

Disminución paradójica de la señal tras administrar contraste en las lesiones hepáticas hiperintensas en resonancia magnética: un criterio de hemorragia intratumoral

Luis Martí-Bonmatí • Federico Peñalosa • M. Rosa Pastor • Eric Villarreal • M. Jesús Martínez

Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España.

Objetivo: Algunas lesiones son menos brillantes tras la administración del contraste intravenoso que antes de su inyección. Este descenso paradójico en la intensidad de la señal se ha descrito en lesiones grasas hiperintensas en las imágenes basales, pero su prevalencia y naturaleza en lesiones de otra naturaleza no se ha estudiado en grandes series. Nuestro objetivo es valorar la prevalencia y naturaleza del descenso paradójico de la señal en las lesiones hepáticas hiperintensas en las imágenes precontraste, mediante el análisis de los estudios de resonancia magnética (RM) dinámicos obtenidos tras la administración intravenosa del contraste.

Material y métodos: De 300 pacientes con lesiones hepáticas focales, se seleccionan 14 que presentaron lesiones hiperintensas precontraste, tuvieron un diagnóstico definitivo final (12 hepatocarcinomas, 2 metástasis), y se estudiaron con RM mediante secuencias EG potenciadas en T1 (EG-T1, con un TE doble para obtener imágenes en fase y en fase opuesta) y con secuencias EG-T1 dinámicas tras la administración del contraste (fase arterial temprana, portal, equilibrio y tardía). Se realizó una evaluación subjetiva del realce de la lesión. También se cuantificaron las relaciones entre la señal lesión-hígado y lesión-músculo, sin contraste y tras el contraste, para obtener el porcentaje de la diferencia de intensidad de señal post frente a precontraste. Las lesiones hiperintensas que pierden señal tras la administración de gadolinio se definieron como lesiones con realce paradójico.

Resultados: Sólo las 10 lesiones hiperintensas precontraste con hemorragia intratumoral presentaron realce paradójico. Las lesiones hiperintensas sin necrosis hemorrágica presentaron un realce convencional. Los valores de los porcentajes de la diferencia en la intensidad de señal fueron negativos en las lesiones con realce paradójico porque estas lesiones pierden intensidad de señal en las imágenes con contraste. En el grupo de realce paradójico estas diferencias fueron mayores en la fase portal que en la fase arterial.

Discusión: Las lesiones hiperintensas que no presentan captación relevante del contraste pasan, en los estudios dinámicos tras administrar contraste, de una hiperintensidad precontraste a una hipointensidad en las fases arterial y portal que sorprende por ser paradójica. El aumento en la señal del parénquima hepático y la disminución de la señal de la grasa en las imágenes EG-T1 fuera de fase tras administrar gadolinio hacen que el rango dinámico de la escala de grises se cierre y las lesiones previamente hiperintensas respecto al hígado pasen a ser hipointensas. El hecho de que las lesiones hepáticas con necrosis hemorrágica sean claramente avasculares intensifica este fenómeno paradójico. El análisis de la captación mediante el porcentaje de variación de la señal entre la imagen precontraste y la arterial y portal se ha demostrado muy útil para tipificar estas lesiones con necrosis hemorrágica.

Palabras clave: Resonancia magnética. Lesiones hepáticas focales. Captación de contraste.

Correspondencia:

LUIS MARTÍ-BONMATÍ. Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Dr. Peset. Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46004 Valencia. España.

Recibido: 10-I-2005

Aceptado: 17-III-2005

Paradoxical Signal Loss after Contrast Administration in Hyperintense MRI Liver Lesions: a Criterion of Intratumoral Hemorrhage

Introduction: Some lesions are less bright after injection of intravenous contrast than before its administration. This paradoxical signal loss has been described in the images of hyperintense fatty lesions but this phenomenon has not been studied in large series. Our objective was to evaluate the prevalence and nature of paradoxical signal loss in liver lesions that are hyperintense on precontrast images by analyzing the dynamic MRI studies obtained after intravenous contrast administration.

Material and methods: Of a total of 300 patients with focal liver lesions, we selected 14 that had a) hyperintense lesions on precontrast images, b) a definitive diagnosis (12 hepatocarcinomas, 2 metastases), and c) underwent T1-weighted gradient-echo MR sequences (GE-T1, with double TE to obtain in-phase and opposed-phase images) and dynamic T1-weighted gradient-echo sequences after intravenous contrast administration (early arterial phase, portal phase, equilibrium phase, and delayed phase). Enhancement was evaluated subjectively. We also quantified the differences in the signal intensity of the lesion and the liver parenchyma as well as between the lesion and muscle tissue before and after administration of contrast to ascertain the difference between precontrast and postcontrast signal intensity. Lesions that were hyperintense prior to the administration of contrast that exhibited signal loss after the administration of gadolinium were defined as lesions with paradoxical enhancement.

Results: Only 10 of the lesions that were hyperintense prior to the administration of contrast and had intratumoral hemorrhage showed conventional enhancement. The values of the percentages of the difference in signal intensity were negative in the lesions with paradoxical enhancement because these lesions exhibited signal loss on the postcontrast images. In the group with paradoxical enhancement these differences were greater in the portal phase than in the arterial phase.

Discussion: Paradoxical lesions that do not show relevant contrast uptake go from being hyperintense on precontrast images to hypointense in the arterial and portal phases after the administration of contrast. The increase in signal intensity in the liver parenchyma and the decrease in the signal of fat in gadolinium-enhanced out-of-phase T1-weighted gradient-echo images causes the dynamic range of the gray scale to narrow and lesions that were previously hyperintense with respect to the liver parenchyma become hypointense. The fact that liver lesions with hemorrhagic necrosis are clearly avascular intensifies this paradoxical phenomenon. The analyses of the uptake using the percentage of signal variation between the pre- and postcontrast images and between the arterial and portal phases have proven to be very useful for characterizing these lesions with hemorrhagic necrosis.

Key words: magnetic resonance; focal liver lesions; contrast uptake

El protocolo de estudio más usual, cuando se evalúan las lesiones focales hepáticas mediante resonancia magnética (RM), incluye la adquisición de secuencias eco de gradiente (EG) dinámicas potenciadas en T1 tras la administración intravenosa rápida de un quelato de gadolinio como medio de contraste extracelular. Esta secuencia dinámica consiste en bloques de imágenes 2D o 3D del hemiabdomen superior obtenidas antes y en distintos momentos tras la inyección del contraste. Las imágenes adquiridas poscontraste detallan el comportamiento de las lesiones en los momentos de máxima opacificación arterial, fase portal y en períodos tardíos una vez adquirido el estado de equilibrio entre los diversos compartimientos (arterial, extracelular, venoso).

Usualmente, el radiólogo realiza el análisis de las imágenes con la comparación de la señal y la morfología de la lesión en las diferentes fases (precontraste, arterial, portal, retrasada).

Los quelatos de gadolinio son agentes paramagnéticos cuyo efecto principal a las dosis usuales se manifiesta principalmente en las imágenes potenciadas en T1. En éstas, las lesiones que captan contraste se observarán como lesiones de mayor intensidad tras la administración en bolo frente a las imágenes precontraste. Sin embargo, se ha observado que algunas lesiones son menos brillantes tras la administración del contraste que antes de su inyección. Este descenso paradójico en la intensidad de la señal se ha descrito en lesiones grasas hiperintensas en las imágenes basales¹, pero su prevalencia y naturaleza en lesiones de otra naturaleza no se han estudiado en grandes series.

Nuestro objetivo es valorar la prevalencia y naturaleza del descenso paradójico de la señal en las lesiones hepáticas hiperintensas en las imágenes precontraste, mediante el análisis de los estudios de RM dinámicos obtenidos tras la administración intravenosa de contraste.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se revisan retrospectivamente las imágenes de RM de 300 pacientes con lesiones hepáticas focales. A todos los pacientes se les realizó el mismo protocolo de RM hepática, que incluía secuencias EG potenciadas en T1 dinámicas tras la administración de contraste intravenoso. De este grupo inicial se seleccionaron 128 pacientes con lesiones hepáticas focales, cuya naturaleza estaba confirmada con seguimientos seriados o estudios de anatomía patológica.

Dado que el realce paradójico ocurre en las lesiones que son hiperintensas en las imágenes potenciadas en T1 de las secuencias en vacío, se seleccionaron todos los casos con lesiones hiperintensas. Finalmente, el grupo de estudio incluyó a 14 pacientes (12 varones y 2 mujeres; media de edad, 68 años; intervalo, 58-77). En el diagnóstico definitivo final todas las lesiones eran malignas. La mayoría de ellas (12 casos, 86%) fueron carcinomas hepatocelulares (CHC), mientras que en 2 pacientes el diagnóstico fue de metástasis.

Métodos

Las imágenes se obtuvieron con un equipo de RM de 1,5 T (Gyrosan Intera T15, Philips Sistemas Médicos, Países Bajos) con gradientes de alta potencia. En todos los casos se utilizó una bobina de superficie de 4 elementos acoplados en fase junto a técnicas de aceleración mediante imagen en paralelo (SENSE®).

El protocolo de RM fue constante, y en todos los pacientes incluyó las secuencias transversales de 24 cortes de 7 mm de espesor separados 0,7 mm que se describen a continuación.

— Secuencia potenciada en T1 EG (EG-T1) con un TE doble para obtener imágenes en fase y en fase opuesta (17 s de adquisición durante un apnea, TR de 172 ms, TE de 2,3 y 4,6 ms, ángulo de 80°, matriz de 235 × 512 y campo de visión rectangular).

— Secuencia turbo espín eco con tiempo de inversión corto (TSE-STIR) (factor turbo de 12, TR de 3.305 ms, TE de 39 ms, TI de 160 ms, matriz de 213 × 512, campo de visión rectangular). El tiempo de adquisición de 35 s se distribuyó en dos apneas con una pausa entre ellas.

— Secuencia EG totalmente balanceada potenciada en T2/T1 (balance-FFE, TR de 5 ms, TE de 2,5 ms, ángulo de 60°, matriz de 288 × 512, campo de visión rectangular ajustado) adquirida en 13 s durante una apnea.

— Secuencia EG-T1 dinámica (TR de 122 ms, TE de 1,3 ms, ángulo de 70°, campo de visión rectangular, matriz de 258 × 512). Se obtuvieron cuatro fases tras la administración del contraste. La fase arterial temprana se obtuvo cuando el contraste se observó que llegaba a la aorta en una secuencia fluoroscópica transversal con una resolución temporal de 0,5 s y baja resolución espacial. La fase portal se obtuvo 34 s después del final de la adquisición arterial, y las fases de equilibrio y la tardía se adquirieron a los 70 y 130 s, respectivamente.

Todas las exploraciones se obtuvieron tras la administración intravenosa de 20 ml de Gd-DTPA-BMA (Gadodiamide®, Amersham-Health) a una velocidad de 3 ml/s. Se usó un inyector compatible con RM (Spectris®, Medrad).

Para poder evaluar el realce paradójico, dado que el realce del parénquima y el lavado de la lesión hacen que la mayoría de las lesiones hepáticas sean hipointensas respecto al parénquima hepático en las fases de equilibrio y tardías tras la administración del contraste, en este estudio sólo se evaluó el comportamiento de las lesiones en las secuencias EG-T1 en fase opuesta sin contraste (fig. 1A) y en las fases arterial (fig. 1B) y portal (fig. 1C) del estudio dinámico.

Además de la evaluación subjetiva del realce de la lesión, se obtuvieron valores de intensidad de señal de la lesión, del parénquima hepático y de la musculatura paravertebral mediante regiones de interés (ROI) definidas manualmente. Un mismo radiólogo situaba en la misma localización las regiones para cada estructura, tanto en las imágenes obtenidas precontraste, fase arterial y fase portal. Las regiones circundaban la parte más homogénea de las estructuras para evitar el efecto de volumen parcial. Al medir la intensidad de señal del hígado se evitaban los vasos intrahepáticos.

Se calcularon los ratios lesión-hígado (L/H) y lesión-músculo (L/M) en cada una de las fases según las siguientes fórmulas:

$$L/H = \text{señal de la lesión/señal del hígado}$$

$$L/M = \text{señal de la lesión/señal del músculo paravertebral}$$

Se calculó también la diferencia en los ratios L/H y L/M en fases sin contraste y con contraste. El porcentaje de la diferencia de intensidad de señal se calculó como:

$$([\text{ratio poscontraste} - \text{ratio precontraste}]/\text{ratio precontraste}) \times 100$$

y se obtuvo el porcentaje para L/H y L/M en las dos fases poscontraste. Si la lesión pierde señal en la fase con contraste el

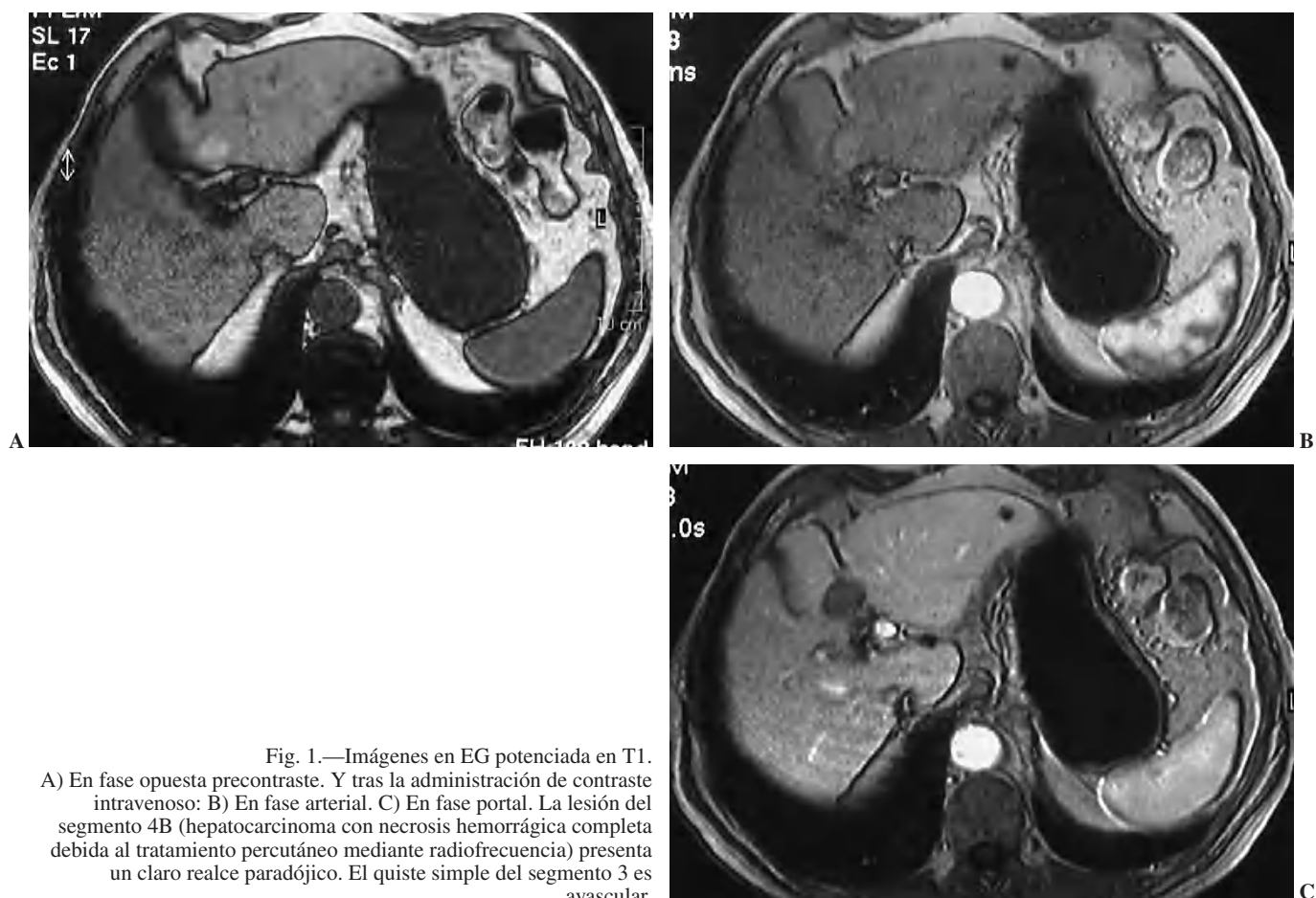


Fig. 1.—Imágenes en EG potenciada en T1.

A) En fase opuesta precontraste. Y tras la administración de contraste intravenoso: B) En fase arterial. C) En fase portal. La lesión del segmento 4B (hepatocarcinoma con necrosis hemorrágica completa debida al tratamiento percutáneo mediante radiofrecuencia) presenta un claro realce paradójico. El quiste simple del segmento 3 es avascular.

porcentaje es negativo, y si la lesión gana señal tras el contraste el porcentaje es positivo.

Las lesiones hiperintensas que pierden señal tras la administración de gadolinio se definieron como lesiones con realce paradójico. Las lesiones hiperintensas que no pierden intensidad de señal tras el gadolinio se definían como lesiones captantes convencionales.

Los resultados se expresan como la media \pm desviación estándar. El análisis estadístico se realizó con el test de la t de Student, y se consideró estadísticamente significativa una $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Las lesiones finalmente se diagnosticaron como hiperintensas sin hemorragia (3 CHC y 1 metástasis de melanoma) o hiperintensas debido a hemorragia intratumoral (9 CHC tratados con quimioembolización y radiofrecuencia, y 1 metástasis de hipernefoma con sangrado espontáneo). Ninguna lesión presentó un componente graso evidenciado en las secuencias en fase y fase opuesta del estudio EG-T1 precontraste.

Respecto a la captación, 10 lesiones tuvieron un realce paradójico (lesiones hiperintensas en imágenes en fase opuesta sin contraste que eran hipointensas en las imágenes poscontraste) (fig. 1), y 4 lesiones realzaron con el contraste de una forma convencional (lesiones hiperintensas en imágenes sin contraste que ganaban señal en las imágenes tras el contraste). Todas las lesiones con realce paradójico presentaban hemorragia intratumoral.

La tabla 1 muestra las ratios L/H y L/M evaluados en las tres fases (sin contraste, arterial precoz y portal). La tabla 2 muestra el porcentaje de las diferencias en la intensidad de señal. En el grupo de realce paradójico, la ratio L/H era menor en la fase arterial que en las imágenes sin contraste, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,05$). La ratio L/M no fue estadísticamente significativa entre los grupos.

Los valores de los porcentajes de las diferencias en la intensidad de señal fueron negativos en las lesiones con realce paradójico porque estas lesiones pierden intensidad de señal en las imágenes con contraste. En el grupo de realce paradójico estas diferencias fueron mayores en la fase portal que en la fase arterial. Los porcentajes de diferencias de intensidad de señal entre el grupo de realce paradójico y el otro grupo eran sin embargo mayores en la fase arterial que en la portal. El porcentaje de la diferencia de intensidad de señal entre la lesión y el hígado en los grupos de realce paradójico fue estadísticamente significativo ($p < 0,05$) tanto en la fase arterial como portal.

DISCUSIÓN

La hiperintensidad tumoral en imágenes precontraste se ha descrito tanto en lesiones hepáticas benignas como malignas²⁻⁴. La hiperintensidad dentro de las lesiones hepáticas focales observada en las secuencias potenciadas en T1 puede deberse a la existencia de diferentes cambios patológicos existentes en los tumores, que incluyen el depósito graso, el acúmulo de cobre, la

TABLA 1

RATIOS DE LA INTENSIDAD DE SEÑAL DE LA LESIÓN Y EL HÍGADO (L/H) Y LA LESIÓN Y EL MÚSCULO (L/M) EN LAS DIFERENTES FASES EVALUADAS Y EN LOS GRUPOS DE CAPTACIÓN DIFERENCIADA (PARADÓJICA FRENTE A CONVENCIONAL)

	<i>Precontraste</i>		<i>Fase arterial</i>		<i>Fase portal</i>	
	<i>Paradójica</i>	<i>Convencional</i>	<i>Paradójica</i>	<i>Convencional</i>	<i>Paradójica</i>	<i>Convencional</i>
L/H	1,46-0,33	1,35-0,43	0,88-0,32	1,66-0,42	0,68-0,22	1,15-0,40
L/M	2,01-0,51	1,96-0,82	1,31-0,44	2,48-0,41	1,20-0,37	2,04-0,55

TABLA 2

PORCENTAJE DE LA DIFERENCIA EN LA RATIO DE LA INTENSIDAD DE LA SEÑAL LESIÓN-HÍGADO (L/H) Y LESIÓN-MÚSCULO (L/M) EN FUNCIÓN DEL TIPO DE CAPTACIÓN (PARADÓJICA FRENTE A CONVENCIONAL) Y LA FASE DINÁMICA TRAS EL CONTRASTE

<i>Porcentaje</i>	<i>Paradójica</i>	<i>Convencional</i>
L/H fase arterial	-39,72 ± 18,32	31,71 ± 57,57
L/H fase portal	-53,43 ± 12,84	-14,57 ± 13,63
L/M fase arterial	-31,54 ± 23,39	40,83 ± 52,86
L/M fase portal	-37,59 ± 18,24	11,13 ± 26,62

alta concentración de proteínas, el acúmulo de melanina, la presencia de productos de degradación de la sangre y la existencia de una dilatación sinusoidal.

El cobre y la melanina dan una alta señal debido a su efecto paramagnético. La alta concentración de proteínas causa una hiperseñal debida a la ligazón del agua con la superficie de las proteínas macromoleculares. La intensidad de las áreas tumorales con hemorragia depende de la edad del hematoma; su hiperintensidad se atribuye al efecto paramagnético de la metahemoglobina, y el aumento en proteínas causado por el mayor número de hematíes por unidad de volumen.

En el hígado cirrótico, los nódulos de regeneración, tanto los displásicos como los meramente regenerativos, pueden ser hiperintensos principalmente por su alta concentración en cobre, y presentan un realce convencional durante la fase arterial y portal². El CHC puede ser hiperintenso debido a la presencia de metamorfosis grasa o hemorragia interna. Principalmente, el CHC tratado percutáneamente con quimioembolización transarterial y/o ablación con radiofrecuencia puede ser hiperintenso en las imágenes potenciadas en T1 en fase opuesta, debido a la necrosis hemorrágica cuando el tratamiento es eficaz^{5,6}.

Para diferenciar la hiperintensidad debida a esteatosis intratumoral de otras causas, se analizan las imágenes en fase opuesta. En estas imágenes, el vóxel que contiene una proporción similar de grasa y agua mostrará una reducción significativa de su intensidad respecto a las imágenes en fase. Este fenómeno, conocido como artefacto de cancelación de fase, se produce por la interferencia destructiva de la contribución a la señal global del agua y de la grasa en fase opuesta. La pérdida de intensidad de señal está más marcada en los vóxeles que representan una magnitud similar de agua y grasa, y es menor en los vóxeles en los que el agua o la grasa son predominantes. Dado que en nuestro estudio se han incluido sólo las lesiones hiperintensas en las imágenes EG-T1 en fase opuesta, es razonable concluir que la causa de la

hiperintensidad tumoral no se debía a la presencia de grasa intracelular intratumoral.

Las lesiones hiperintensas que no presentan captación relevante del contraste pasan, en los estudios dinámicos tras administrar contraste, de una hiperintensidad precontraste a una hipointensidad en las fases arterial y portal que sorprende por ser paradójica. El aumento en la señal del parénquima hepático y la disminución de la señal de la grasa en las imágenes EG-T1 fuera de fase tras administrar gadolinio (por el efecto de la cancelación de fase en los capilares del tejido subcutáneo) hacen que el rango dinámico de la escala de grises se cierre (los valores extremos estén más cercanos) y las lesiones previamente hiperintensas respecto al hígado pasen a ser hipointensas (de forma siempre relativa). El hecho de que las lesiones hepáticas con necrosis hemorrágica sean claramente avasculares intensifica este fenómeno paradójico.

Aunque el realce paradójico se había descrito previamente en tejidos grasos o lesiones grasas del sistema osteomuscular¹, en este estudio se ha encontrado una supresión paradójica de la intensidad de señal tras la administración de agentes de contraste paramagnético de las lesiones hepáticas con necrosis hemorrágica interna. El análisis de la captación mediante el porcentaje de variación de la señal entre la imagen precontraste y la arterial y portal se han demostrado muy útiles para tipificar estas lesiones con necrosis hemorrágica.

BIBLIOGRAFÍA

- Mitchell DG, Stolpen AH, Siegelman ES, Bolinger L, Outwater EK. Fatty tissue on opposed-phased MR images: paradoxical suppression of signal intensity by paramagnetic contrast agents. *Radiology*. 1996; 198:351-7.
- Krinsky GA, Israel G. Nondysplastic nodules that are hyperintense on T1-weighted gradient-echo MR imaging: frequency in cirrhotic patients undergoing transplantation. *AJR Am J Roentgenol*. 2003; 180:1023-7.
- Mathieu D, Paret M, Mahfouz A-E, Caseiro-Alves F, Tran van Nhieu J, Anglade M.-C, et al. Hyperintense benign liver lesions on spin-echo T1-weighted MR images: pathologic correlations. *Abdominal Imaging*. 1997;22:410-7.
- Lee MJ, Hahn PF, Saini S, Mueller PR. Differential diagnosis of hyperintense liver lesions on T1-weighted MR images. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;159:1017-20.
- Braga L, Semelka R, Pedro MS, De Barros N. Post-treatment malignant liver lesions. *MRI Clinics of NA*. 2002;10:53-73.
- Tsuda M, Rikimaru H, Majima K, Yamada T, Saito H, Ishibashi T, et al. Time-related changes of radiofrequency ablation lesion in the normal rabbit liver: findings of magnetic resonance imaging and histopathology. *Inv Radiol*. 2003;38:525-31.