

## Casos clínicos

# Contraste hepato-específico en el estudio de hiperplasia nodular focal y adenoma hepático

**Dr. Andrés Labra Weitzler<sup>(1)</sup>, Dr. Fernando González Cofré<sup>(1)</sup>, Dr. Giancarlo Schiappacasse Faúndez<sup>(1)</sup>, Dr. Álvaro Zúñiga Gutiérrez<sup>(2)</sup>, Dr. Pablo Soffia Sánchez<sup>(1)</sup>**

<sup>(1)</sup> Radiólogo

Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

<sup>(2)</sup> Radiólogo – Fellow TC/RM

Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: [alabra@alemana.cl](mailto:alabra@alemana.cl)

## Resumen

La caracterización de lesiones hepáticas es parte del trabajo diario en el manejo de nuestros pacientes y la RM (Resonancia Magnética) con contraste intravenoso es fundamental para poder llegar a diagnósticos específicos. El uso de contraste paramagnético extracelular es lo clásico, pero el uso de contraste hepato-específico ha ayudado a dar más certeza en determinados escenarios clínicos, tales como distinguir entre hiperplasia nodular focal y adenoma hepático, realizar colangiografía por RM con contraste, evaluar metástasis hepáticas y caracterización de hepatocarcinoma.

Los medios de contraste más utilizados en RM se distribuyen en el espacio extracelular y son excretados por vía renal. Los medios de contraste hepato-específicos son incorporados en algún porcentaje a los hepatocitos y excretados por vía biliar, lo que permite su utilización especial.

La disponibilidad en el medio chileno de contraste hepato-específico (ácido gadoxético) es reciente y escasa, siendo

Clínica Alemana de Santiago uno de los centros pioneros en nuestro medio.

## Introducción

Los medios de contrastes basados en gadolinio se han ocupado ampliamente durante los últimos 30 años en RM, desde la disponibilidad en 1988 del primer medio de contraste específicamente diseñado para RM (Gadopentato), ayudando a mejorar la caracterización de las lesiones en distintas partes del cuerpo, en base a su patrón de vascularización, y en particular las lesiones hepáticas. Los quelatos de Gadolinio basan su utilidad en acortar los tiempos de relajación T1 y T2, llevando a obtener una mejor señal en secuencias T1.

Sin embargo, con el paso de los años aparecieron nuevas moléculas que permitieron detectar y caracterizar lesiones hepáticas de mejor manera, los llamados contrastes hepato-específicos. Se les llama de esa forma debido a que a diferencia de los contrastes clásicos que se distribuyen en el espacio extracelular y rápidamente son excretados por vía renal, los contrastes hepato-específicos

son excretados en algún porcentaje por vía hepato-biliar y también renal.

Uno de los contrastes hepato-específicos es el ácido gadoxético, más conocido por su nombre comercial Primovist®, Bayer (Eovist® en otros países), aprobado en el año 2005 en Europa y en el año 2008 en Estados Unidos, siendo registrado su uso en Chile en el Instituto de Salud Pública (ISP) en el año 2015, por lo que su uso en nuestro medio es relativamente reciente.

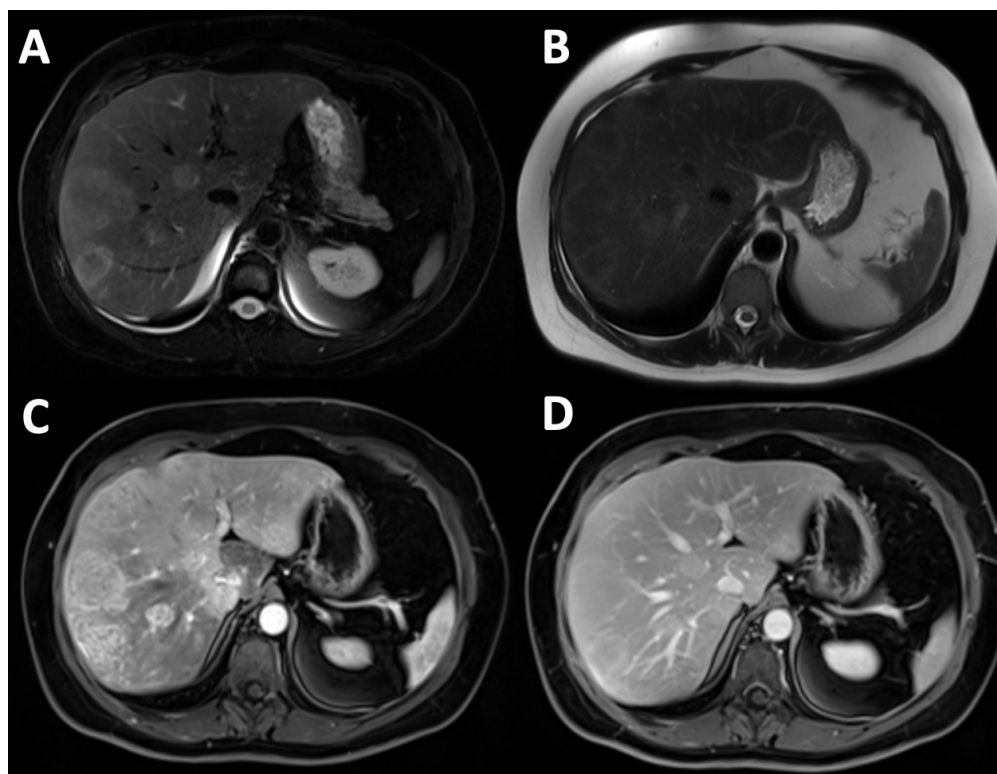
Este contraste es incorporado en algún porcentaje a los hepatocitos y excretado en un 50% por vía hepato-biliar y un 50% por vía renal, lo que es de utilidad en detección y caracterización de lesiones focales y en la valoración de la vía biliar, incorporando información adicional a las secuencias convencionales. Debido a su estructura molecular, que contiene una parte hidrosoluble y otra lipofílica, muestra un mecanismo de acción bifásico. Inicialmente muestra una distribución en el espacio extra-celular que permite la adquisición de imágenes dinámicas similares a las secuencias convencionales de un medio de contraste habitual. Presenta también una distribución intracelular con captación selectiva por los hepatocitos y excreción biliar que se obtiene a los 20 minutos de la inyección del contraste. Este proceso brinda información sobre la com-

posición de algunos tumores, funcionalidad del hepatocito y de la anatomía e integridad de la vía biliar. En la práctica estas características son utilizadas en el diagnóstico de varias lesiones hepatocelulares, entre ellas hiperplasia nodular focal, adenoma hepático y en la caracterización de hepatocarcinoma. También es un aporte en la detección de lesiones pequeñas, lo que es especialmente relevante en el manejo de metástasis hepáticas (por ejemplo cáncer colorrectal) y en la evaluación de la vía biliar (estenosis, filtraciones, complicaciones post-quirúrgicas, etc.).

Dada su importancia, en este artículo nos centraremos en su aporte en base a la revisión de casos clínicos evaluados en nuestra institución.

### Caso 1

Mujer de 43 años. Su médico tratante envía a ecografía abdominal, donde se identifican múltiples lesiones hepáticas hipoecogénicas no vascularizadas al Doppler color en un hígado sin signos de daño hepático crónico. Por estos hallazgos se complementa el estudio con RM de hígado (Imagen 1). En una primera instancia se realizó el estudio habitual con contraste extracelular, pero dada la sospecha de adenomatosis hepática por hallazgos encontrados en las imágenes de RM se decidió complementar con uso de contraste hepato-específico.



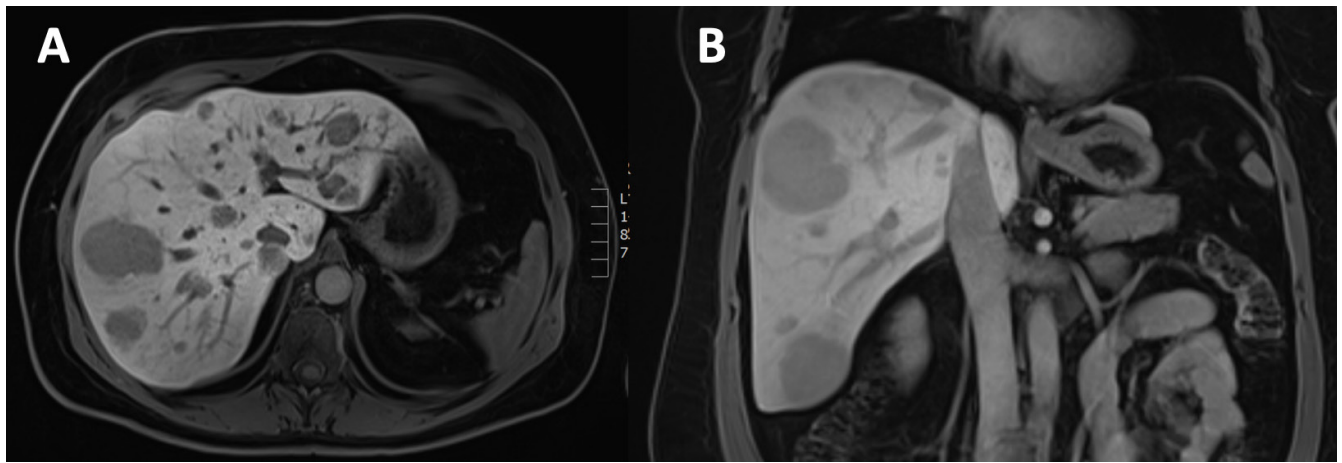
**Imagen 1.** Estudio inicial de RM de hígado con contraste extracelular. Hígado de forma y tamaño normales. Se demuestran múltiples lesiones nodulares de moderada señal en secuencia T2 fat sat (A), de comportamiento hipervascular heterogéneo en fase arterial (C) y con escasa representación en fase porto-venosa (D).

Dado estos hallazgos se complementó con uso de contraste hepato-específico.

En las secuencias complementarias (Imagen 2), se demuestra en fase tardía de 20 minutos que las múltiples lesiones (más de 15 lesiones), presentaban ausencia de retención del contraste hepato-específico, por lo que se confirmó la sospecha inicial de que se trataban de adenomas hepáticos múltiples. En este caso se configura

el diagnóstico de adenomatosis hepática (más de 10 adenomas). Existen casos reportados de adenomatosis hepáticas con más de 100 adenomas. Su importancia radica en la potencial disfunción hepática, así como también por el riesgo de hemorragia y malignización.

**Imagen 2.** RM complementaria de la misma paciente que en imagen 1, con contraste hepato-específico.



En las secuencias a los 20 minutos, correspondientes a (A) T1 axial en fase hepato-biliar y (B) T1 coronal en fase hepato-biliar se confirma la sospecha de múltiples adenomas hepáticos de diferentes tamaños que no retienen el contraste hepato-específico.

### Caso 2

Mujer de 38 años con lesión focal conocida por su tratante, el cual solicitó realizar RM de hígado con contraste hepato – específico (Imagen 3). En este caso se identifica la clásica imagen de una hiperplasia nodular focal, con señal de similar intensidad que el parénquima hepático, y presencia de una cicatriz central de alta señal T2. Con el contraste presenta comportamiento hipervasculoso homogéneo, reteniendo el contraste en la fase hepato – biliar a los 20 minutos.

### Discusión

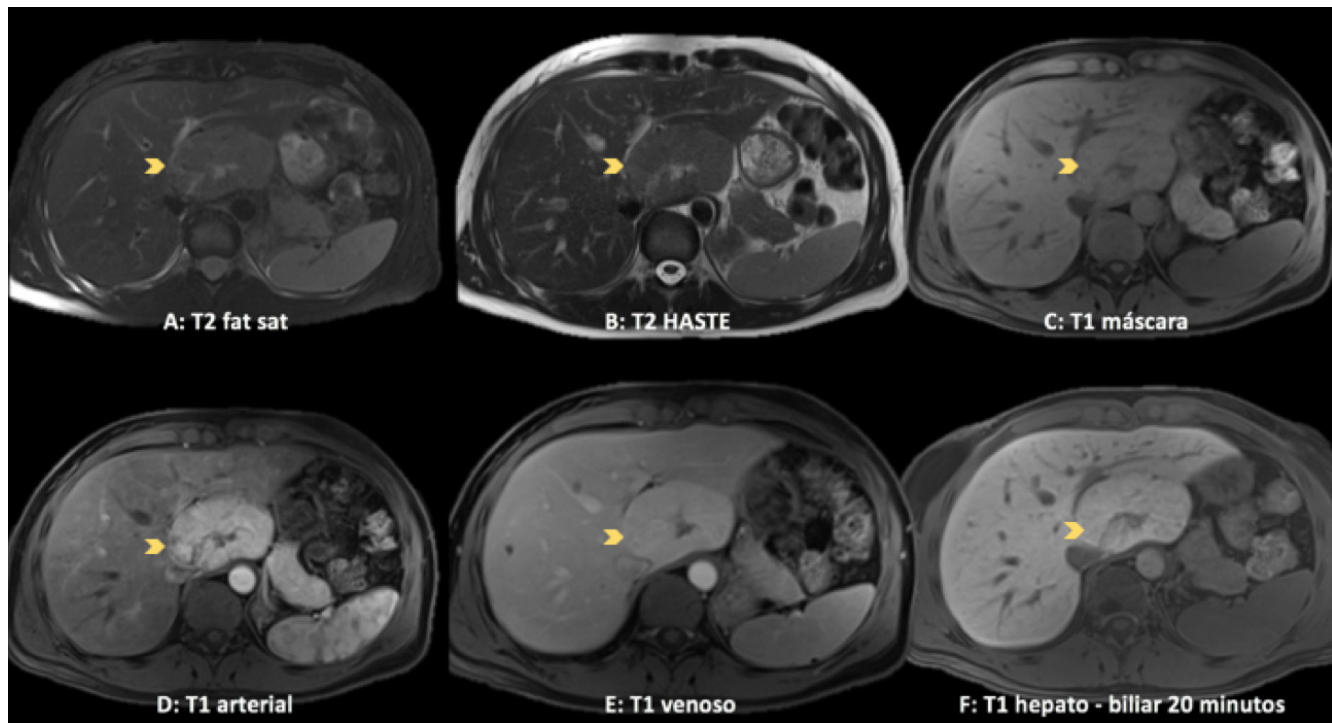
Existen casos en que la diferenciación entre hiperplasia nodular focal y adenoma hepático no es posible por medio de tomografía computada con contraste yodado, ni tampoco por medio de resonancia magnética con gadolinio extracelular. A través del uso del contraste hepato-específico, podemos diferenciar estas lesiones evaluando la fase hepatobiliar a los 20 minutos. En el caso de las hiperplasias nodulares focales, las células que las

componen presentan transportadores que incorporan intracelularmente el contraste hepato-específico al igual que los hepatocitos, por lo que su impregnación en la fase hepatobiliar será isointensa o bien hiperintensa con respecto al parénquima hepático (Imagen 3).

En el caso de la mayoría de los adenomas hepáticos, estos no incorporarán el contraste hepato-específico a nivel intracelular, por lo tanto en fase tardía de 20 min serán de baja señal respecto al parénquima hepático.

El nivel de retención de contraste hepato-específico se correlaciona positivamente con el grado de expresión en la membrana sinusoidal de un canal dependiente de ATP llamado polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B3 (OATP1B3) y se excreta hacia canalículos y sinusoides a través de un transportador llamado proteína multidroga resistente (MRP1, MRP2 y MRP3). Debido a esto la excreción del contraste hepato – específico depende de la función del hígado.

**Imagen 3.** RM con contraste hepato-específico.



Podemos apreciar una lesión focal hepática de señal isointensa en T2 fat sat (A), y también en T2 HASTE (B), con presencia de cicatriz central de alta señal T2. En T1 sin contraste (C) también exhibe señal isointensa respecto al parénquima hepático. Con el uso de contraste hepato-específico, presenta realce homogéneo en fase arterial (D) que se homogeniza con el parénquima hepático en fase porto-venosa (E). En fase hepato-biliar a los 20 minutos (F) presenta retención del contraste al igual que el resto del hígado.

Las hiperplasias nodulares focales, al estar compuestas por hepatocitos hiperplásicos sin atipia, expresan en gran porcentaje el OATP1B3 (más del 90%) y en mayor medida que el parénquima hepático circundante, por lo que manifiestan isointensidad o hiperintensidad en la fase hepatobiliar. Se han descrito tres patrones de retención de ácido gadoxético en las HNF; tipo 1 = retención homogénea iso o hiperintensa en comparación con el parénquima hepático (59%), tipo 2 = borde hiperintenso con un centro hipointenso (9%) y tipo 3 = borde hiperintenso con centro que es iso o hiperintenso (32%). En el tipo 2 los hepatocitos que rodean la cicatriz central presentan menor expresión de OATP1B3.

Sin embargo, hay que hacer notar que tanto un porcentaje menor de hepatocarcinomas, así como también de adenomas hepatocelulares y nódulos displásicos pueden expresar el OATP1B3 y por ende presentar iso o hiperintensidad en fase hepatobiliar. En el caso de los hepatocarcinomas corresponden al 10-15% de los casos

y correspondería a un subtipo molecular de naturaleza menos agresiva. En los adenomas hepatocelulares, los del subtipo inflamatorio presentan iso o hiperintensidad en fase hepatobiliar en aproximadamente 10% de los casos. Los del subtipo HNF  $\alpha$ 1 inactivado siempre son hipointensos en fase hepatobiliar. En tales casos la información clínica, la dinámica de impregnación y sus características morfológicas en secuencias T2 y T1 son fundamentales para realizar el diagnóstico diferencial.

Otros usos del contraste hepato-específico:

1. Evaluación de metástasis hepáticas (principalmente en metástasis de cáncer de colon).
2. Colangiografía contrastada (utilidad en fístulas biliares).
3. Pacientes con hepatocarcinoma.

### Conclusión

La diferenciación entre hiperplasia nodular focal y adenomas hepatocelulares es importante dentro del diagnóstico de lesiones hepáticas benignas, debido al

mayor riesgo de hemorragias y malignización de los adenomas hepatocelulares.

El contraste hepato-específico, aumenta la especificidad de los hallazgos en resonancia magnética, para el diagnóstico de estas lesiones. La diferente expresión de proteínas transportadores del hepatocito normal en las lesiones hepatocelulares determinará el nivel de retención de contraste hepato-específico y por consiguiente el grado de hipo, iso o hiperintensidad en comparación con el parénquima hepático en fase hepatobiliar de 20 minutos.

En Clínica Alemana disponemos desde el año 2017 del medio de contraste hepato-específico, siendo de utilidad en la mejor caracterización de lesiones hepáticas.

## Referencias

1. Lohrke J, Frenzel T, Endrikat J, et al. 25 Years of Contrast-Enhanced MRI: Developments, Current Challenges and Future Perspectives. *Advances in Therapy*. 2016;33(1):1-28.
2. Ringe KI, Husarik DB, Sirlin CB, et al. Gadoxetate Disodium-Enhanced MRI of the Liver: Part 1, Protocol Optimization and Lesion Appearance in the Noncirrhotic Liver. *American Journal of Roentgenology*. 2010;195(1):13-28.
3. Van Beers BE, Pastor CM, Hussain HK. Primovist, Eovist: what to expect? *J Hepatol* 2012;57(02):421-429.
4. Carrasco Muñoz S, Calles Blanco C, Marcin J, et al. Contrastes basados en gadolinio utilizados en resonancia magnética. *Radiología* 2014;56(Suppl 1):21-28.
5. Guglielmo FF, Mitchell DG, Gupta S. Gadolinium contrast agent selection and optimal use for body MR imaging. *Radiol Clin North Am* 2014;52(04):637-656.
6. Reimer P, Schneider G, Schima W. Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications. *Eur Radiol* 2004;14 (04):559-578.
7. Van Beers BE, Pastor CM, Hussain HK. Primovist, Eovist: what to expect? *J Hepatol* 2012;57(02):421-429.
8. Carrasco Muñoz S, Calles Blanco C, Marcin J, et al. Contrastes basados en gadolinio utilizados en resonancia magnética. *Radiología* 2014;56(Suppl 1):21-28.
9. Guglielmo FF, Mitchell DG, Gupta S. Gadolinium contrast agent selection and optimal use for body MR imaging. *Radiol Clin North Am* 2014;52(04):637-656.
10. Yoneda N, Matsui O, Kitao A. Benign Hepatocellular Nodules: Hepatobiliary Phase of Gadoteric Acid – enhancement MR Imaging Based on Molecular Background. *Radiographics* 2016; 36:2010-2027.

