

Imágenes por resonancia magnética en hepatocarcinoma difuso. Presentación de dos casos

Magnetic Resonance Imaging of the Diffuse Hepatocellular Carcinoma. Two-Case Report



Sebastián Isaza Zapata¹
Luis G. Pulgarín Ricardo²

Resumen

Propósito: Describir los hallazgos imagenológicos por resonancia magnética (RM) del hepatocarcinoma difuso, revisar las manifestaciones clínicas y los hallazgos en pruebas de laboratorio. **Metodología:** Se analizan los hallazgos imagenológicos de dos pacientes con diagnósticos de hepatocarcinoma difuso. **Resultados:** El primer caso es una paciente de 71 años de edad a quien se le realizó una RM de abdomen que evidenció un hepatocarcinoma difuso, con invasión de la vena hepática derecha y de la vena cava intrahepática, con extensión hasta la aurícula derecha. El segundo, se trata de una paciente de 59 años de edad, con hepatopatía crónica y signos de hipertensión portal. Se diagnosticó un carcinoma hepatocelular difuso con infiltración de la vena cava inferior, trombo tumoral en la vena porta e infiltración de la vía biliar. **Conclusión:** Es de gran importancia para el radiólogo familiarizarse con los hallazgos por RM del hepatocarcinoma difuso y, de este modo, realizar un diagnóstico y tratamiento oportunos.

Summary

Purpose: To describe the MRI findings in diffuse hepatocellular carcinoma and to review the clinical manifestations and laboratory test results. **Methods:** Abdominal MRI was performed in two patients with confirmed diagnosis of hepatocellular carcinoma. **Results:** The first case is a 71-year-old female who underwent MR imaging of the abdomen demonstrating diffuse hepatocellular carcinoma with invasion to the right hepatic vein, intrahepatic vena cava and extension into the right atrium. The second case is a 59-year-old female with chronic hepatic disease and portal hypertension. A diffuse hepatocellular carcinoma was diagnosed with invasion to the inferior vena cava, tumoral thrombus of the portal vein and involvement of the bile ducts. **Conclusion:** In order to make an early diagnosis and provide opportune treatment, radiologists must be familiarized with MRI findings of diffuse hepatocellular carcinoma such as those presented in our report.

Introducción

El cáncer primario del hígado es el quinto tumor maligno en prevalencia en el mundo y la segunda causa de mortalidad por cáncer, con aproximadamente 800.000 casos diagnosticados para el 2012 (1). El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tipo histológico de tumor primario hepático más común y corresponde aproximadamente al 90 % de este tipo de lesiones (2).

El CHC es un tumor genéticamente heterogéneo. La hepatocarcinogénesis es un proceso complejo que requiere alteraciones genéticas, epigenéticas y el compromiso de vías de traducción de señal que incluyen la p53, MAPK, JAK/STAT y Wnt/B-catenina (3). Se han descrito múltiples causas predisponentes para este tipo de tumor: enfermedad hepática crónica, cirrosis, infección por virus de la hepatitis B y C, consumo de alcohol

excesivo, obesidad, síndrome metabólico, esteatosis hepática no alcohólica, tabaquismo, hemocromatosis, diabetes *mellitus* tipo 2, enfermedad de Wilson, atresia biliar congénita y aflatoxinas. Estos factores de riesgo tienen un efecto sinérgico en la patogénesis del tumor y su coexistencia se ha asociado a una incidencia aumentada de la enfermedad (4). La incidencia del CHC no se distribuye de forma uniforme en el mundo. Más de un 80 % de los casos ocurren en África subsahariana y el este de Asia. Se dice que China aporta un 50 % de todos los casos de CHC en el mundo. Comparativamente, América y Europa tienen una incidencia relativamente baja de esta enfermedad. Esta diferencia se atribuye a factores de riesgo específicos en esas regiones (2).

Por ejemplo, en Asia, la alta incidencia de esta neoplasia se atribuye a la infección por el virus de la hepatitis



Palabras clave (DeCS)

Carcinoma hepatocelular
Imagen por resonancia magnética
Neoplasias hepáticas



Key words (MeSH)

Carcinoma hepatocelular
Magnetic resonance imaging
Liver neoplasms



¹Residente de radiología. Universidad CES. Medellín, Colombia.

²Radiólogo del Hospital Pablo Tobón Uribe y del Instituto de Alta Tecnología Médica. Medellín, Colombia.

B (VHB), especialmente en China, donde tradicionalmente se ha propuesto como factor influyente la transmisión vertical de madre a hijo. Mientras tanto, en Japón predomina la infección por el virus de la hepatitis C (VHC). La infección por este virus aumentó en este país especialmente después de la Segunda Guerra Mundial, por el uso de drogas intravenosas, así como por las transfusiones con sangre contaminada (5).

En Estados Unidos, la incidencia de CHC es menor que en otras partes del mundo y para el 2012 esta era de 6,2/100.000 habitantes (1). Esta cifra se atribuye a la menor infección por el VHC, en gran medida soportada por el gran esfuerzo que se ha puesto en los programas de vacunación para VHB en este país (6).

De acuerdo con el patrón de crecimiento macroscópico, el carcinoma hepatocelular puede clasificarse en tres subtipos: nodular (multifocal), masivo (focal) e infiltrativo (difuso) (7). Cada uno de estos puede comportarse de forma diferente con respecto a etiología, progresión, diagnóstico y tratamiento. La forma nodular se presenta comúnmente como una masa con realce arterial con márgenes bien definidos, mientras que el CHC difuso puede ser difícil de identificar, ya que se manifiesta como una masa mal definida que se mezcla con el parénquima hepático cirrótico en el fondo. Por esto, en ocasiones, este subtipo es diagnosticado en etapas avanzadas, cuando el portafolio terapéutico es limitado (8). Se estima que el subtipo difuso corresponde aproximadamente a un 7-13 % de todos los CHC; sin embargo, permanece poco caracterizado en la literatura (9).

A continuación, se exponen dos casos de hepatocarcinoma difuso. Se realiza una breve descripción de la historia clínica, los hallazgos por imagen y las conclusiones extraídas de estos casos.

Caso 1

Paciente femenina de 71 años de edad, con antecedente personal de cirrosis hepática criptogénica Child A, quien cursaba con cuadro clínico de varios días de evolución consistente en edema de miembros inferiores y aumento del perímetro abdominal, con ictericia y sensación de plenitud. Se le practicaron exámenes paraclínicos dentro de los que se encontraron bilirrubina total: 1,4 mg/dL, bilirrubina directa: 0,7 mg/dL, albúmina: 3,2 gr/dL, gamaglutamil transpeptidasa: 162 U/L, fosfatasa alcalina: 156 U/L, aspartato aminotransferasa: 105 U/L, alanino aminotransferasa: 35 U/L, tiempo de protrombina: 16s. El examen citoquímico de líquido ascítico descartó peritonitis bacteriana espontánea y el valor de alfafetoproteínas fue: 25.631 ng/mL.

Se le realizó una resonancia magnética (RM) de abdomen, simple y con medio de contraste, que evidenció hígado de aspecto cirrótico con lesión hipervascular, heterogénea, irregular, que comprometía los segmentos VI y VII, con medidas aproximadas de $8 \times 8 \times 4,6$ cm (AP \times T \times L). La lesión presentaba áreas de lavado del medio de contraste (figura 1). Además, se demostró invasión a la vena hepática derecha, la vena cava intrahepática y extensión hasta la aurícula derecha con trombo tumoral en su interior (figura 1).

Adicionalmente, se identificó trombo excéntrico parcial, de apariencia subaguda-crónica y no tumoral en la vena porta principal, la vena mesentérica superior y la rama izquierda de la vena porta (figuras 2 y 3).

Por los hallazgos descritos se realizó el diagnóstico de carcinoma hepatocelular difuso con compromiso metastásico; se propuso manejo paliativo por parte del equipo tratante.

Caso 2

Paciente femenina de 59 años de edad, con antecedente de cirrosis hepática alcohólica Child B, quien consultó por cuadro compatible con encefalopatía hepática. Su ecografía de hígado y vías biliares mostró hepatomegalia e imagen nodular ecogénica de aspecto sólido, redondeada, sin calcificaciones evidentes y con flujo vascular periférico. Se encontró valor de alfa feto-proteína en 34,73 ng/mL.

Al ingreso al servicio de urgencias se notaba confusa, icterica, con cifras de presión arterial bajas, ingurgitación yugular, abdomen distendido con circulación colateral, onda ascítica, hígado palpable por debajo del reborde costal, dolor en el hipocondrio derecho y edema grado II en las extremidades inferiores. Se decidió ampliar el estudio con paraclínicos y RM de abdomen con medio de contraste, para caracterizar la lesión encontrada en la ecografía.

Se le encontró bilirrubina total: 4,53 mg/dL, sodio: 136 mEq/L, antígeno carbohidrato 19-9: 18 U/mL, hemoglobina: 14,4 g/dL, hematocrito: 44 %, conteo de leucocitos: 7.600/mm³, tiempo de protrombina: 13,6 seg, tiempo parcial de tromboplastina: 31,9 seg, antígeno carcinoembrionario: 2,05 ng/mL, plaquetas: 175.000/mm³, velocidad de sedimentación globular: 96 mm/h, fosfatasa alcalina: 472 U/L, gamaglutamil transpeptidasa: 204 U/L y creatinina: 0,71 mg/dL.

En la RM de abdomen se evidenciaron estigmas de hepatopatía crónica avanzada con redistribución del volumen hepático y una gran masa infiltrante de baja señal con información T1 y de moderada señal en secuencias con información T2, con restricción de la difusión, la cual comprometía ambos lóbulos hepáticos, demostrando transformación grasa microscópica y realce heterogéneo en la fase arterial con "lavado" en la fase tardía donde se definían septos internos con realce con el medio de contraste (figuras 4 y 5).

Esta masa mal definida medía aproximadamente 19 cm en su eje mayor. Infiltraba la región más craneal de la vena cava inferior, se asociaba a trombosis tumoral de la vena porta común y de sus ramas intrahepáticas (figura 6), y comprimía al colédoco con su consecuente dilatación. Se realizó el diagnóstico de carcinoma hepatocelular difuso y se planteó manejo paliativo dado el estado avanzado del compromiso.

Discusión

El hepatocarcinoma difuso corresponde aproximadamente al 7-13 % de los casos de carcinoma hepatocelular, haciéndolo un diagnóstico poco frecuente y escasamente revisado en la literatura (7). Datos recientes asocian este tipo de tumor a la infección por el virus de la hepatitis B, sin importar la edad o el tiempo de evolución de la cirrosis; así mismo, la incidencia del carcinoma hepatocelular infiltrativo es mayor en pacientes con coinfección con el virus de la hepatitis B y con el virus de la hepatitis C.

La utilidad de la alfa-feto-proteína (AFP) para el carcinoma hepatocelular difuso es motivo de debate. La mayoría de estudios sugieren que este parámetro es altamente específico, con valores altos de la proteína (por ejemplo, > 400 ng/ml), mientras que se sugiere una sensibilidad baja que ronda el 54 %. Por esto un valor de alfa feto-proteína alto debe encender las alarmas para el carcinoma hepatocelular y un valor bajo de la misma, no excluye el diagnóstico (9).

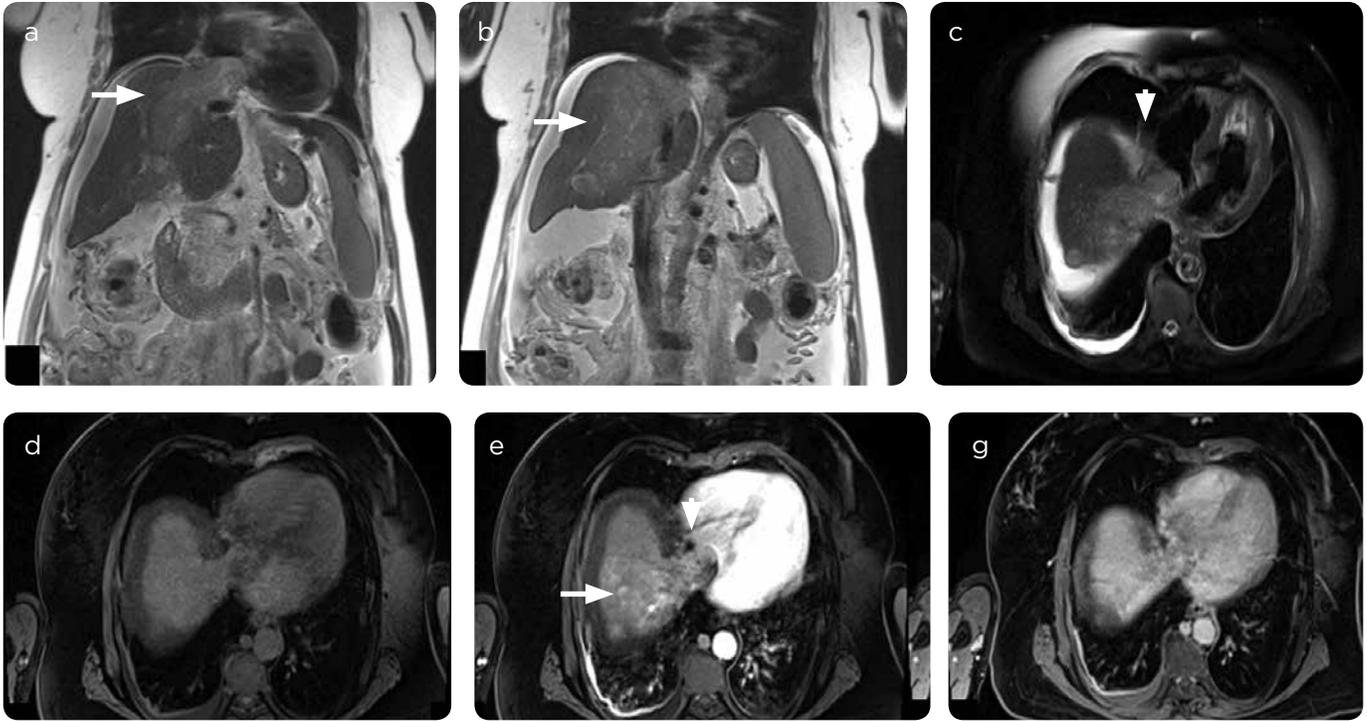


Figura 1. RM de abdomen simple y con medio de contraste. a y b) Secuencias coronales con información T2, c) axial con información T2 y supresión grasa, d) axiales volumétricos con información T1 y supresión grasa simple, e) dinámicos posterior a la administración del medio de contraste, f) en fase de equilibrio. Hígado de apariencia cirrótica con gran masa infiltrante (flechas) con moderada alta señal en secuencias con información T2 convencionales y con supresión grasa (a, b y c), e) hipervascular, heterogénea e irregular, f) con focos de "lavado" del medio de contraste en la fase tardía, localizada en el hemihígado derecho. Invade la vena hepática derecha y la vena cava intrahepática. Se extiende a la aurícula derecha por trombos tumorales (cabeza de flecha) (a, c, d, e y f). Ascitis y leves derrames pleurales libres bilaterales, de predominio derecho (c). Engrosamiento liso y realce de la pleura visceral posterobasal del lado derecho (e y f).

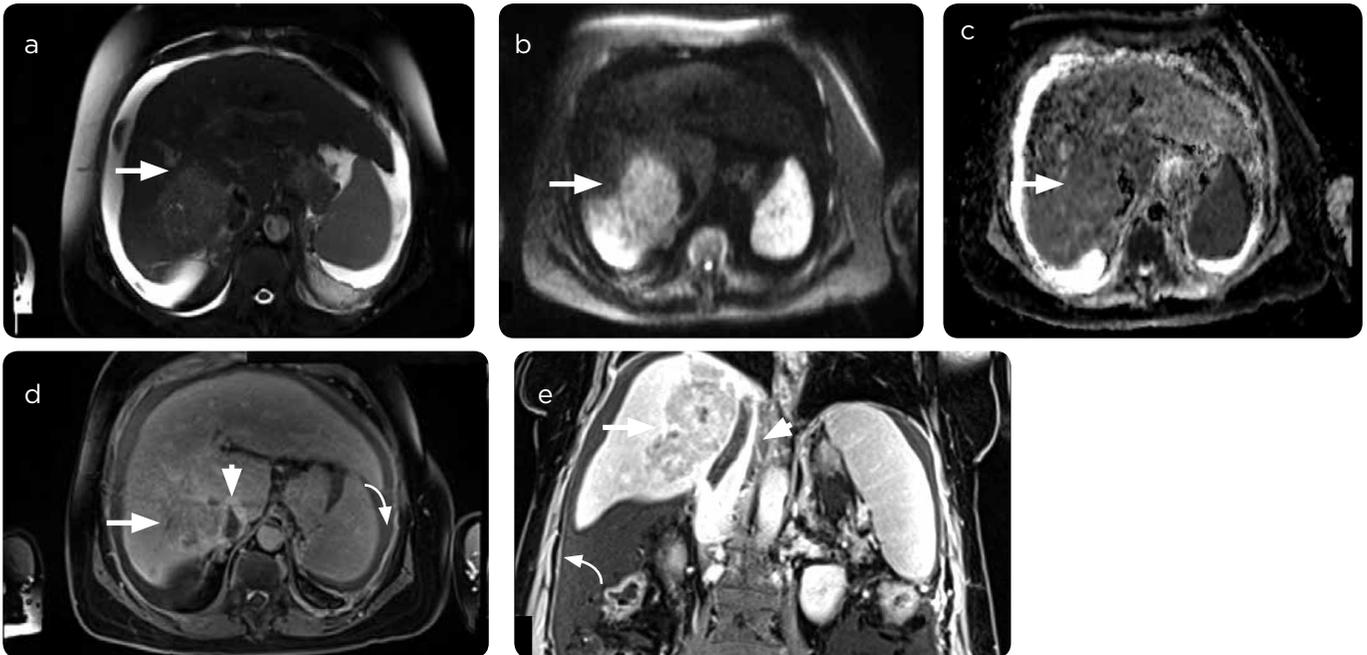


Figura 2. RM de abdomen simple y con medio de contraste. Secuencias axiales del hígado, a) con información T2 supresión grasa, b) difusión b 800, c) su respectivo mapa ADC, d) axial volumétrica T1 supresión grasa dinámica después del medio de contraste, e) coronal en fase de equilibrio. Masa hepática infiltrante (flechas) con leve restricción de la difusión; lavado del medio de contraste en la fase tardía en (d) y (e); trombo parcial en la vena cava intrahepática (cabeza de flecha). Hipertensión portal con ascitis, esplenomegalia y circulación colateral; engrosamiento liso y realce difuso del peritoneo parietal (flecha curva).

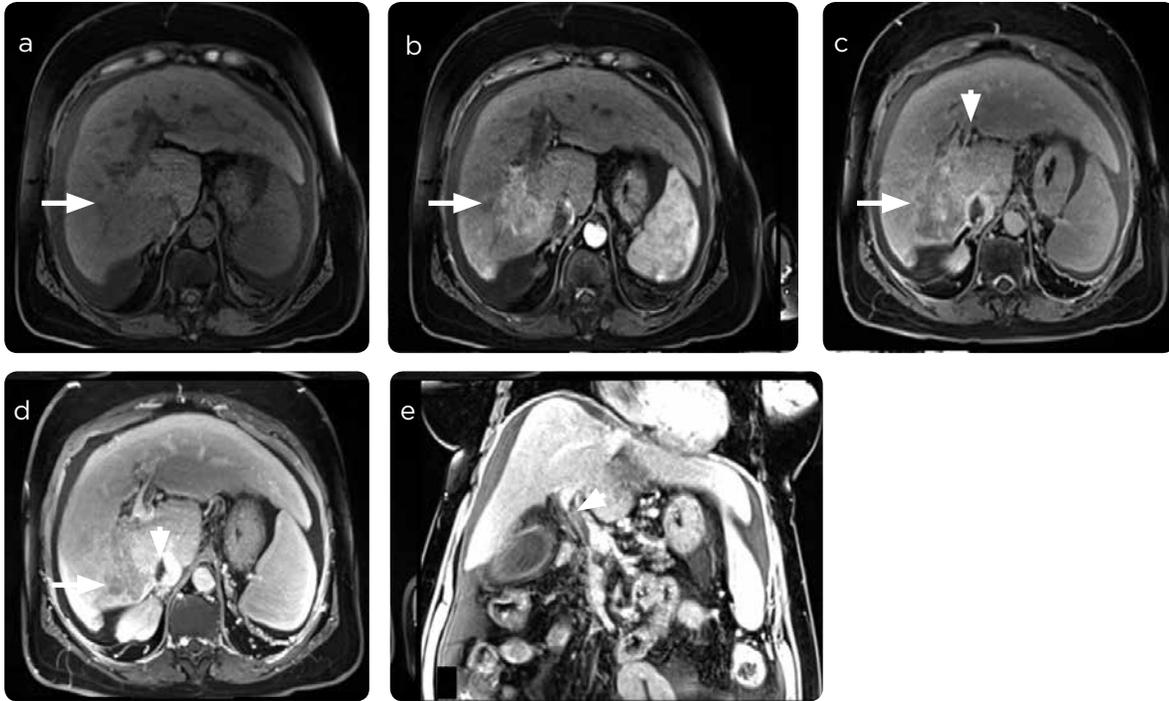


Figura 3. RM de abdomen simple y con medio de contraste. Secuencias axiales del hígado a) T1 simple, b) posterior al medio de contraste en fase arterial dominante, c) de equilibrio, d y e) axial y coronal volumétricas T1 con supresión grasa, dinámicas, posterior al medio de contraste, denota su naturaleza hipervascolar y con lavado en la fase tardía donde se aprecia retención periférica del contraste (c). Trombos blandos (cabeza de flecha) en las venas cava y porta y en menor proporción en el eje porto-mesentérico (a, b, c, d y e).

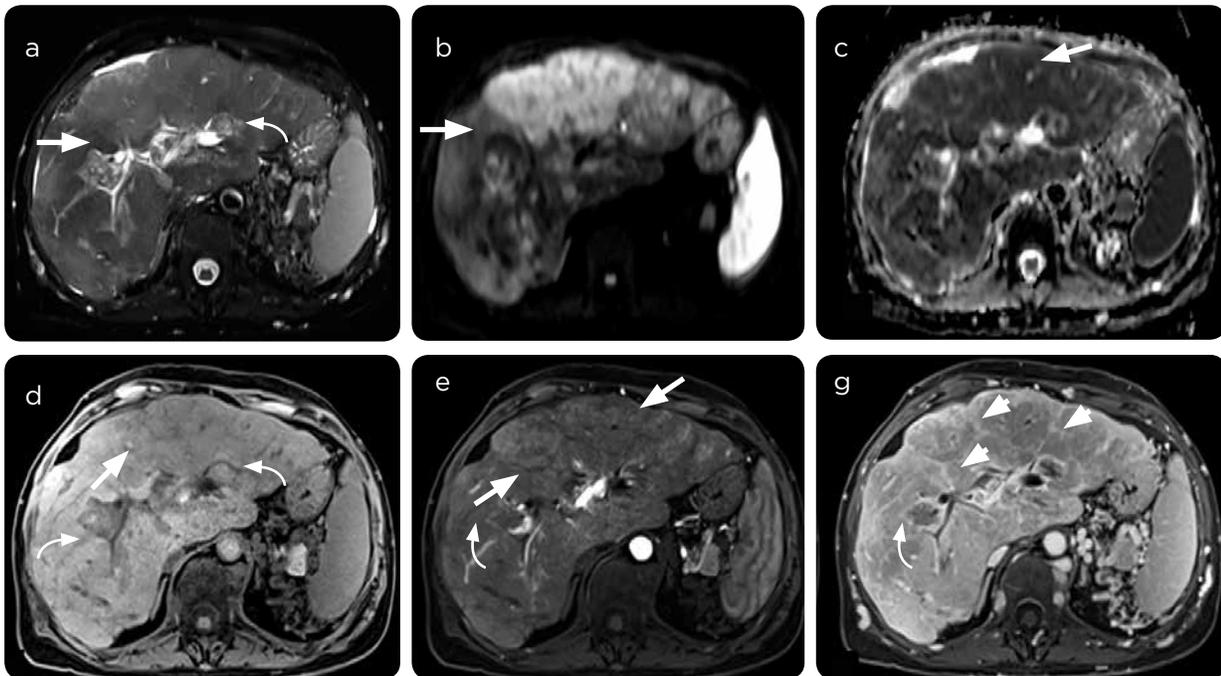


Figura 4. a) Secuencias axiales del hígado con información T2 supresión grasa, b) difusión b 800, c) mapa ADC, d) volumétrico con información T1 y supresión grasa simple, e) volumétrico con información T1 supresión grasa dinámicas post Gadolinio en fase arterial y f) de equilibrio. Estigmas de hepatopatía crónica avanzada con redistribución del volumen hepático y contornos irregulares (a y d). Gran masa infiltrante (flechas) mal definida, con señal ligeramente baja en imagen volumétrica T1 supresión grasa (d) con señal sutilmente alta en secuencias con información T2 (a), con leve restricción de la difusión (b y c), en ambos lóbulos hepáticos, con realce leve y heterogéneo durante la fase arterial dominante (e) y lavado en la fase tardía donde se definen septos internos que realzan (cabeza de flecha) (f). Hay trombo tumoral (flecha curva) en las ramas intrahepáticas de la vena porta (a, b, c, d, e y f).

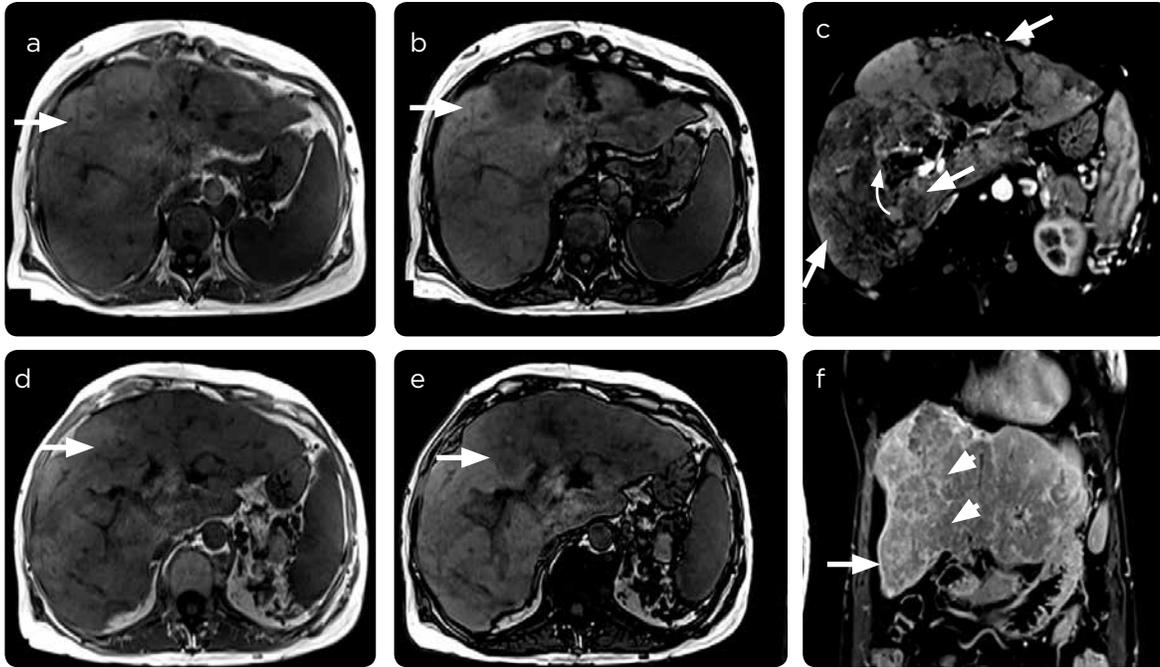


Figura 5. RM simple y con medio de contraste . a y d) Secuencias axiales del hígado volumétricas T1 supresión grasa-DIXON T1 en fase, b y e) T1 fuera de fase. c) Axial volumétrica T1 supresión grasa dinámica posterior al medio de contraste en fase arterial con sustracción, f) coronal en fase de equilibrio. Masa hepática infiltrante y mal definida (flechas), discretamente hipointensa en T1 (a y d) y con áreas de transformación grasa microscópica (zonas isointensas con el resto del parénquima en secuencias con información en T1 en fase, con disminución de señal en las imágenes con información T1 fuera de fase: a y d en comparación con b y e). Trombo tumoral (flecha curva) en las ramas de la vena porta, las cuales se encuentran expandidas por tejido blando que demuestra realce con el medio de contraste tanto central como periférico secundario a neovascularización; leve realce de la masa en la fase arterial dominante (c). Realce heterogéneo por lavado de la lesión en la fase poscontraste tardía donde se definen septos internos que realzan con el medio de contraste (cabeza de flecha) (f).

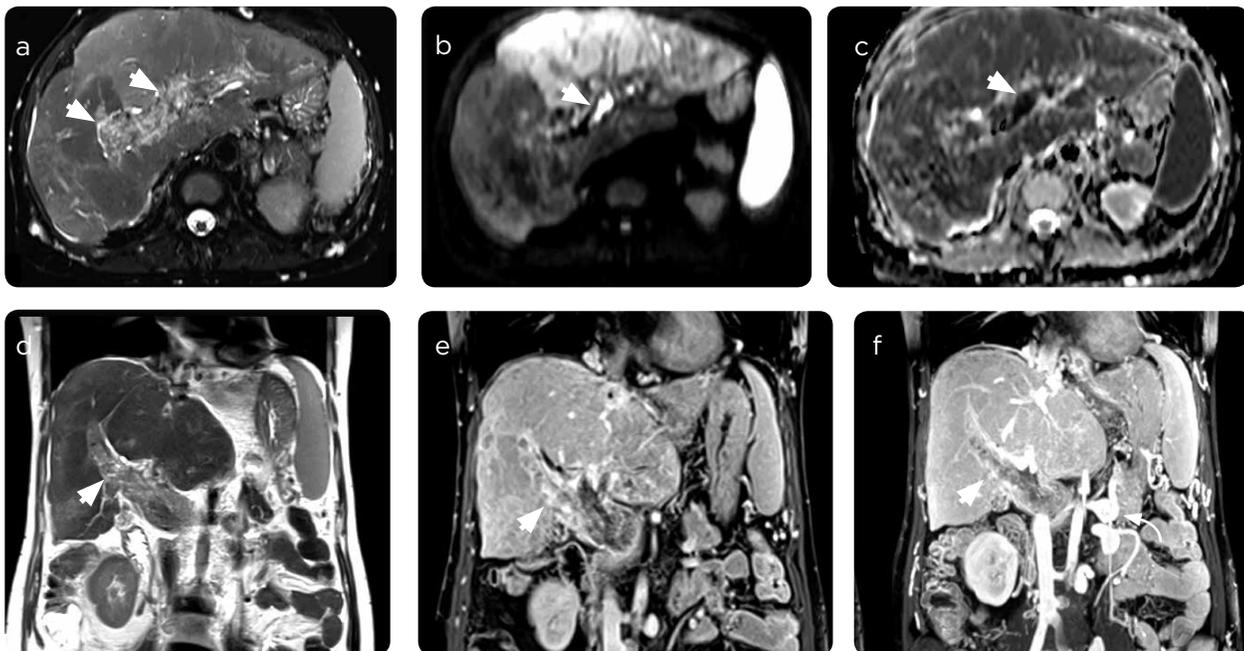


Figura 6. RM simple y contrastada de abdomen. a) Secuencias axiales del hígado con información T2 y supresión grasa, b) difusión b 800 y c) mapa ADC. d) Imágenes coronales con información T2, e) volumétricas con información T1 supresión grasa dinámicas posterior al medio de contraste en fase de equilibrio y f) proyección de máxima intensidad correspondiente. Gran trombo tumoral (cabeza de flecha) en la vena porta común y en sus ramas intrahepáticas (a, b, c, d, e y f), las cuales se encuentran expandidas por masa heterogénea de señal ligeramente alta con información T2 (a y d), con restricción de la difusión (b y c) y realce poscontraste no uniforme (tanto central como periférico secundario a neo-vascularización) (e y f). Importante circulación colateral porto-sistémica (e y f) (flecha curva).

El hepatocarcinoma difuso se asocia frecuentemente con valores altos de alfa feto-proteína dada su naturaleza infiltrante al parénquima hepático.

Sin embargo, al juntar la evidencia se sugiere que entre un quinto y un tercio de los pacientes con carcinoma hepatocelular difuso pueden tener una alfa feto-proteína completamente normal y hasta la mitad de estos, van a tener un valor inferior a 400 ng/ml (10).

Aunque el carcinoma hepatocelular tiene una apariencia característica, la detección del subtipo infiltrativo puede ser un reto diagnóstico.

Las características por imagen de este tumor son pobremente descritas en la literatura y por lo tanto los radiólogos pueden estar poco familiarizados con los hallazgos asociados a esta variante.

El carcinoma hepatocelular difuso tiene una apariencia infiltrante, lo que hace difícil su distinción del parénquima hepático enfermo. Este hecho se ha correlacionado histológicamente, el tumor tiene una apariencia similar a la de los nódulos regenerativos de la enfermedad hepática crónica.

El tumor se observa como un área mal demarcada dentro del hígado, caracterizada por una alteración en la intensidad de la señal, la cual puede ser de aspecto homogéneo o heterogéneo.

Específicamente, en la resonancia magnética (RM) se presenta como una lesión predominantemente de baja señal en las secuencias ponderadas en T1; en las secuencias ponderadas en T2 se observa leve a moderada alta señal. Posterior a la administración intravenosa del medio de contraste puede apreciarse un patrón “miliar”, que demuestra la composición por micronódulos que se ve en el análisis histológico de la lesión. Este hallazgo puede ser particularmente llamativo en el contexto de trombosis de la vena porta, lo cual resulta de un aumento del aporte sanguíneo por parte de la arteria hepática.

En las secuencias dinámicas poscontraste, la mayoría de los carcinomas hepatocelulares difusos demuestran áreas heterogéneas de realce en fases tempranas y “lavado” en fases más tardías (11).

Debido al alto empaquetamiento celular de estas lesiones, se observan típicamente con alta señal en las secuencias de difusión y señal baja correspondiente en el mapa de ADC (12).

Una pista útil en el diagnóstico para detectar el subtipo difuso, es la presencia de trombosis de la vena porta dada la alta prevalencia de este hallazgo en este grupo de pacientes. Aunque es común la trombosis portal en todas las variedades de carcinoma hepatocelular, el subtipo difuso tiene características únicas. Generalmente, el patrón de invasión a la vena porta se asocia con distensión marcada de la vena y cuando la invasión es extensa puede comprometer las ramas portales periféricas creando la apariencia de un “molde” en estos vasos (9).

Adicionalmente, el trombo portal del carcinoma hepatocelular infiltrativo demuestra comúnmente neovascularización, lo que se ha denominado también “arterialización” del trombo. De hecho, esta puede ser la única característica detectable inicialmente (8).

En la fase portal, el trombo portal se observa como un defecto de llenado, similar a un trombo blando. Las imágenes ponderadas en difusión se han propuesto también como un método para la detección del trombo tumoral y para diferenciarlo del trombo blando (12).

El pronóstico de los pacientes con carcinoma hepatocelular difuso es pobre, probablemente relacionado con la etapa tardía de presentación y diagnóstico. El subtipo difuso es una contraindicación de resección

quirúrgica o trasplante, por lo cual la quimio-embolización transcáter puede ser la opción terapéutica para algunos pacientes. Sin embargo, los datos en la literatura son discordantes con series que no informan el beneficio de esta conducta y otras que la apoyan para casos seleccionados (11). Sin duda, es un área que en un futuro puede ser utilizada para la investigación.

Conclusión

El carcinoma hepatocelular difuso o infiltrativo es un reto diagnóstico. Su apariencia se puede mimetizar con la del hígado cirrótico subyacente y generalmente se descubre en etapas avanzadas de la enfermedad, cuando el pronóstico es sombrío.

Es por estas razones que el radiólogo debe familiarizarse con los hallazgos por imagen del carcinoma hepatocelular difuso, para lograr un diagnóstico oportuno y dar adecuado manejo.

Referencias

- Ghouri YA, Mian I, Rowe JH. Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *J Carcinog.* 2017;16:1.
- Lafaro KJ, Demirjian AN, Pawlik TM. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015;24(1):1-17.
- Branda M, Wands JR. Signal transduction cascades and hepatitis B and C related hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2006;43(5):891-902.
- Franceschi S, Raza SA. Epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett.* 2009;286(1):5-8.
- Singal AG, El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma from epidemiology to prevention: translating knowledge into practice. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(12):2140-51.
- Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1485-91.
- Trevisani F, Caraceni P, Bernardi M, D'Intino PE, Arienti V, Amorati P, et al. Gross pathologic types of hepatocellular carcinoma in Italian patients. Relationship with demographic, environmental, and clinical factors. *Cancer.* 1993;72:1557-63.
- Kneuert PJ, Demirjian A, Firoozmand A, Corona-Villalobos C, Bhagat N, Herman J, et al. Diffuse infiltrative hepatocellular carcinoma: assessment of presentation, treatment, and outcomes. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:2897-907.
- Demirjian A, Peng P, Geschwind JFH, Cosgrove D, Schutz J, Kamel IR, et al. Infiltrating hepatocellular carcinoma: Seeing the tree through the forest. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(11):2089-97.
- Kanematsu M, Semelka RC, Leonardou P, Mastropasqua M, Lee JKT. Hepatocellular carcinoma of diffuse type: MR imaging findings and clinical manifestations. *J Magn Reson Imaging.* 2003;18(2):189-95.
- Reynolds AR, Furlan A, Fetzter DT, Sasatomi E, Borhani AA, Heller MT, et al. Infiltrative hepatocellular carcinoma: what radiologists need to know. *Radiographics.* 2015;35(2):371-86.
- Catalano O, Choy G, Zhu A, Hahn PF, Sahani D V. Differentiation of malignant thrombus from bland thrombus of the portal vein in patients with hepatocellular carcinoma: application of diffusion-weighted MR imaging. *Radiology.* 2010;254(1):154-62.

Correspondencia

Sebastián Isaza Zapata
Carrera 15 # 7-49
Medellín, Colombia

Recibido para evaluación: 29 de marzo de 2017

Aceptado para publicación: 18 de diciembre de 2017