

Adenomas hepáticos. Subtipos histológicos y diferencias con la hiperplasia nodular focal según las características en la RM con contraste hepatoespecífico.

Laura Hernández Hernández¹, Carmen Rodríguez Fuentes¹,
Imanol Esteras Etxebarria¹, Ernesto García Santana¹,
Ernesto Santana Suárez¹, Daniel Perdomo Saavedra¹,
Gonzalo Lázaro Leira¹, Jessica Rodríguez Loeches¹, Celia
Martínez Barreto¹.

¹Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-
Infantil, Las Palmas de Gran Canaria.

Objetivos:

- El conocimiento de las alteraciones moleculares asociadas al adenoma hepatocelular (AHC) ha mejorado la caracterización de los distintos subtipos, que están relacionados con factores de riesgo, características histológicas, presentación clínica y apariencia en imágenes.
- Por otro lado, diferenciar el AHC de la hiperplasia nodular focal (HNF) continúa siendo un reto diagnóstico. La importancia de diferenciar bien estas lesiones radica en que la HNF suele ser un hallazgo incidental y estable, mientras que el AHC tiene riesgo de complicaciones.
- Por ello, el objetivo de este póster es ayudar a determinar los subtipos histológicos de AHC y diferenciarlos de la HNF mediante algoritmos diagnósticos propuestos en la literatura basados en las características que estas lesiones presentan en la Resonancia Magnética (RM) con contraste hepatoespecífico.

Material y Métodos

- Revisión de la bibliografía publicada y selección de dos artículos clave (Figura 1. y Figura 4.) que proponen algoritmos diagnósticos para establecer los subtipos histológicos de AHC y diferenciarlos de la HNF.
- Dichos estudios incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de AHC e HNF que se habían realizado RM con contraste hepatoespecífico.
- Ejecutaron un análisis estadístico de los resultados obtenidos y establecieron los algoritmos diagnósticos.

Material y Métodos

PRIMER ARTÍCULO CLAVE UTILIZADO (Figura 1.):

- Estudio retrospectivo unicéntrico.
- Se incluyeron 56 pacientes con diagnóstico histológico de AHC que se habían realizado una RM con gadoxetato disódico y se buscaron en la historia clínica los antecedentes de necrosis, hemorragia, consumo de esteroides, de anticonceptivos orales...
- Se evaluaron las características de los distintos subtipos de AHC en la RM con contraste hepatoespecífico según la clasificación genotípica de 2017 (Figura 2.) y se propuso un algoritmo diagnóstico para determinar el subtipo de AHC utilizando estas características.



Figura 1. Tse JR, Felker E, Cao JJ, Naini BV, Liang T, Lu D, et al. Hepatocellular Adenoma Subtypes Based on 2017 Classification System: Exploratory Study of Gadoxetate Disodium–Enhanced MRI Features With Proposal of a Diagnostic Algorithm. *American Journal of Roentgenology*. 2023 Apr 1;220(4):539–50. Primer artículo clave utilizado para la realización de este póster.

Material y Métodos

- Un patólogo hepatobiliar (que desconocía los hallazgos de la RM) reclasificó los subtipos de AHC a partir de la clasificación molecular de 2017 (Figura 3.).
- Dos radiólogos revisaron de forma independiente las imágenes de RM, sabiendo que todas las lesiones representaban adenomas, pero sin conocer el subtipo histológico.

Material y Métodos

Clasificación molecular de los AHC de 2017

- 1.AHC HNF1A (Factor Nuclear de Hepatocitos-1 α) inactivado.
- 2.AHC inflamatorio.
- 3.AHC con mutación de CTNNB1 en el exón 3.
- 4.AHC con mutación de CTNNB1 en el exón 7 y 8.
- 5.AHC sonic hedgehog.
- 6.AHC no clasificado.

Figura 2. Última clasificación molecular de los AHC de 2017.

Reclasificación molecular propuesta:

- 1.AHC con factor nuclear de hepatocitos-1 α mutado (HHCA).
- 2.AHC inflamatorio (IHCA).
- 3.AHC con mutación de β -catenina exón 3 (β -HCA).
- 4.AHC mixto inflamatorio y β -HCA (β -IHCA).
- 5.AHC sonic hedgehog (shHCA).
- 6.AHC no clasificado (UHCA).

Figura 3. Reclasificación molecular de los AHC propuesta por el estudio (Figura 1.) según el patrón de tinción inmunohistoquímico y los algoritmos establecidos.

Material y Métodos

- Se analizaron tanto características cualitativas como cuantitativas. No obstante, para el algoritmo diagnóstico propuesto, solo se tuvieron en cuenta las cualitativas:
 - Esteatosis intralesional.
 - “Signo de atolón” (anillo hiperintenso).
 - Hemorragia.
 - Componente líquido.
 - Aspecto en T2: hipo, iso, levemente hiperintensos o moderadamente hiperintensos.
 - Aspecto en T1 sin y con contraste en fases arterial, portal y hepatobiliar: hipo, iso o hiperintensos.
- Las características cualitativas que subjetivamente distinguían los diferentes subtipos de AHC se compararon entre el subtipo de AHC potencialmente asociado y todos los demás subtipos combinados (prueba exacta de Fisher).

Material y Métodos

SEGUNDO ARTÍCULO CLAVE UTILIZADO (Figura 4.):

- Estudio retrospectivo, transversal y unicéntrico.
- Se incluyeron 85 pacientes (140 lesiones) con RM con gadoxetato disódico por sospecha de HNF o AHC, que contaban con al menos un patrón de referencia diagnóstica (histopatología o seguimiento por imagen).
- Las imágenes fueron revisadas por dos radiólogos que desconocían la clínica y la histología.
- Se evaluaron las características cualitativas y cuantitativas de las imágenes de RM en fase hepatobiliar contrastada con gadoxetato disódico para diferenciar entre HNF y AHC y se desarrolló un algoritmo diagnóstico basado en las características cualitativas (Figura 6.):
 - Características morfológicas: cicatriz central, cápsula, hemoderivados, contenido graso, signo del atolón y lobulaciones.
 - Señal predominante en T1, T2, DWI y ADC.
 - Realce de la lesión en relación con el del parénquima hepático en el estudio dinámico.
 - Patrón de realce en la fase hepatobiliar (homogéneo, heterogéneo, borde hiperintenso, núcleo hipointenso o núcleo hiperintenso).


Material y Métodos

- El valor p para las características cualitativas se calculó utilizando la prueba de ji-cuadrado.
- El rendimiento diagnóstico de las características cualitativas se determinó mediante un árbol de clasificación/regresión.

Abdominal Radiology (2023) 48:874–885
<https://doi.org/10.1007/s00261-022-03766-0>

HEPATOBIILIARY

Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma using qualitative and quantitative imaging features and classification and regression tree analysis

Talal M. Alamri^{1,2} · Milena Cerny^{1,3} · Mohammad Al Shaikh^{1,4} · Jean-Sébastien Billiard¹ · Damien Olivié¹ · Miguel Chagnon⁵ · An Tang^{1,3} 

Received: 21 September 2022 / Revised: 25 November 2022 / Accepted: 26 November 2022 / Published online: 17 December 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2022

Figura 4. Alamri TM, Cerny M, Mohammad Al Shaikh, Billiard JS, Olivié D, Chagnon M, et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma using qualitative and quantitative imaging features and classification and regression tree analysis. *Abdominal Radiology*. 2022 Dec 17.

Segundo artículo publicado utilizado para la realización de este póster.

Resultados

- Los hallazgos más fuertemente asociados con los distintos subtipos de adenoma fueron:

1. HHCA → Esteatosis intralesional difusa homogénea.

2. IHCA → “Signo del atolón” y la hiperintensidad moderada en T2.

Los
más
frecuentes

3. y 4. β -HCA y β -IHCA (Figura 12.) → Sexo masculino, tamaño mayor, hemorragia, componente líquido e iso-hiperintensidad en fase hepatobiliar.

5. y 6. shHCA y UHCA → No mostraron características distintivas en la RM. No obstante, todos mostraron hipointensidad de la fase hepatobiliar.

- En base a estos resultados, propusieron el siguiente algoritmo diagnóstico para diferenciar cada subtipo histológico de AHC (Figura 5.)

Resultados

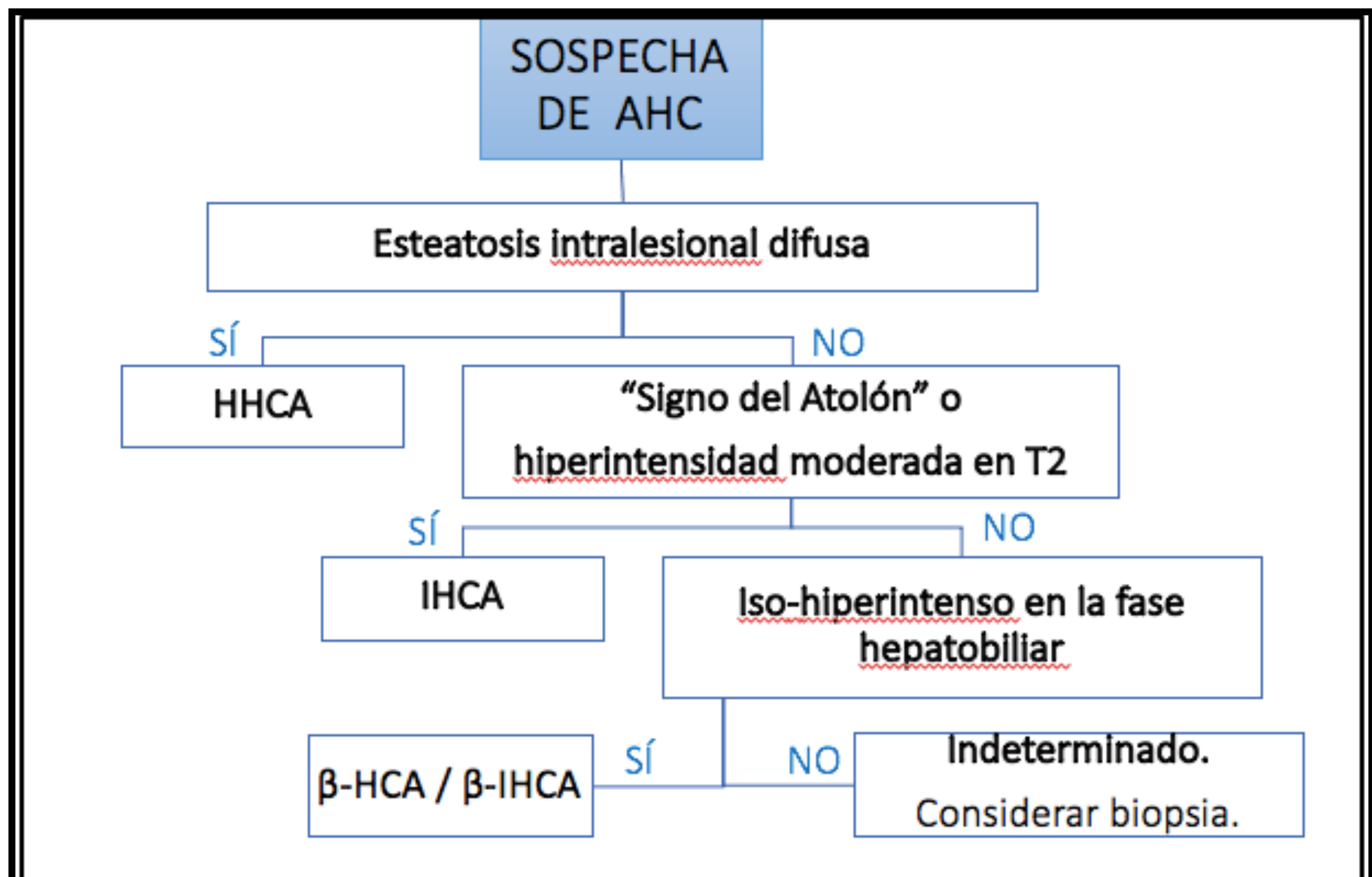


Figura 5. Algoritmo diagnóstico propuesto por *Tse JR, Felker E, Cao JJ, Naini BV, Liang T, Lu D, et al.* para diferenciar los subtipos de AHC.

HHCA: AHC con factor nuclear de hepatocitos-1 α mutado, IHCA: AHC inflamatorio, β -HCA / β -IHCA: AHC mixto con mutación de β -catenina e inflamatorio.

Resultados

- Se demostraron diferencias significativas entre el AHC y la HNF en todas las características morfológicas con la excepción del signo del atolón.
 - HNF: cicatriz central (45,4%), contenido graso (4,1%) y lobulaciones (49,5%). Ninguna presentaba cápsula ni hemoderivados.
 - AHC: contenido graso (23,3%).
- Las características de realce de la HNF fueron significativamente diferentes a las del AHC durante todas las fases dinámicas excepto en la arterial.
 - HNF: hiperintensas en la fase portal (78,4%), hiperintensas en la fase transicional (70,1%) e hiperintensas en la fase hepática (68%). En la fase hepatobiliar: homogéneas (45,4%) y heterogéneas (32%).
 - HCA: más propensos al lavado parcial en la fase portal (11,6%), señal hipointensa en la fase de equilibrio (74,4%) y señal hipointensa en la fase hepatobiliar (92,9%).
- En base a estos resultados, propusieron el siguiente algoritmo diagnóstico para diferenciar al AHC de la HNF (Figura 6.).

Resultados

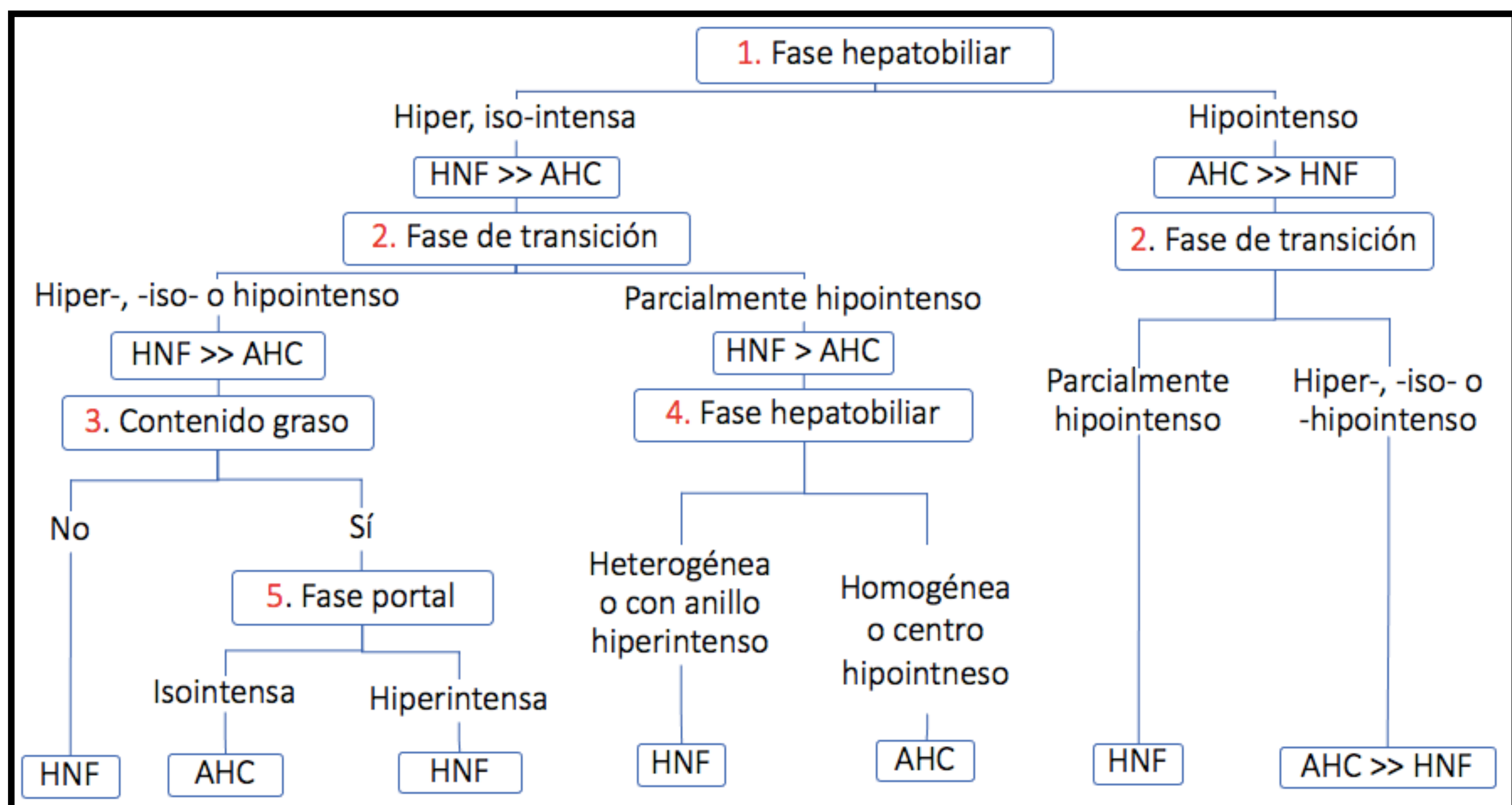


Figura 6. Algoritmo diagnóstico propuesto por Alamri TM, Cerny M, Mohammad Al Shaikh, Billiard JS, Olivié D, Chagnon M, et al. para diferenciar el AHC de la HNF basado en un modelo de árbol de clasificación/regresión.

Incluye 5 características de imagen organizadas jerárquicamente. El conjunto de datos se divide en los dos subgrupos más diferentes con la intención de llegar a un subgrupo homogéneo. El 1^{er} factor de partición fue la intensidad de señal en fase hepatobiliar (1.): hiperintensa o isointensa frente a hipointensa. El 2^o factor de partición fue la fase de transición (2.): hiperintensa, isointensa o hipointensa frente a parcialmente hipointensa. El 3^{er} factor de partición fue el contenido graso (3): no frente a sí. El 4^o factor de partición fue el patrón en fase hepatobiliar (4.): heterogéneo o con borde hiperintenso frente a homogéneo o con núcleo hipointenso. El 5^o factor de partición fue la aparición en fase portal (5.): hiperintensa o isointensa. Precisión del 94,4% (intervalo de confianza del 95%: 90,0-98,9%).

Discusión:

ADENOMA HEPATOCELULAR (AHC):

- Es infrecuente, aunque se asocia con los anticonceptivos orales y los anabolizantes esteroideos.
- Se compone de células parecidas a los hepatocitos normales, pero carecen de conductos biliares, lo que los distingue de la hiperplasia nodular focal (HNF).
- **El pronóstico es variable según el subtipo histológico.**
- Las características imagenológicas son variables: suelen ser hipervasculares y pueden parecer heterogéneos debido a la presencia de grasa, necrosis o hemorragia.
- Las **secuencias en fase y fase opuesta** son útiles para detectar la **grasa tumoral**.
- La **hiperintensidad en T1** antes de la administración de contraste hace sospechar **hemorragia** espontánea.
- En TC o RM dinámica con contraste, suelen mostrar un marcado realce en fase arterial, con rápida transición a iso- o hipoatenuación/intensidad con respecto al parénquima hepático en la fase venosa portal.

Discusión:

- Lo que el radiólogo debe conocer:

1. AHC HNF1A inactivado (Figura 7.).

- Las mutaciones inactivadoras del factor nuclear hepatocitario 1 alfa (HNF1A) se observan en el 40-50% de los AHC.
- Riesgo muy bajo de transformación maligna.
- Suele contener grasa.

- T1 en fase opuesta: caída de señal difusa y homogénea.
- T2: señal variable.
- T1 + C: hipervasculares, a menudo con lavado en la fase venosa portal o fase de equilibrio.
- Fase hepatobiliar: hipointensos.

Discusión:

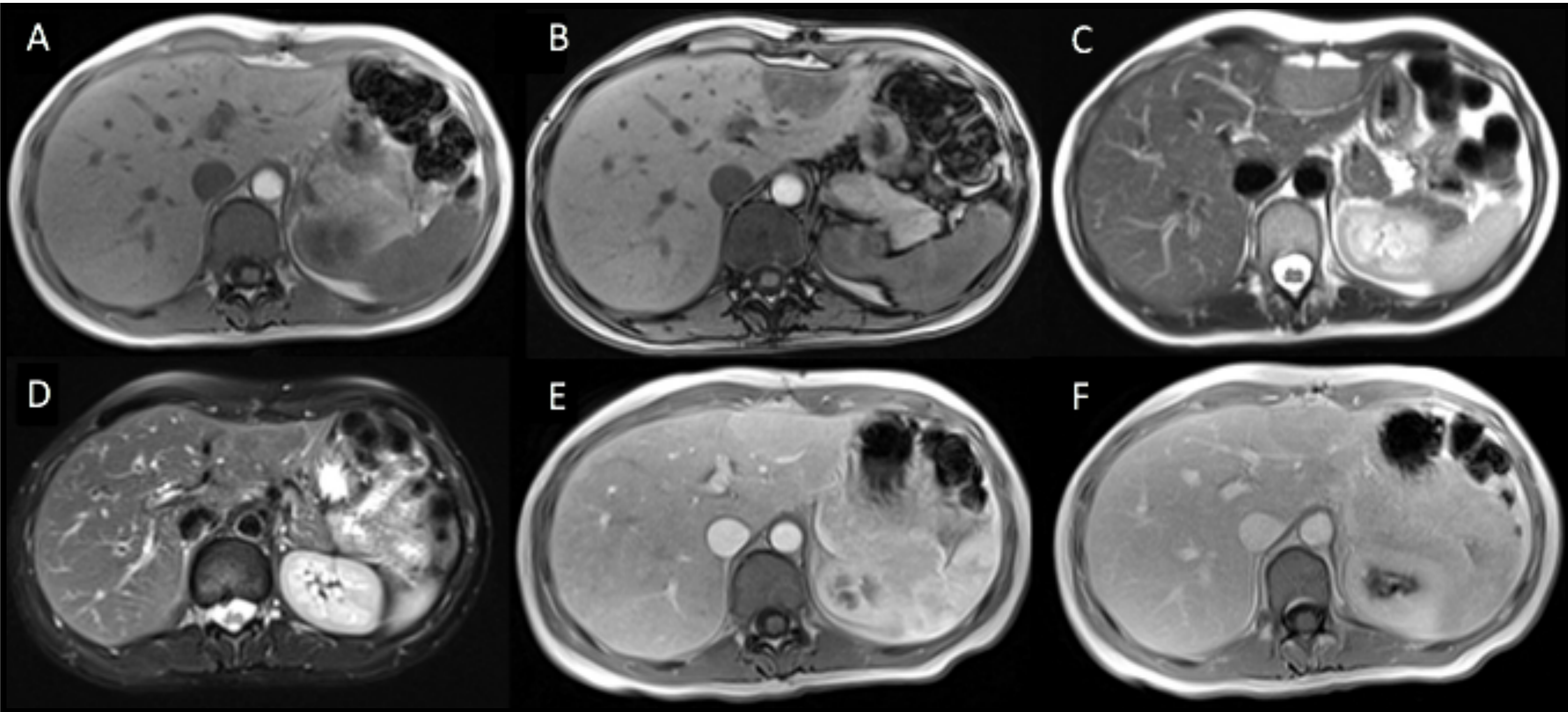


Figura 7. Saber M. Hepatic adenoma | Radiology Case | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia. [cited 2024 Mar 18]. Available from: <https://radiopaedia.org/cases/hepatic-adenoma-10>.

RM de hígado. A: T1 en fase, B: T1 fuera de fase, C: T2 sin saturación grasa. D: T2 con saturación grasa, E: T1 + C fase arterial, F: T1 + C fase venosa portal.

Lesión en el segmento 2, isointensa en T1 en fase, con caída de señal de manera difusa en T1 fuera de fase en relación con contenido graso, hiperintensa en T2 sin saturación grasa y que suprime en T2 con saturación grasa, con realce precoz en fase arterial y lavado en fase venosa portal, compatible con AHC HNF1A inactivado.

Discusión:

2. AHC inflamatorio (Figuras 8. y 10.).

- Representa el 35-45% de los casos.
- La obesidad y los antecedentes de uso de anticonceptivos orales son factores de riesgo.
- Pueden asociar mutaciones activadoras de b-catenina en el exón 3 y, por tanto, corren el riesgo de transformación maligna.
- La **grasa intralesional es infrecuente** y, cuando está presente, suele ser parcheada o heterogénea.

- T2: fuertemente hiperintenso, de manera difusa o en forma de anillo (“Signo del Atolón”).
- T1 + C: intenso realce arterial, con realce persistente en la fase de equilibrio.
- Fase hepatobiliar: la mayoría son hipointensos, pero alrededor del 30% pueden aparecer iso o hiperintensos.

Discusión :

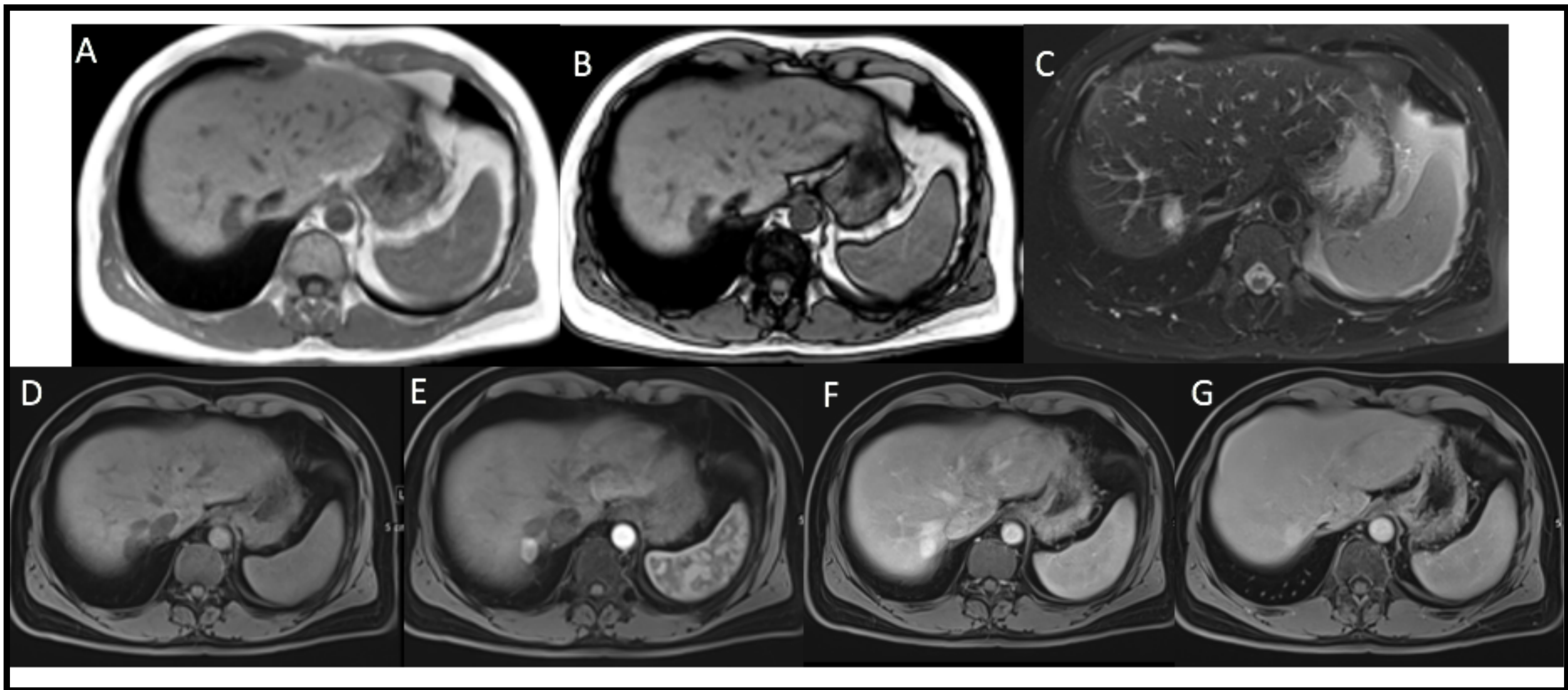


Figura 8. RM de hígado. A: T1 en fase, B: T1 fuera de fase, C: T2 con saturación grasa. D: T1 sin contraste. E: T1 + C fase arterial, F: T1 + C fase venosa portal, G: T1 + c fase de equilibrio.

Lesión subcapsular en el segmento hepático 7, sin grasa intralesional (sin caída de señal en T1 fuera de fase), homogéneamente hiperintensa en T2 y marcado hiperrealce precoz, homogéneo y mantenido en fases venosa y transicional. Hallazgos compatibles con AHC inflamatorio.

Discusión:

3. AHC con mutación de la catenina b1 (CTNNB1) en el exón 3 (que codifica la beta-catenina) (Figura 9.).

- Es más frecuente, se observa en el 10-15% de los AHC.
- Se asocia con un mayor riesgo de transformación maligna.

4. AHC con mutación de CTNNB1 en el exón 7 y 8.

- Corresponden al 5-10%.
- Esta mutación no confiere un mayor riesgo de malignidad.

- Estas variantes de AHC no tienen características típicas de imagen y pueden ser difíciles de diferenciar de un carcinoma hepatocelular o de una HNF.
- Pueden mostrar captación de contraste en la fase hepatobiliar con contraste hepatoespecífico.

Discusión:

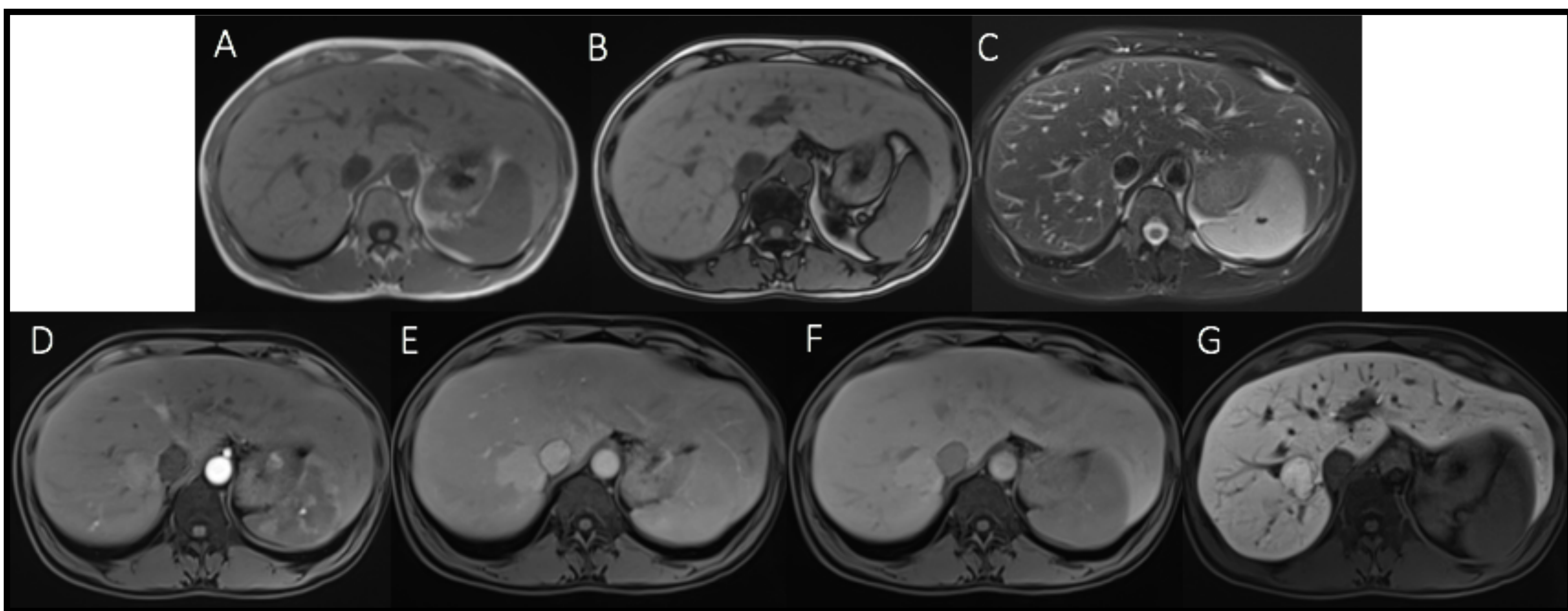


Figura 9. RM de hígado. A: T1 en fase, B: T1 fuera de fase, C: T2 con saturación grasa. D: T1 + C fase arterial, E: T1 + C fase venosa portal, F: T1 + c fase de equilibrio, G: fase hepatobiliar.

Lesión focal en el segmento hepático 8, que desplaza estructuras vasculares y es isointensa en T1 y en T2 al parénquima hepático, sin cicatriz central ni grasa. Presenta realce precoz en fase arterial homogéneo y leve con respecto al hígado, que se mantiene en las fases posteriores y retiene contraste en la fase hepatoespecífica. Hallazgos compatibles con adenoma hepático β -catenina mutado.

Discusión:

5. AHC sonic hedgehog.

- La activación de la vía sonic hedgehog se produce en aproximadamente el 5% de los AHC.
- Dado que son relativamente infrecuentes, las características de imagen aún no se ha descrito por completo.
- Tienen mayor riesgo de hemorragia espontánea.

6. AHC no clasificado.

- Alrededor del 7%.
- No tienen un aspecto clínico o imagenológico típico.

Discusión

HIPERPLASIA NODULAR FOCAL (HNF):

- Lesión benigna que puede confundir cuando se detecta incidentalmente.
- Ecografía: suele ser iso- o ligeramente hipoecoica e hipoecoica en pacientes con esteatosis.
- Típico el contorno lobular (infrecuente en las lesiones malignas).
- La cicatriz central (Figura 10.) está presente en alrededor del 67% de las lesiones más grandes y en cerca del 33% de las más pequeñas.
 - Suele ser hiperintensa en T2, con forma de coma o de rueda de carro (a diferencia del CHC fibrolamelar, donde la cicatriz central es predominantemente de baja intensidad en T2).
 - Realce tardío y captación Doppler debido a su componente vascular.

Discusión

- TC: suele ser isodensa o mínimamente hipodensa en el estudio sin contraste y en la fase de equilibrio puede intuirse sólo por la presencia de efecto de masa en los vasos adyacentes.
- RM: intensidad de señal similar a la del parénquima hepático, pero suele ser ligeramente diferente en las imágenes ponderadas en T1 o T2.
- Marcado realce homogéneo durante la fase arterial en TC y RM y se vuelve rápidamente isodensa/isointensa en fase venosa portal.
- Suelen tener un aspecto homogéneo (\neq CHC fibrolamelar).
- Los agentes de contraste hepatobiliares han aumentado el rendimiento diagnóstico de la RM para distinguirlos.
- En fase hepatobiliar, la HNF suele captar contraste (presencia de conductos biliares normales y expresión de receptores OATP)(Figura 10.), mientras que, los AHC NHF1A inactivado y la mayoría de los otros subtipos, no.
- Varias características de imagen no son patognomónicas y pueden encontrarse en ambas lesiones.

Discusión

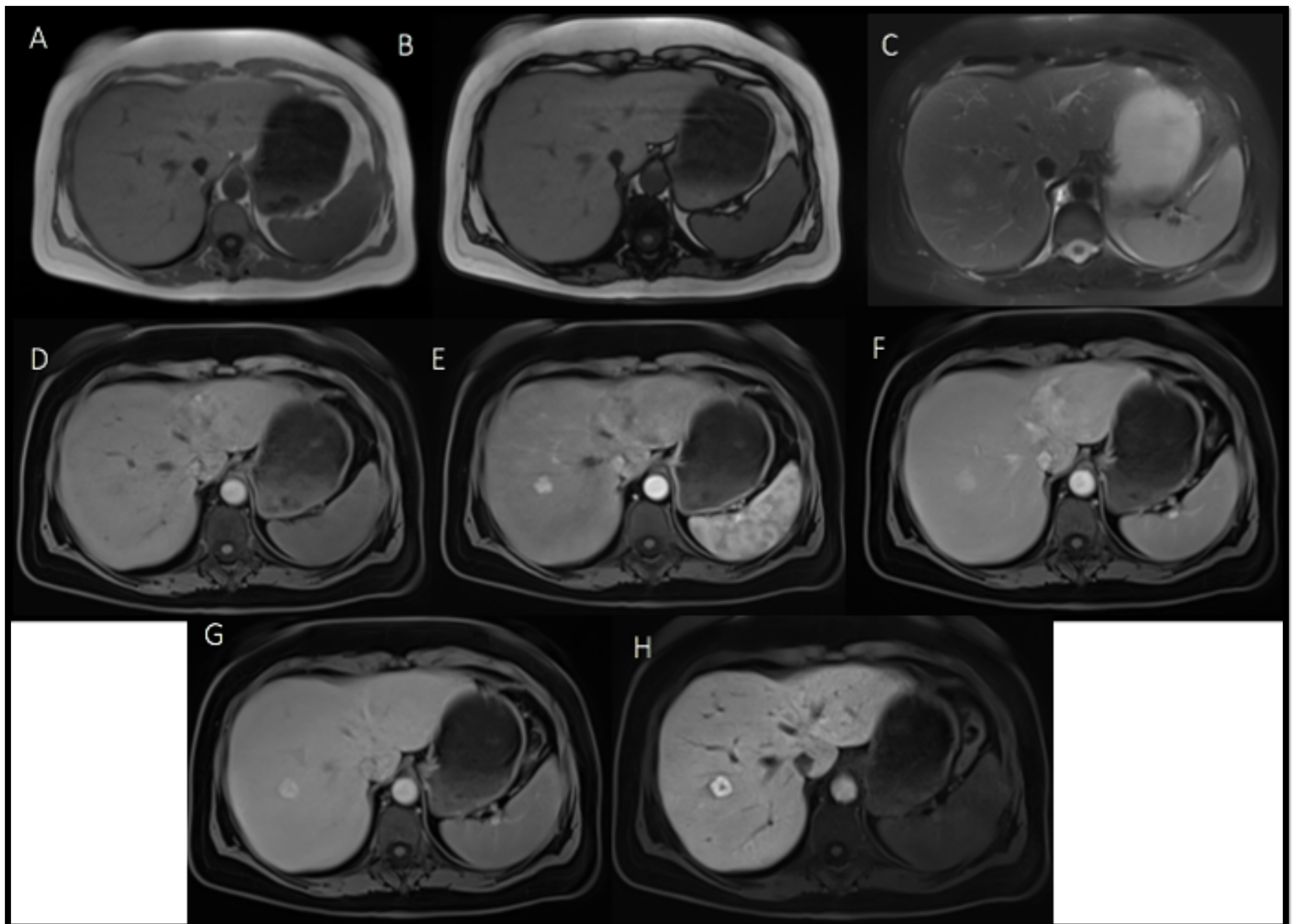


Figura 10. RM de hígado. A: T1 en fase, B: T1 fuera de fase, C: T2 con saturación de grasa. D: T1 sin contraste, E: T1 + C fase arterial, F: T1 + C fase venosa portal, G: T1 + c fase de equilibrio, H: fase hepatobiliar.

Lesión en el segmento 7, isointensa en secuencias T1 sin contraste, sin grasa intralesional, levemente hiperintensa en T2, con área central sugestiva de cicatriz. Tras la administración de contraste presenta hipercaptación intensa, homogénea y prolongada a lo largo de las distintas fases, así como captación difusa tras la administración del contraste hepatoespecífico, exceptuando la cicatriz central.

Siguiendo el algoritmo diagnóstico, los hallazgos son compatibles con hiperplasia nodular focal: hiperintensa en fase hepatobiliar → hiperintensa en fase de transición → sin grasa intralesional → Hiperplasia nodular focal.

Discusión

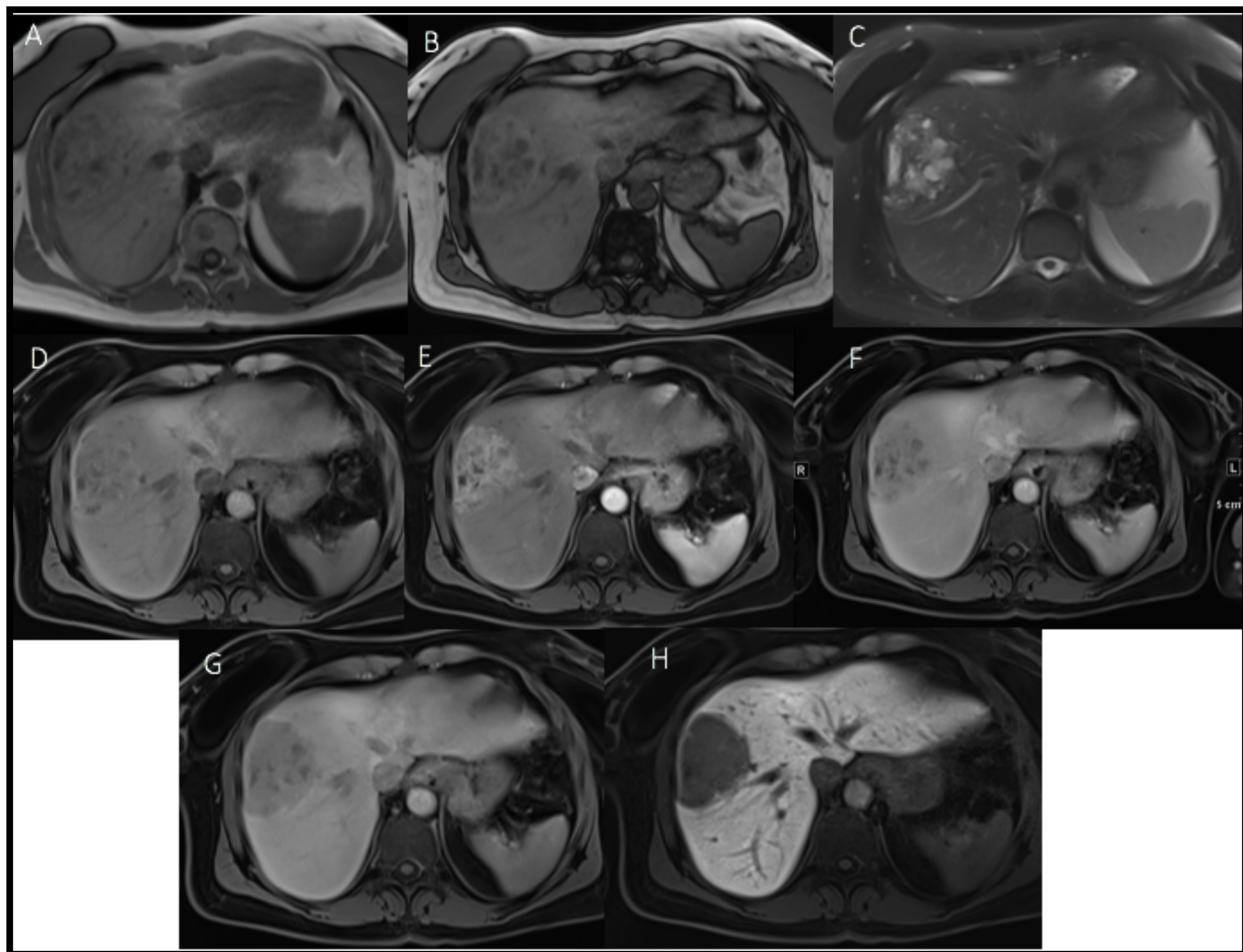


Figura 11. RM de hígado. A: T1 en fase, B: T1 fuera de fase, C: T2 con saturación grasa. D: T1 sin contraste, E: T1 + C fase arterial, F: T1 + C fase venosa portal, G: T1 + c fase de equilibrio, H: fase hepatobiliar.

Lesión en el segmento 8, de contornos bien delimitados, heterogénea, con áreas hiperintensas en T1 probablemente secundarias a grasa y/o hemorragia reciente y áreas hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 en relación con probables zonas de necrosis y hemorragia antigua. En el estudio con contraste, presenta realce heterogéneo en fase arterial, con pseudocápsula hiperintensa en fase de equilibrio y ausencia de captación en la fase hepatoespecífica.

Siguiendo el algoritmo diagnóstico, los hallazgos son compatibles con adenoma (hipointenso en fase hepatobiliar → hipointenso en fase de transición → AHC >> HNF) subtipo inflamatorio (sin grasa intralesional difusa → hiperintensidad moderada en T2 → IHCA).

Discusión

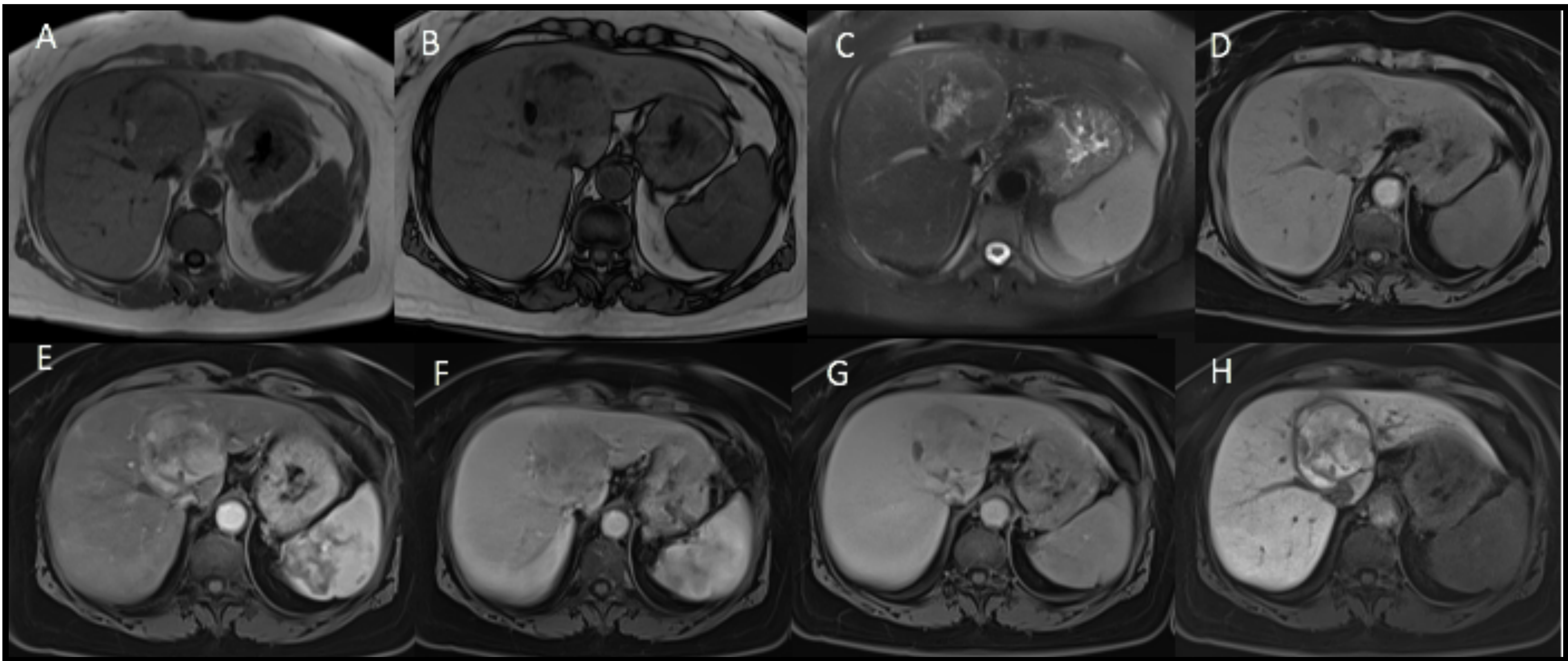


Figura 12. RM de hígado. A: T1 en fase, B: T1 fuera de fase, C: T2 con saturación grasa. D: T1 sin contraste, E: T1 + C fase arterial, F: T1 + C fase venosa portal, G: T1 + c fase de equilibrio, H: fase hepatobiliar.

Lesión en el segmento 4a, bien delimitada, de aspecto heterogéneo, relativamente isointensa en T1 y en T2, hipervascular en fase arterial, mayoritariamente isointensa en el resto de fases del estudio dinámico. Ávida captación de contraste en la fase hepatobiliar. Presenta focos de ausencia de señal en su interior en la secuencia fuera de fase compatible con contenido graso focal. Además, presenta una cápsula periférica y un anillo periférico hiperintenso en T2 (“signo de Atolón”).

Siguiendo el algoritmo diagnóstico, los hallazgos son compatibles con adenoma (hiperintenso en fase hepatobiliar → isointenso en fase de transición → con contenido graso → isointenso en fase portal → AHC), subtipo mixto b-HCA/b-IHCA (sin grasa intralesional difusa → “Signo del Atolón en T2” → hiperintenso en fase hepatobiliar → subtipo mixto b-HCA/b-IHCA).

Conclusiones

- La RM con contraste hepatoespecífico permite identificar los distintos subtipos histológicos de AHC, confiriendo valor pronóstico, así como diferenciarlos de la HNF, lo que es crucial para la toma de decisiones clínicas.
- Los algoritmos diagnósticos presentados en la literatura son útiles para establecer los subtipos histológicos de adenomas y diferenciarlos de la HNF.
- Los subtipos de AHC más frecuentes fueron el HHCA, seguidos del IHCA y por el β -HCA.

Bibliografía

1. Schima W, Koh DM, Baron R. Focal Liver Lesions. IDKD Springer Series. 2018;173–96.
2. Tse JR, Felker E, Cao JJ, Naini BV, Liang T, Lu D, et al. Hepatocellular Adenoma Subtypes Based on 2017 Classification System: Exploratory Study of Gadoxetate Disodium–Enhanced MRI Features With Proposal of a Diagnostic Algorithm. American Journal of Roentgenology. 2023 Apr 1;220(4):539–50.
3. Alamri TM, Cerny M, Mohammad Al Shaikh, Billiard JS, Olivie D, Chagnon M, et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma using qualitative and quantitative imaging features and classification and regression tree analysis. Abdominal Radiology. 2022 Dec 17.
4. Saber M. Hepatic adenoma | Radiology Case | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia. [cited 2024 Mar 18]. Available from: <https://radiopaedia.org/cases/hepatic-adenoma-10>.