos con un alto contenido de hierro en su interior. Tienen unas características en la imagen especiales. Por ejemplo, en secuencias T1, a diferencia del resto de nódulos del espectro HCC, pueden ser hipointensos con respecto al parénquima, y en secuencias T2 se comportan como lesiones hipointensas o muy hipointensas. Este comportamiento se explica debido al efecto paramagnético del hierro. En fases opuestas, debido a la presencia de hierro, se pueden comportar como lesiones hipointensas. Un problema añadido de este tipo de nódulos es que en la fase hepatobiliar se pueden comportar como lesiones hipointensas con respecto al parénquima (característica típica de malignidad). Será importante integrar todos los datos de cara al diagnóstico diferencial. Hay estudios que indican la utilidad de secuencias de susceptibilidad magnética para la filiación de este tipo de nódulos, pero no está del todo demostrado.

HEPATOCAARCINOMA

- Es la lesión focal maligna primaria más frecuente del hígado. Corresponde con la lesión final del proceso de hepatocarcinogénesis.
- Sus principales factores de riesgo son la cirrosis y la hepatitis B y C.
- Es el quinto cáncer más frecuente del mundo, y la tercera causa de mortalidad por cáncer.
- La media de edad de aparición es a los 65 años. 3/4 de los casos se producen en varones.
- Las pruebas de imagen son fundamentales en su cribado (pacientes cirróticos) y en su diagnóstico. La biopsia sólo será necesaria en aquellos nódulos indeterminados que no cumplen criterios radiológicos de HCC.
- La prueba de imagen de elección en el cribado de estos pacientes es la ecografía cada 6 meses. Ante una lesión sospechosa, se recomienda completar con un estudio dinámico.
- El estudio dinámico se puede realizar mediante TC o RM. Si bien los estudios demuestran una ligera mejoría de sensibilidad de la RM, los datos son insuficientes para su recomendación por encima de la TC.
- En este tipo de estudios, hay **4 criterios mayores** que nos indican la presencia de hepatocarcinoma:
 - Realce en fase arterial.
 - Lavado en fase portal/tardía.
 - Cápsula.
 - Realce en fase arterial + lavado/cápsula.

- El realce arterial se debe a la neoangiogénesis que se produce durante la hepatocarcinogénesis. Es característico de los HCC avanzados, pero no es específico de manera aislada, ya que se puede observar en los nódulos precursores, alteraciones de la perfusión, pequeños hemangiomas, metástasis hipervasculares o colangiocarcinomas intrahepáticos, etc.
- El lavado en fase portal o tardía es una reducción del realce de la lesión en relación con el parénquima. Puede ser más visible en fases tardías y que sólo sea visible en esta fase. Tampoco es específico de HCC, ya que se puede ver en nódulos precursores.
- Por lo tanto, de manera individual son hallazgos inespecíficos, pero su combinación es muy específica de HCC e pacientes con factores de riesgo. Su especificidad es de prácticamente el 100% si la lesión es >20mm, y de aproximadamente el 90% si es de 10-19mm. No obstante, su sensibilidad será baja en early o pequeños HCC. En la población general, puede corresponder a otras lesiones, como metástasis o adenomas.
- La cápsula corresponde a un realce en anillo de la lesión en fases portal o tardía que aumenta cuanto más tardía sea la adquisición. Es un hallazgo típico de HCC avanzados. Es importante diferenciarlo del realce periférico que pueden mostrar algunos colangiocarcinomas. Este tipo de realce tiende a tener su pico en fase arterial y disminuir en fases sucesivas.
- La cápsula es un hallazgo específico y sensible. Una lesión >20mm con realce arterial y cápsula puede ser diagnosticada como HCC en ausencia de lavado.
- Otros hallazgos que no son criterios mayores pero que se pueden ver en la TC y la RM son los nódulos satélites y el trombo tumoral.
 - Los nódulos satélites son nódulos subcentimétricos en los márgenes del tumor, que traducen extensión extracapsular, por lo que son típicos de HCC avanzados. Pueden mostrar realce en fase arterial a pesar de su pequeño tamaño.
 - La invasión vascular del tumor se conoce como trombo tumoral. Se observa bien como una invasión directa del tumor al vaso o la presencia en una vena ocluida de realce arterial dentro de un trombo venoso,



Fig. 9 : TC de abdomen trifásico en fases arterial, portal y tardía. Se aprecia parénquima hepático con contornos nodulares y crecimiento del LHI y del caudado correspondiente a hepatopatía crónica. Lesión focal en los segmentos 8 y 5 del LHD, que realza en fase arterial de manera heterogénea (A) y lava el contraste en fase portal y tardía (C y D) correspondiente a un hepatocarcinoma. No evidencia de nódulos satélites. Se observa trombosis de vasos segmentarios portales en LHD (D) (flecha roja).

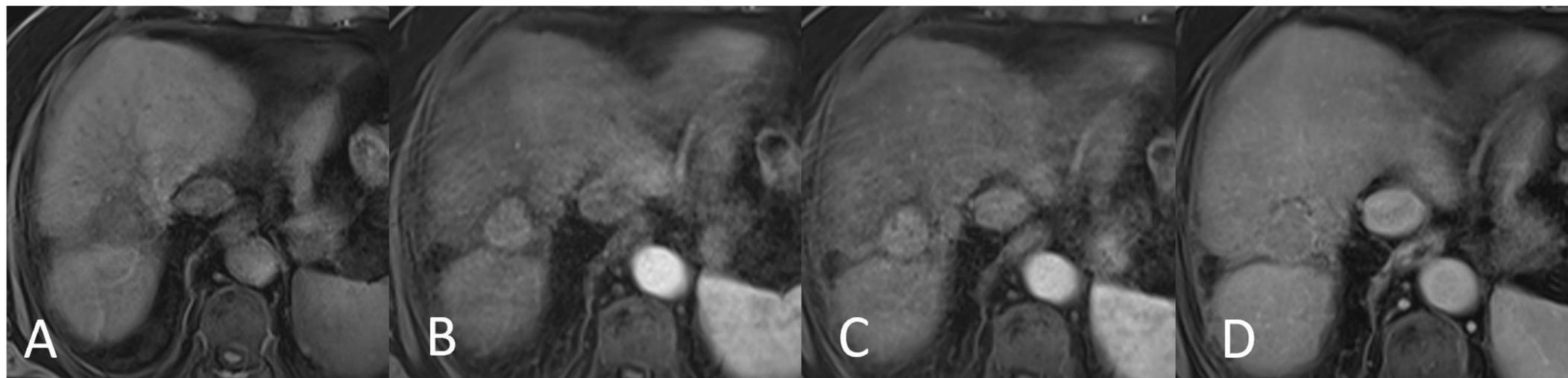


Fig. 10: Estudio dinámico para estudio de lesión focal hepática. RM con contraste extracelular. Secuencias T1 preadministración de contraste (A), en fase arterial (B), portal (C) y tardía (D). Hígado con signos de hepatopatía crónica (bordes lobulados e hipertrofia del caudado). Lesión focal en S7 que en estudio dinámico realiza tenuemente de forma homogénea en fase arterial con lavado en fase tardía, donde se observa un realce periférico, sugestivo de cápsula.

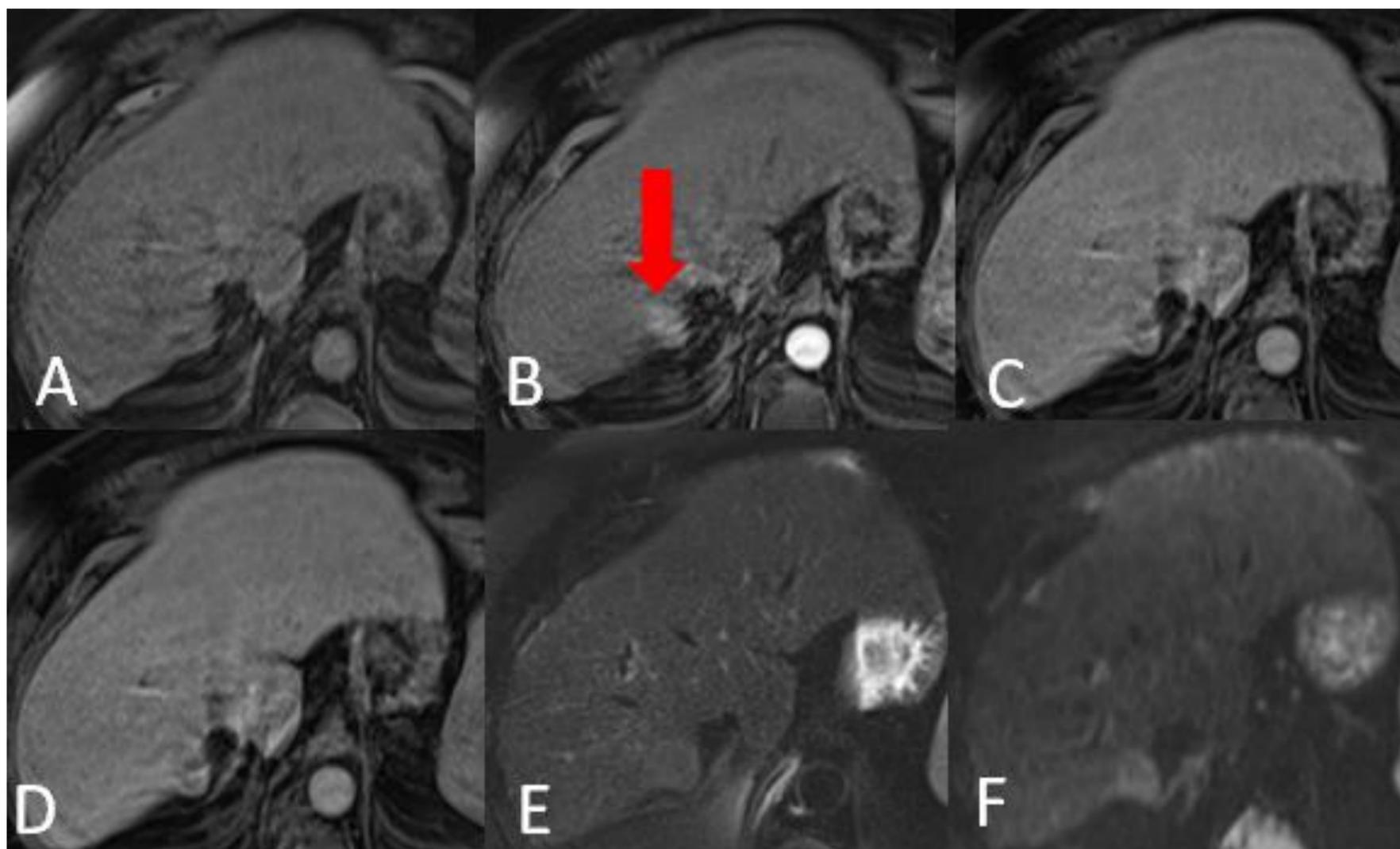


Fig. 11 : Estudio dinámico para estudio de lesión focal hepática. RM con contraste hepatoespecífico. Secuencias T1 preadministración de contraste (A), en fase arterial (B), portal (C), hepatobiliar (D), T2FS (E) y difusión (F). Hígado con signos de hepatopatía crónica (bordes lobulados e hipertrofia del caudado). Lesión focal en S6 que en estudio dinámico realza de forma homogénea en fase arterial con tenue lavado lavado en fase portal, siendo en fase hepatobiliar hipointensa con respecto al parénquima (nótese que el parénquima no realza de forma tan intensa como cabría esperar en esta fase, debido a la hepatopatía del paciente). La lesión es levemente hiperintensa en T2 y muestra leve restricción en la difusión (no se muestra mapa de ADC), hallazgos auxiliares que favorecen la sospecha de malignidad.

DIFERENCIAS ENTRE CONTRASTES EXTRACELULARES Y HEPATOESPECÍFICOS

- En caso de utilizar contraste extracelular, únicamente los HCC que han desarrollado neoangiogénesis realzarán en fase arterial, y sólo se podrán diagnosticar de manera fidedigna aquellos que se asocien con lavado precoz o con cápsula. Se calcula que aproximadamente el 40% de los HCC carecerán de realce arterial, sobre todo los early HCC. En caso de realzar en fase arterial, muchos HCC, sobre todo los de pequeño tamaño, carecen de lavado.
- Como ya se ha explicado previamente en nuestro estudio, los contrastes hepatoespecíficos son captados por los hepatocitos a través de los receptores OATP. Este tipo de receptores disminuye progresivamente durante la hepatocarcinogénesis. Por lo tanto, la gran mayoría de los HCC, incluyendo a los early y los de pequeño tamaño, y algunos nódulos displásicos de alto grado, se verán hipointensos en fase hepatobiliar. Esto permite que un nódulo dudoso en fases arterial y portal que sea hipointenso en fase hepatobiliar sea sugestivo de malignidad. Este tipo de contraste será fundamentalmente útil en HCC pequeños con realce arterial sin lavado y en HCC early isointensos en fase arterial. No hay que olvidar que los nódulos precursores y las áreas nodulares de fibrosis también se pueden manifestar isointensas en fase arterial e hipointensas en fase hepatobiliar.
- Otro punto fuerte de los contrastes hepatoespecíficos es que, dado la hipointensidad de las lesiones malignas, nos permite diferenciarlas de las pseudolesiones hipervasculares como alteraciones focales de la perfusión por shunts típicas de la cirrosis, en las que la expresión de OATP está conservada y, por lo tanto, serán isointensas al parénquima.
- El principal defecto de los contrastes hepatoespecíficos es su baja especificidad si no se analiza en conjunto con otras secuencias, ya que hay lesiones benignas que no están compuestas por hepatocitos funcionantes como hemangiomas o fibrosis que son hipointensas en fase hepatobiliar, así como otras lesiones malignas como colangiocarcinoma o metástasis.
- En hígados cirróticos con disfunción hepática severa, colestasis o sobrecarga de hierro los hepatocitos no realizan una captación adecuada de estos contrastes, por lo que no se logra un realce óptimo hepático, reduciendo la eficacia de la fase hepatobiliar.
- Debido a la fase transicional, a la hora de diagnosticar como HCC un nódulo que realza en fase arterial y es hipointenso en fase hepatobiliar, pero no lava en fase portal. Esta lesión puede corresponder con otras lesiones como colangiocarcinomas o hemangiomas.
- El realce del parénquima puede oscurecer la cápsula

HALLAZGOS AUXILIARES

A la hora de analizar un estudio de RM y, en menor medida, de TC, para la filiación de una lesión focal, se ha descrito una serie de hallazgos auxiliares que nos permiten, ante una sospecha de HCC tras analizar el estudio dinámico, estar más seguros de su diagnóstico. Estos hallazgos no permiten establecer el diagnóstico de HCC por sí mismos, si bien aumentan la sensibilidad.

También hay hallazgos que, en caso de estar presentes, aumentan las probabilidades de malignidad de la lesión, si bien no son específicos de HCC.

En la tabla 5 se clasifican estos hallazgos.

FAVORECEN HCC	FAVORECEN MALIGNIDAD
Grasa <u>intralesional</u>	Leve/moderada hiperintensidad en T2
Realce en corona	Restricción a la difusión
Nódulo en nódulo	Respeto de Fe intralesional
Arquitectura en mosaico	

Tabla 5. Hallazgos auxiliares (principalmente en RM) que aumentan las probabilidades de HCC en específico o de malignidad.

- Hallazgos que favorecen HCC:

- Grasa intralesional: en los estudios de RM se observa como una caída de señal dentro del nódulo en la fase opuesta con respecto a la fase. En la TC es difícil de valorar. Se suele correlacionar histológicamente con early HCC, aunque también se puede encontrar en nódulos displásicos. No es un hallazgo típico de HCC avanzados. Es un hallazgo muy raro en lesiones malignas hepáticas que no son HCC.

- Realce en corona: área de realce en anillo alrededor de la lesión focal en la fase arterial y portal precoz, que posteriormente se hace isointensa al parénquima. Es típico de HCC avanzados. Se puede observar tanto en el TC como en la RM.

- Nódulo en nódulo: consiste en la aparición de un nódulo con características típicas de HCC dentro de un nódulo o masa con características típicas de benignidad, mejor diferenciado.

- Arquitectura en mosaico: típica de los HCC de gran tamaño. Corresponde a la presencia en una masa de nódulos o áreas con diferentes realces, intensidades, morfología...

- Hallazgos que favorecen malignidad:

- Leve/moderada hiperintensidad en T2: intensidad de señal mayor que el parénquima, menor que ductos biliares. Este hallazgo se puede observar en HCC, colangiocarcinoma y metástasis.

- Restricción a la difusión: favorecen HCC vs nódulos displásicos en casos de duda.

- Respeto de Fe intralesional: en un hígado con sobrecarga férrica, un nódulo hiperintenso en secuencias T2 respecto al parénquima hepático es sugestivo de premalignidad o malignidad (nódulo displásico, HCC, colangiocarcinoma).

APARIENCIAS ATÍPICAS HCC

Anteriormente se ha explicado las características de los hepatocarcinomas en las pruebas dinámicas. El comportamiento más frecuente es el realce intenso en fase arterial, con posterior lavado en las fases portal o tardía. En el caso de que el contraste administrado sea hepatoespecífico, lo más típico es que la lesión sea hipointensa con respecto al parénquima. En la figura X, observamos que este patrón se observa hasta en el 70% de los HCC. Esto significa que un 30% de los HCC no siguen el patrón típico.

Aunque la figura X esté basada en un estudio realizado con contraste hepatoespecífico, la mayoría de estos patrones se pueden apreciar también con los contrastes hepatocelulares.

Otro dato curioso según el estudio es que, aproximadamente el 20% de los HCC no realzan en fase arterial. Según el estudio de referencia, podemos distinguir 6 tipos de HCC según su patrón de realce:

- Tipo I: realce en fase arterial, con lavado en fases portal/tardía e hipointensidad en fase hepatobiliar. Es el patrón típico, representando casi el 70% del total.
- Tipo II: realce en fase arterial, con lavado en fases portal/tardía e iso/hiperintensidad en fase hepatobiliar. 2% de los casos. Suelen ser de mejor pronóstico. Con contraste extracelular no existiría problema diagnóstico. Con contraste hepatocelular, prevalece el realce arterial y posterior lavado.
- Tipo III: realce en fase arterial sin posterior lavado, con hipointensidad en fase hepatobiliar. Menos del 2% de los casos. En este caso, la hipointensidad de la fase hepatobiliar nos ayuda a sospechar malignidad, sin olvidar otras lesiones que pueden realzar en fase arterial sin lavado y son hipointensas en fase hepatobiliar, como los adenomas.
- Tipo IV: realce en fase arterial, sin posterior lavado y con iso/hiperintensidad en fase hepatobiliar. Corresponde al 7% de los casos. Muy difícil de sospechar hepatocarcinoma.
- Tipo V: ausencia de realce en fase arterial, con lavado o no en fases portal/tardía e hipointensidad en fase hepatobiliar. Corresponde aproximadamente al 19% de los casos.
- Tipo VI: ausencia de realce en fase arterial, con lavado o no en fases portal/tardía, con iso/hiperintensidad en fase hepatobiliar. Menos del 1%.

Como se desprende de este estudio, es importante tener un índice de sospecha de HCC aunque no se observe el patrón típico de una lesión, y ser conservadores a la hora de descartar el mismo.

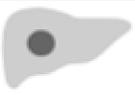
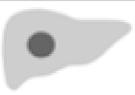
Imaging Phenotype	Arterial Phase	Portal Venous Phase or Delayed Phase	Hepatobiliary Phase	Proportion
Type I				69.7% (212/304)
Type II				2.0% (6/304)
Type III				1.6% (5/304)
Type IV				7.2% (22/304)
Type V				18.8% (57/304)
Type VI				0.7% (2/304)

Figura 12 : Distintos tipos de apariencia de los HCC en estudios con contraste hepatoespecífico. **Referencia:** CT and MR Imaging Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma: Part I. Development, Growth, and Spread: Key Pathologic and Imaging Aspects. Jin-Young Choi, MD, Jeong-Min Lee, MD, Claude B. Sirlin, MD. Radiology. 2014.

Hepatocarcinoma Fibrolamelar

- Es un tipo de HCC en el que las células tumorales están separadas por capas fibrosas laminadas.
- Es un tumor típico de pacientes jóvenes (20-40 años).
- No está asociado a los FR de riesgo del HCC clásico.
- Suele presentarse en las pruebas de imagen como una masa lobulada de gran tamaño, heterogénea.
- Se caracteriza por la presencia de una cicatriz en la mayoría de los casos. Hasta el 60% asocia calcificaciones.
- El realce de la lesión suele ser en fase arterial y heterogéneo.
- En la RM sus características son las siguientes:
 - Iso/hipointensidad en T1.
 - Hiperintensidad en T2.
 - Cicatriz hipointensa en todas las secuencias.

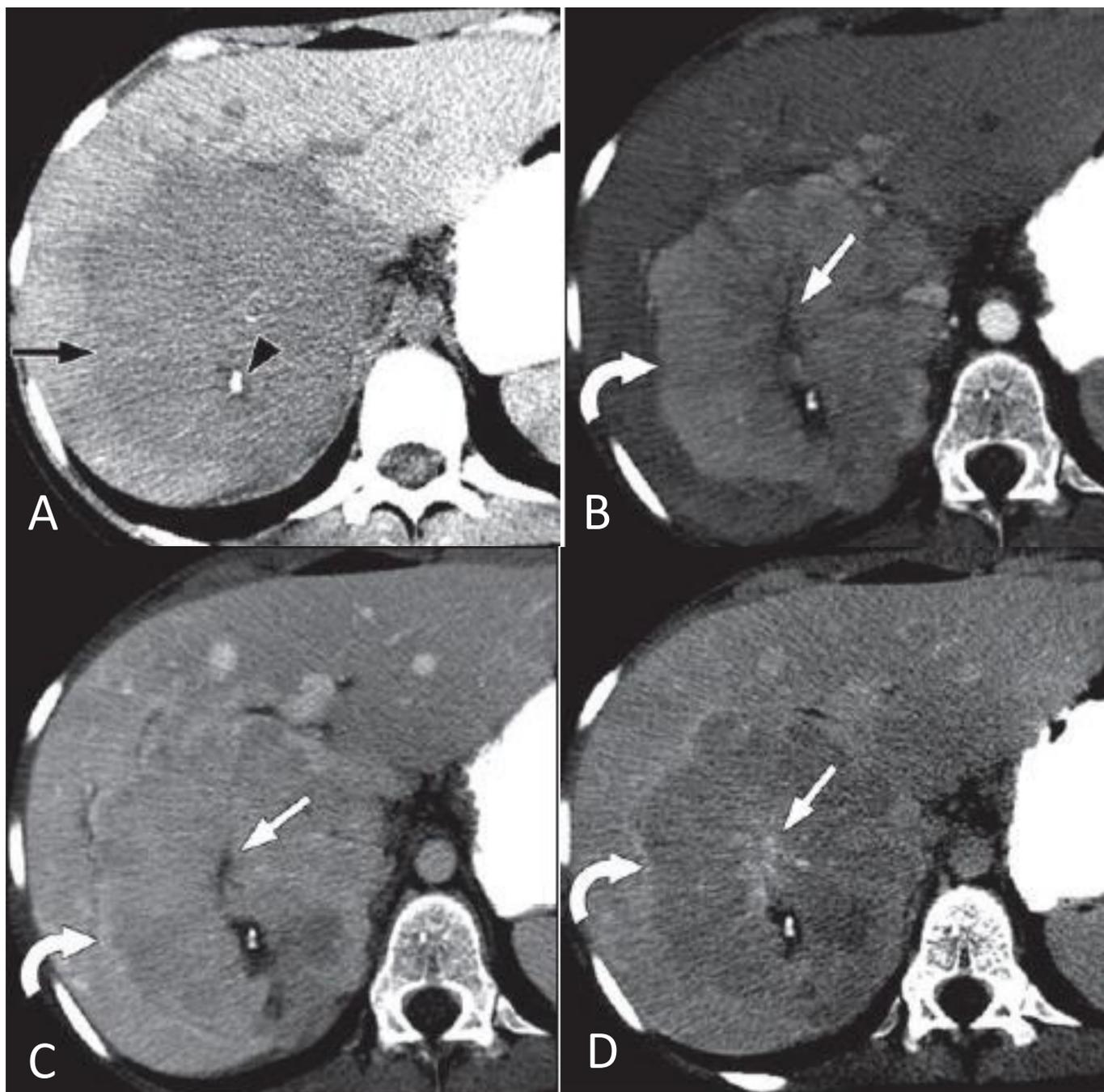


Fig. 13: Hepatocarcinoma fibrolamelar en TC. La imagen A muestra un TC sin contraste en el que se observa una masa hipodensa (flecha) con calcificación en su interior (cabeza de flecha). La imagen B muestra un TC con contraste en fase arterial que muestra una masa que realza (flecha curva) con una cicatriz sin realce. La imagen C en fase portal muestra una masa isodensa y una cicatriz que no realza. La imagen D corresponde a la fase tardía, y muestra una masa hipodensa y la cicatriz con realce tardío. **Referencia:** Ganeshan D, Szklaruk J, Kundra V, Kaseb A, Rashid A, Elsayes KM. Imaging features of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2014 Mar;202(3):544-52. doi: 10.2214/AJR.13.11117. Erratum in: *AJR Am J Roentgenol.* 2014 Apr;202(4):933. Elsayes, Khaled [corrected to Elsayes, Khaled M]. PMID: 24555590.

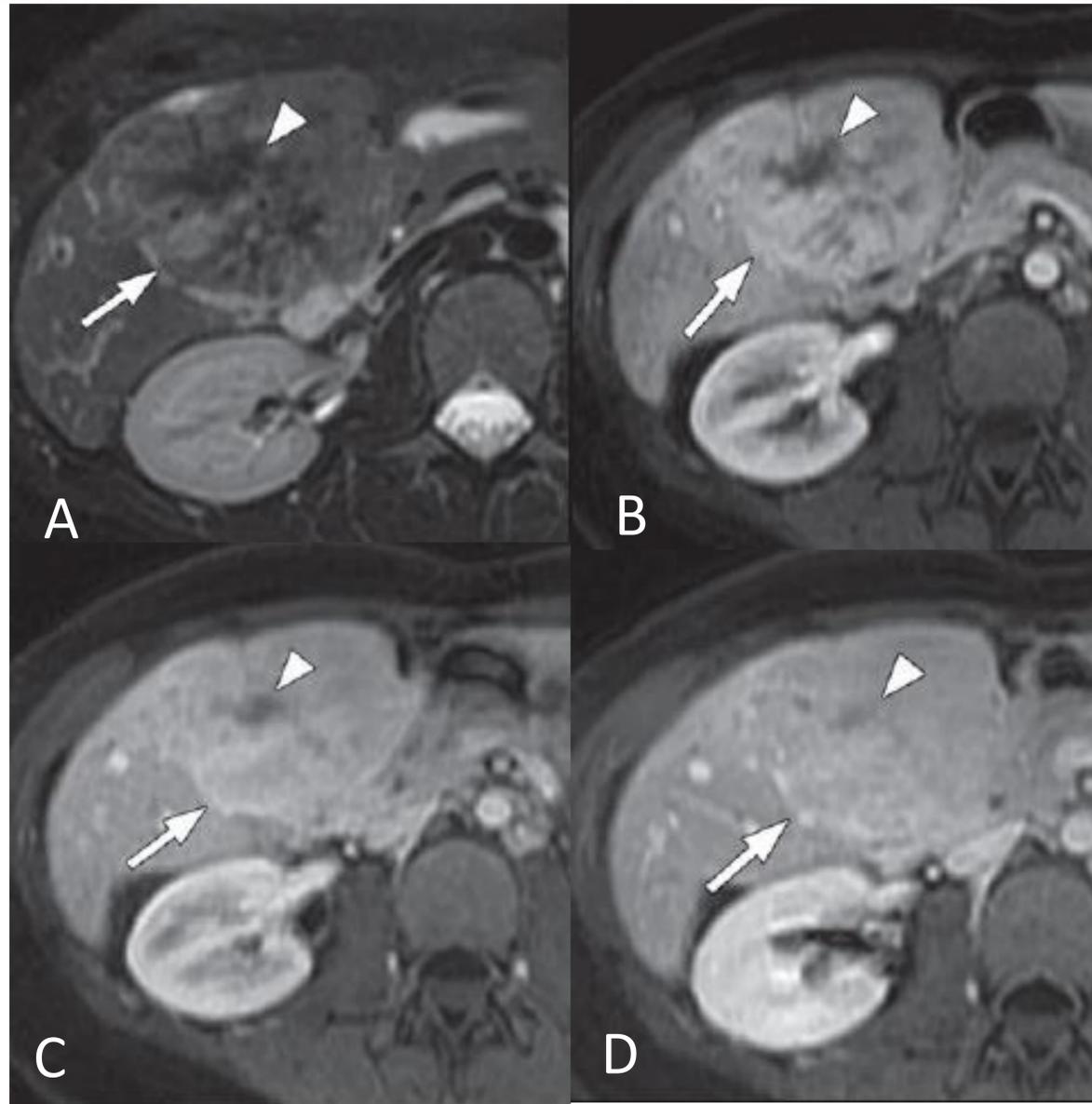


Fig. 14: Hepatocarcinoma fibrolamelar en RM. La imagen A corresponde a un corte axial en T2 que muestra una masa heterogénea ligeramente hiperintensa (flecha) que contiene una cicatriz central hipointensa en T1 (cabeza de flecha). La imagen B corresponde a la fase arterial, que muestra un realce heterogéneo dentro de la masa (flecha). No se observa realce en la cicatriz central (cabeza de flecha). La imagen C es en fase portal, y muestra que el tumor (flecha) es ligeramente hiperintenso. Se observa un realce parcial en la cicatriz central (cabeza de flecha). La imagen D es en fase tardía y muestra que el tumor es isointenso, y la cicatriz central muestra realce.

Referencia: Ganeshan D, Szklaruk J, Kundra V, Kaseb A, Rashid A, Elsayes KM. Imaging features of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. AJR Am J Roentgenol. 2014 Mar;202(3):544-52. doi: 10.2214/AJR.13.11117. Erratum in: AJR Am J Roentgenol. 2014 Apr;202(4):933. Elsayes, Khaled [corrected to Elsayes, Khaled M]. PMID: 24555590.

Metástasis hipervasculares

Metástasis hipervasculares
Carcinoma células renales
Suprarrenal
Carcinoma medular de tiroides
Tumores neuroendocrinos
Coriocarcinoma
Melanoma

Tabla 6. Tumores que producen metástasis hipervasculares.

HIPOVASCULARES

- Metástasis

Constituyen las lesiones focales sólidas hipovasculares más frecuentes.

Las más frecuentes son las del carcinoma colorrectal (CCR).

- Las metástasis de cáncer de mama son de pequeño tamaño y múltiples. Producen retracción del parénquima.

- La gran mayoría de las metástasis son hipovasculares..Algunos tumores producen metástasis hipervasculares.

- Metástasis hemorrágicas: C. células renales, neuroendocrinos, pulmón, coriocarcinoma

- Metástasis calcificadas (CCR)

- Metástasis quísticas (CCR, cistadenocarcinoma de ovario, melanoma, sarcomas, GIST, tumores neuroendocrinos pancreáticos...).

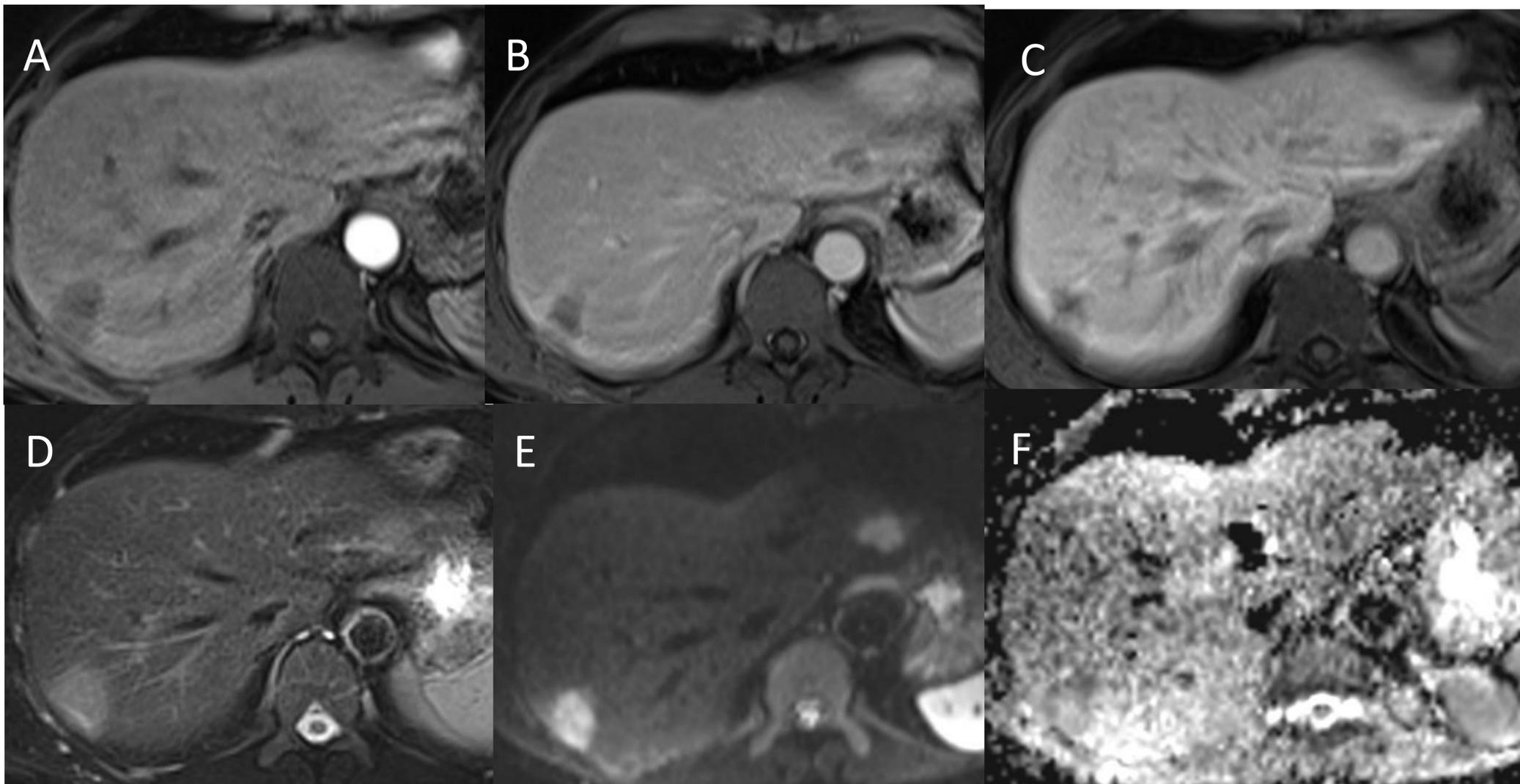


Fig. 15: Estudio dinámico para estudio de lesiones focales en paciente con CCR. RM con contraste hepatoespecífico. Estudio dinámico con secuencias T1 en fase arterial (A), portal (B) y hepatobiliar (C). Secuencias T2 (D), difusión (E) y mapa de ADC (F). Se aprecian dos lesiones focales en SVII y SII que son levemente hiperintensas en T2 y restringen a la difusión. Son hipovasculares en estudio dinámico e hipointensas en fase hepatobiliar. Los hallazgos son sugestivos de metástasis.

COLANGIOCARCINOMA INTRAHEPÁTICO

- Es un tipo de adenocarcinoma originado en epitelio de los ductos biliares.
- Corresponde al segundo tumor hepático primario maligno más frecuente.
- Se suele producir en pacientes entre 50-70 años.
- FR: CEP, alteraciones congénitas del árbol biliar, enfermedades hepáticas crónicas, DM.
- Alcanzan un gran tamaño.
- Varios tipos: masa, infiltrante periductal, intraductal.
- PRUEBAS DINÁMICAS
 - Hipovascular con realce periférico irregular y rellenado centrípeto, tardío en fases de equilibrio.
 - 65% lesiones satélite.
 - Retracción capsular.
 - Cicatriz y calcificaciones.
 - Dilatación segmentaria de conductos intrahepáticos.
 - Engloba vasos sin la formación de trombo.
 - Ausencia de hemorragia/necrosis central.
- En la RM, suele ser una lesión hiperintensa en T2.

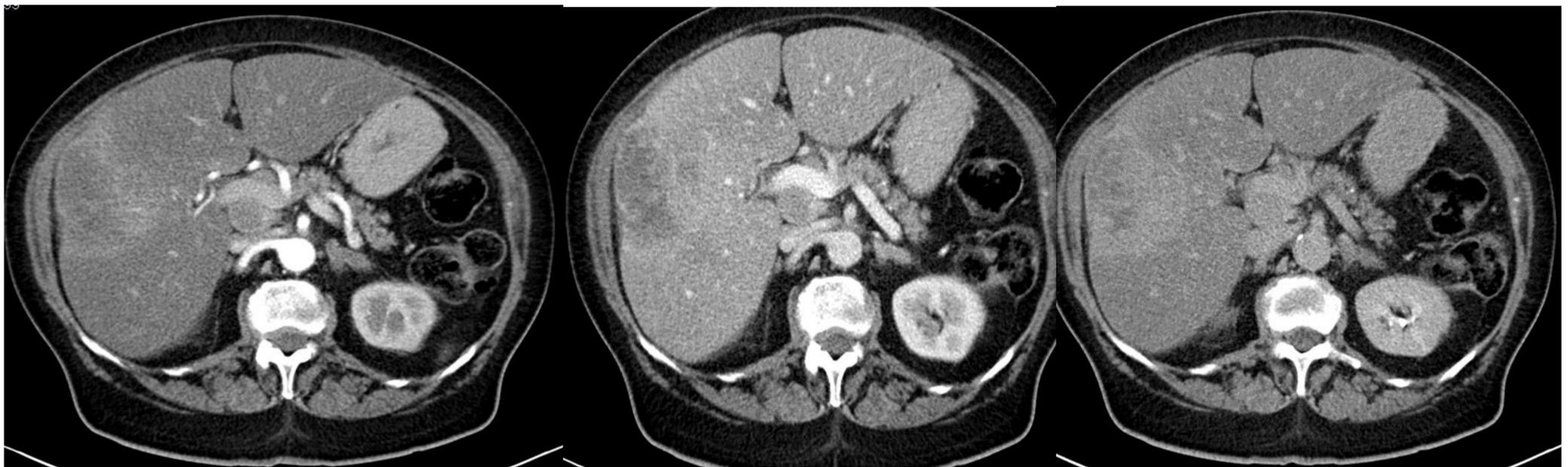


Fig. 16: Masa hepática de gran tamaño localizada en lóbulo hepático derecho, predominantemente en segmentos VI y VII, que se muestra heterogénea. En la superficie hepática, la lesión produce retracción del parénquima. En el estudio dinámico se observa un realce progresivo y de predominio periférico, que es máximo en la fase de equilibrio. Estos hallazgos son sugestivos de colangiocarcinoma intrahepático, que se confirmó mediante estudio histológico.

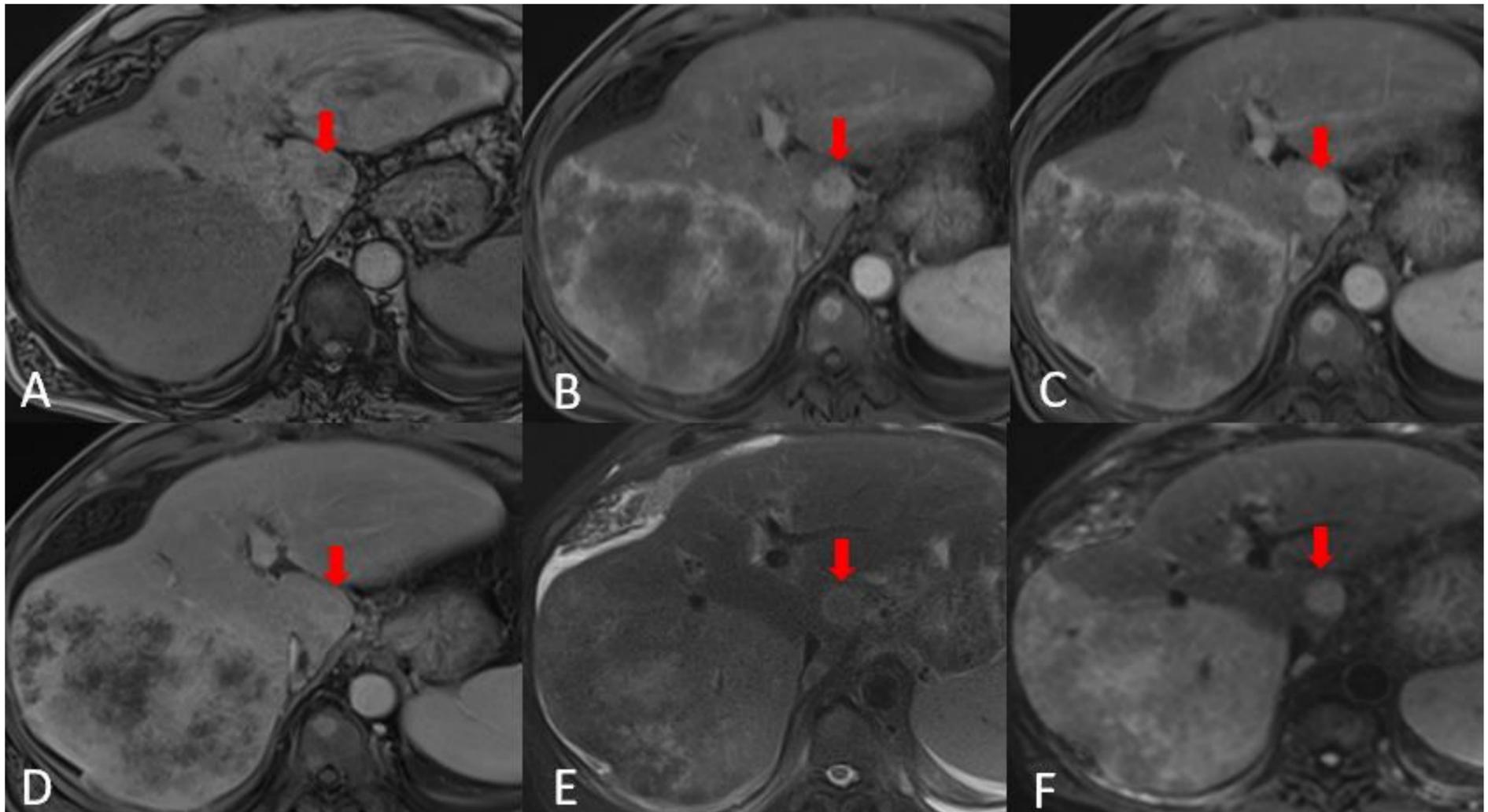


Fig. 17: Estudio dinámico para estudio de lesión focal hepática. RM con contraste extracelular. Secuencias T1 preadministración de contraste (A), en fase arterial (B), portal (C) y tardía (D), así como secuencias T2 (E) y difusión (F). Hígado de bordes lobulados, con hipertrofia del caudado por hepatopatía crónica. Se aprecia una gran masa en lóbulo hepático derecho, de bordes lobulados, marcadamente heterogénea y con retracción capsular. Presenta una señal heterogénea en T2 (sutilmente hiperintensa), con focos parcheados de restricción en difusión. En estudio dinámico se aprecia realce periférico arterial con hipointensidad central, que se rellena progresivamente en fases tardías, lo que sugiere un comportamiento fibrótico. Los hallazgos sugieren colangiocarcinoma intrahepático. Existen múltiples lesiones nodulares dispersas por el resto del parénquima, señalando la localizada en lóbulo caudado (flecha roja), con idéntico comportamiento que la lesión descrita, sugestiva de nódulo satélite.

REGLAS GENERALES EN RM.

Una vez vistas las lesiones focales hepáticas más frecuentes y descritas sus características principales en los estudios dinámicos y en las secuencias de RM, existen una serie de normas generales en los estudios de RM que, aunque no siempre se cumplen, es importante conocer porque nos ayudan a enfocar nuestro estudio.

-Las lesiones focales iso/hiperintensas en secuencias T1 son de origen hepatocelular.

- Quistes, hemangiomas y la mayoría de metástasis son hipointensas.
- El hígado tiene una intensidad de señal alta.
- Las 5 lesiones focales hepatocelulares más frecuentes son la esteatosis focal, el HCC, los nódulos regenerativos, la HNF y el adenoma, y todas suelen ser al menos levemente hiperintensas respecto al parénquima.
- Hay algunas excepciones a esta regla, como por ejemplo, si examinas una lesión únicamente en la fase opuesta y es un hígado esteatósico. Siempre será importante mirar la secuencia en fase conjuntamente.
- Las metástasis hemorrágicas o las metástasis de melanoma. La melatonina y la metahemoglobina son hiperintensas en secuencias T1.
- Tras tratamiento local de lesiones hepáticas (ablación, quimioembolización) que producen sangrado y necrosis coagulativa.
- Quistes hemorrágicos: poliquistosis AD, hamartomas de conductos biliares.

- T2:

- Las lesiones focales hiperintensas al bazo en T2 o muy hiperintensas en T2 son benignas (quistes, hemangiomas).
- Las lesiones focales isointensas al bazo en T2 son malignas.
- Las lesiones hipointensas en T2 respecto al hígado tienen un diagnóstico diferencial estrecho: nódulos sideróticos, metástasis con hemorragia, melanina, necrosis coagulativa o fibrosis intralesional en colangiocarcinomas.
- Como excepciones a esta regla, los HNF y los adenomas pueden tener componentes isointensos al bazo, y las metástasis de adenocarcinoma mucinoso pueden ser hiperintensas respecto al bazo.

- Las lesiones focales que pierden intensidad de señal en fase opuesta contienen lípidos y la mayoría de veces son de origen hepatocelular.

- Todos los nódulos del espectro HCC pueden contener lípidos en su interior. No obstante, su presencia favorece la presencia de HCC bien diferenciado y de mejor pronóstico.
- Los adenomas HNF-1 alfa son aquellos que contienen lípidos y se encuentran en hígados no esteatósicos. Algunas HNF pueden contener lípidos, aunque normalmente tienen una cicatriz que nos ayuda a diferenciarlas.
- Esteatosis nodular (quimioterapia). Hiperintensa al resto del parénquima en la secuencia T1 en fase y caída de señal en secuencias fuera de fase. En el resto de secuencias tiene un comportamiento similar al parénquima hepático.
- Esta regla también tiene excepciones, como las metástasis hepáticas del carcinoma renal de células claras, de liposarcoma o de neoplasias de células germinales.
- El angiomiolipoma hepático es una lesión compuesta por grasa, músculo liso y vasos sanguíneos. Si su contenido de grasa es mayor del 75% serán AML lipomatosos, que se verán bien en las secuencias de supresión grasa. Los no lipomatosos se verán con las secuencias fuera de fase (similar a la esteatosis focal o algunos HCC, por lo que es un diagnóstico difícil).
- Quimioembolización con lipiodol.

- Hierro.

- Las lesiones focales hepáticas con pérdida de señal en las secuencias en fase con respecto a las secuencias en fase opuesta son nódulos sideróticos.
- Un nódulo siderótico con un área de respeto en su interior es muy sospechosa de HCC.
- En un hígado con sobrecarga férrica cirrótico una lesión sin hierro es sospechosa de HCC.

CONCLUSIONES

- La mayoría de lesiones focales hepáticas incidentales son hipodensas en los estudios de TC, no siendo necesario realizar un estudio dirigido de las mismas.
- En aquellas lesiones con dudas sobre su naturaleza es fundamental realizar un estudio de TC o RM en fases arterial tardía, portal y tardía.
- La RM no ha demostrado superioridad sobre la TC
- Ante una lesión hipervascular, la lesión más frecuente y la primera a descartar es un hemangioma hepático.
- La RM con contraste hepatobiliar puede aumentar la sensibilidad en hepatocarcinomas pequeños y hepatocarcinomas early.

BIBLIOGRAFÍA

Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology*. 2014 Sep;272(3):635-54. doi: 10.1148/radiol.14132361. PMID: 25153274; PMCID: PMC4263631.

Diagnostic Challenges and Pitfalls in MR Imaging with Hepato-cyte-specific Contrast Agents. Mark D. Goodwin, BMBCh • Julie E. Dobson, MBBS • Claude B. Sirlin, MD • Beng Ghee Lim, MBBS • Damien L. Stella, MBBS. *Radiographics* 2011.

Anderson SW, Kruskal JB, Kane RA. Benign hepatic tumors and iatrogenic pseudotumors. *Radiographics*. 2009 Jan-Feb;29(1):211-29. doi: 10.1148/rg.291085099. PMID: 19168846.

Ganeshan D, Szklaruk J, Kundra V, Kaseb A, Rashid A, Elsayes KM. Imaging features of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Mar;202(3):544-52. doi: 10.2214/AJR.13.11117. Erratum in: *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Apr;202(4):933. Elsayes, Khaled [corrected to Elsayes, Khaled M]. PMID: 24555590.