

# UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA DOPPLER EN LA CARACTERIZACIÓN DE LAS LESIONES OCUPANTES DE ESPACIO HEPÁTICO

Delgado Blanco M.

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de La Coruña.

Los avances tecnológicos de las últimas dos décadas han modificado de forma espectacular la investigación de las enfermedades del hígado. La contribución de la ecografía ha sido decisiva para la caracterización morfológica de las lesiones ocupantes de espacio hepático (LOEH).

Como toda técnica que se precie, la ecografía ha evolucionado de forma sustancial. La exploración básica en módulo B se ve complementada con los módulos Doppler pulsado y color, con el módulo armónico, con el uso de potenciadores de la imagen color y, en un paso más, con medios de contraste ultrasónicos. También hay que añadir la disponibilidad de nuevos transductores que permiten imágenes con mayor resolución y nitidez. Todo ello tiene un objetivo prioritario, aumentar la sensibilidad y especificidad de esta técnica diagnóstica.

El estudio de la cavidad abdominal mediante ecografía-Doppler tiene una particularidad: los flujos sanguíneos a estudiar son lentos y en vasos de pequeño diámetro. Para este tipo de exploración se recomienda el sistema de Doppler pulsado. La asociación del módulo color nos permite la representación espacial del flujo sanguíneo. La escala de colores tiene un carácter direccional, de tal forma que la gama del rojo corresponde a los flujos que se aproximan al transductor y la gama del azul a los que se alejan del mismo. El módulo angio-Doppler y Armónico permite aumentar la sensibilidad en el estudio de vasos con bajo flujo.

El estudio de la señal Doppler a nivel de un vaso sanguíneo nos proporciona tres tipos de análisis:

**1. Análisis cualitativo:** Nos permite conocer si existe flujo o no en el interior de la estructura explorada, de qué tipo es (venoso/arterial) y cuál es su dirección.

**2. Análisis cuantitativo:** Es el más importante, permite la medición de la velocidad y del flujo.

**3. Análisis semicuantitativo:** Atiende a la mor-

fología del espectro de frecuencias y nos proporciona índices numéricos, basados en la relación existente entre la velocidad sistólica, la diastólica y/o la media de una misma onda.

3.1.- Índice de Pulsatilidad (IP) =  
Velocidad sistólica - Velocidad diastólica / Velocidad media.

3.2.- Índice de Resistencia (IR) =  
Velocidad sistólica - Velocidad diastólica / Velocidad sistólica.

De todas las lesiones hepáticas, el carcinoma hepatocelular (CHC) es el que tiene mayor entidad propia. Hoy día representa la quinta neoplasia más frecuente y la tercera causa de muerte por neoplasia<sup>(1)</sup>. El mejor conocimiento de sus factores etiológicos y su diagnóstico más temprano han posibilitado que hasta el 40 % de los enfermos se puedan beneficiar de tratamientos potencialmente curativos (resección, trasplante hepático y ablación percutánea). Por tanto es lógico que todos los esfuerzos vayan encaminados a una mejor caracterización de este tipo de lesiones, en especial en la población cirrótica.

En los últimos años se ha hecho un gran progreso para determinar la función de los mecanismos de señalización en la carcinogénesis hepática. La desregulación de esas vías de señalización y de sus componentes se ha asociado con propiedades esenciales de los tumores, como la proliferación celular, la evasión de apoptosis, la invasión tisular y la diseminación<sup>(2)</sup>. El CHC es un tumor muy vascularizado. La angiogénesis normal se basa en un equilibrio entre los factores estimuladores (proangiogénicos) y los inhibidores (antiangiogénicos). Cuando el tumor alcanza un tamaño de 1-2 mm de diámetro puede acontecer una alteración de este equilibrio. Entonces, las células tumorales infiltran a las células circundantes y los hepatocitos excretan en exceso factores angiogénicos: angiopoyetina 2, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEFG), factor de crecimiento placentario (PIGF), factor de crecimiento tumoral (TGF) alfa y beta, factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento pla-

**Tabla I. Patrones de ecografía Doppler en lesiones hepáticas.**

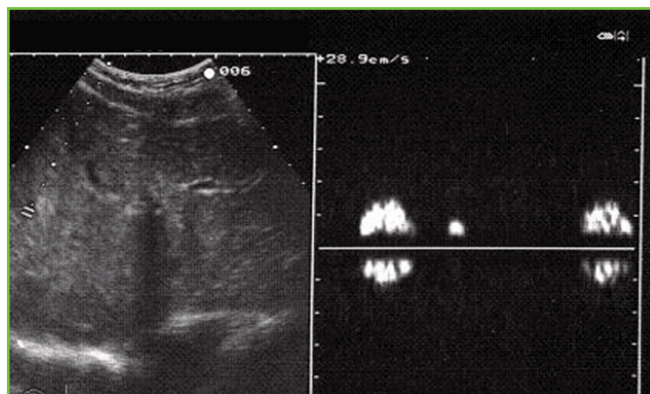
Lesión arterial	Captación		Índice resistencia
	Periférica	Central	
Adenoma	++	++	bajo
Angioma	+	+	bajo
HNF	+++	+++	bajo
CHC	+++	+++	elevado
Metástasis	++	+	medio

quetario (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF), factor de crecimiento hepatocitario (HGF) e interleukinas 4 y 8 (IL-4, IL-8)<sup>(3,4)</sup>. El resultado es un crecimiento vascular anómalo, caótico que caracteriza al CHC y que le distingue de otras lesiones hepáticas. La presencia de lagos vasculares y fistulas arterio-venosas han sido postulados por diferentes autores como la base anatómica del flujo turbulento<sup>(5-7)</sup>.

En las dos últimas décadas se han publicado numerosos estudios sobre la caracterización tisular de los tumores hepáticos mediante Doppler, muchos de ellos con resultados contradictorios. Los primeros estudios asociaban la presencia de señales vasculares a malignidad. Los últimos estudios, efectuados con equipos más sofisticados, han evidenciado la existencia de lesiones poco vascularizadas sin un correlato histológico de malignidad. Estas modificaciones son fruto de los avances tecnológicos y, también, de una mejor preparación del explorador. No obstante la falta de homogeneidad no ha permitido establecer unos criterios uniformes que puedan ser comparados para establecer el grado de sensibilidad y, sobre todo, de precisión diagnóstica.

El flujo turbulento es típico de las lesiones muy vascularizadas, CHC y de algunas metástasis (hiper nefroma, tumores tiroideos y neuroendocrinos). Por el contrario la mayoría de metástasis tienen una pobre vascularización. Los tumores benignos pueden tener patrones vasculares muy específicos según la lesión evaluada. Algunas de estas características permiten establecer unas comparaciones, cuando son estudiadas con módulo Doppler, que se detallan de forma general en la **tabla 1**.

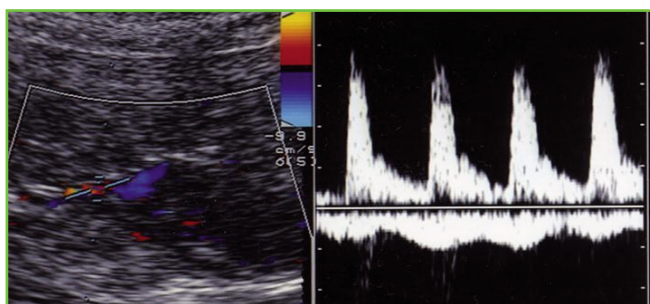
El ANGIOMA HEPÁTICO se caracteriza por tener un patrón "en mancha". La vascularización central es escasa y ausente en la periferia. Al ser lesiones formadas por vasos sanguíneos normales, a diferencia de las lesiones malignas, muestran una onda espectral con una frecuencia sistólica máxima baja (**Figura 1**), similar a la observada en las ramas arteriales intrahepáticas de los sujetos sanos<sup>(8,9)</sup>.



**Figura 1**

Ecografía con Doppler pulsado de un angioma de pequeño tamaño localizado en el lóbulo hepático derecho.

El ADENOMA HEPÁTICO muestra señal vascular central y periférica. Ambas pueden ser venosas y arteriales. Las señales arteriales son de baja impedancia (IR: 0.45 – 0.68), con una frecuencia sistólica máxima de 4 kHz (**Figura 2**). Los registros venosos son de muy baja amplitud, casi planos<sup>(10,11)</sup>.



**Figura 2**

Registro Doppler color de un Adenoma hepático.

La HIPERPLASIA NODULAR FOCAL es una lesión constituida por un nódulo de tamaño variable. La zona central es densa y de ella parten septos fibrosos. La imagen ecográfica en modo B se caracteriza por ser un área nítida, por lo general única e hipocogénica, aunque también puede ser iso e hiperecogénica. Con módulo Doppler color es una lesión hipervascular. Los vasos sanguíneos tienen características arteriales y adquieren una disposición centrípeta, es decir hacia el centro del tumor<sup>(12-16)</sup>.

Estos hallazgos pueden ser observados también en el CHC y en las metástasis hipervasculares (hiper nefroma, tiroides y neuroendocrinas). La característica distribución en "rueda de carro" de las lesiones de mayor tamaño puede apoyar el diagnóstico de HNF. A pesar de que los flujos arteriales muestran velocidades de "pico sistólico" elevadas, el estudio semicuantitativo se caracteriza por un IR inferior al que presentan otras lesiones hipervascularizadas como las metástasis (**Figura 3**). Esta particularidad es muy útil en el diagnóstico diferencial basado sólo en criterios ecográficos<sup>(17)</sup>

El CHC es un importante problema de salud. En los pacientes cirróticos es la causa más importante de

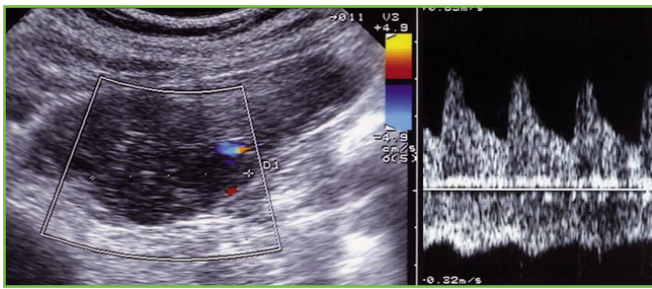


Figura 3

Hiperplasia nodular focal con registro Doppler pulsado.

mortalidad<sup>(1)</sup>. Los programas de diagnóstico temprano tienen por finalidad mejorar el pronóstico de vida. Cuanto más pequeño sea el tumor, mayores son las posibilidades terapéuticas curativas (resección, trasplante, ablación percutánea). La interpretación de las lesiones de pequeño tamaño detectadas en pacientes cirróticos no es fácil de definir con seguridad.

El CHC de pequeño tamaño puede subdividirse en dos entidades bien diferenciadas<sup>(18)</sup>. El CHC precoz se corresponde con un "carcinoma in situ". Su celularidad expresa diferentes grados de displasia sin invasión vascular. Adquiere un aspecto nodular escasamente definido, ya que carece de cápsula, y se caracteriza por ser hipovascular. El CHC pequeño es nodular, posee cápsula y es hipervascular. Su estudio microscópico se corresponde con el de un auténtico tumor, con invasión de los vasos portales e, incluso, con micrometástasis en el tejido circundante<sup>(19)</sup>.

En estos estadios del CHC, la información aportada por la ecografía Doppler color es controvertida. Según los estudios efectuados por Tanaka<sup>(20)</sup>, Lencioni<sup>(21)</sup> y Koito<sup>(22)</sup> en los carcinomas precoces no se detectó flujo pulsado ni flujo color, por el contrario en los CHC pequeños (tamaños inferiores a 2 – 3 cm) se registraron flujos arteriales hasta en el 82 % de las lesiones. Estos hallazgos han sido corroborados por Choi et al<sup>(23)</sup> al utilizar power Doppler y segundo armónico.

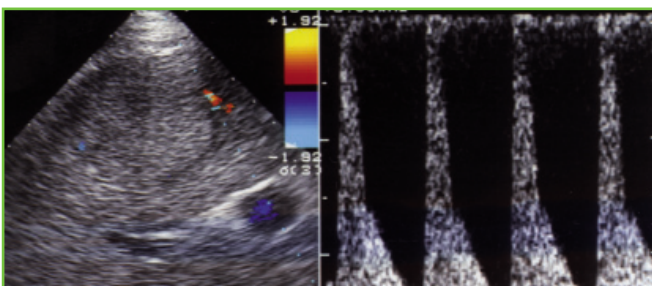


Figura 4

Registro Doppler correspondiente a un CHC de 5 cm de diámetro.

Cuando se estudia el CHC de mayor tamaño (> 2-3 cm) con módulo Doppler se observan unos característicos registros arteriales (Figura 4), de alta frecuencia que pueden llegar a los 10 kHz<sup>(6)</sup>. Es de entender que estos registros son proporcionales al tamaño tumoral y al grado de vascularización<sup>(24)</sup>. No obstante conviene señalar que este hallazgo no es patognomónico de CHC, de hecho también se observa en la hiperplasia nodular focal y en las metástasis de tumores hipervascularizados (tiroides, hipernefoma y

neuro-endocrinos)<sup>(17, 25, 26)</sup>. En los estadios muy avanzados de la cirrosis, no es infrecuente encontrar señales de estas características debido a la gran proliferación de fístulas arterio-venosas<sup>(27, 28)</sup>. El uso de power Doppler incrementa la percepción de imágenes vascularizadas de pequeño tamaño<sup>(23, 29, 30)</sup>.

Conviene insistir que en la mayoría de los casos la distribución típica de las señales vasculares tumorales no proporciona criterios diagnósticos fiables para diferenciar entre CHC y otras lesiones hepáticas muy vascularizadas. El Doppler color y el power Doppler deben utilizarse, por tanto, para detectar señales vasculares, y a continuación realizar un análisis espectral para obtener unos parámetros cuantitativos, como la frecuencia máxima y el índice de resistencia, que permitan diferenciar unas lesiones de las otras.

La valoración no invasiva de la necrosis tumoral tras tratamiento percutáneo del CHC ha sido evaluada con Doppler con resultados satisfactorios<sup>(31)</sup>. Sin embargo, la ausencia de unos criterios bien definidos y la gran disparidad de los métodos de exploración utilizados no ha permitido establecer unos patrones de referencia.

La mayoría de las METÁSTASIS hepáticas son hipovasculares. La imagen Doppler es inespecífica, indistinguible de otras lesiones, fundamentalmente benignas. Cuando están vascularizadas pueden confundirse con el CHC (Figura 5). En estos casos el único dato diferencial es la presencia de un flujo arterial de velocidad sistólica máxima inferior al del hepatoma<sup>(9, 17)</sup>.

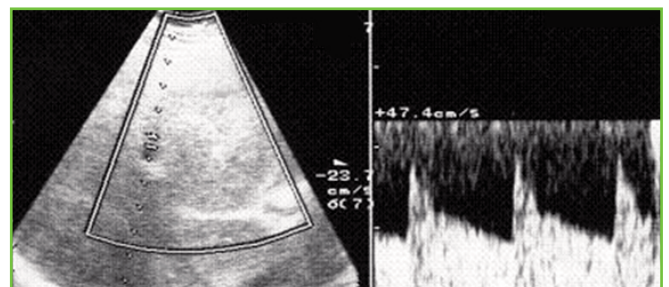


Figura 5

Señal arterial en una metástasis de tumor neuroendocrino.

En definitiva, el estudio de las lesiones hepáticas con módulo Doppler supuso un adelanto sustancial, dado su escasa invasividad. No obstante, la ausencia de unos patrones diagnósticos bien definidos, unido al amplio abanico de equipos disponibles ha restringido la generalización de su uso en este campo.

Hoy día, la existencia de equipos mucho más sofisticados, la adición de contrastes de segunda generación y una tendencia a homologar el método de exploración puede permitir que la ecografía sea considerada una técnica diagnóstica de primera línea. Se hace necesario fomentar la realización de estudios, bien diseñados, que comparen los hallazgos ecográficos con los de otras técnicas (tomografía computada, resonancia magnética) en la caracterización de las lesiones hepáticas. Sólo así, se podrán tener unos parámetros que sirvan de guía para establecer un diagnóstico de elevada fiabilidad.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362:1907-17.
2. Tovar V, Villanueva A, Llovet JM. Biología molecular y genética en el cáncer de hígado. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 360-9.
3. Semela D, Dufour JF. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004; 41:864-80.
4. Kerbel R. Molecular origins of cancer. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med* 2008; 358: 2039-49
5. Gammil SL, Shipkey RB, Himmelfarb EH, Parvey LS, Rabinowitz JG. Roentgenology-pathology correlative study of neovascularity. *AJR* 1976; 126: 376-85.
6. Taylor KJW, Ramos I, Morse SS, Fortune K, Hammers L, Taylor CR. Focal liver masses: differential diagnosis with pulsed Doppler. *Radiology* 1987; 164: 643-7.
7. Taylor KJW, Ramos I, Carter D, Morse SS, Snower D, Fortune K. Correlation of Doppler US tumor signals with neovascular morphological features. *Radiology* 1988; 166: 57-62.
8. Numata K, Tanaka K, Mitsui K, Morimoto M, Inoue S, Yonezawa H. Flow characteristics of hepatic tumors at color Doppler sonography: correlation with arteriographic findings. 1993; 160: 515-21.
9. Gaiani S, Casali A, Serra C, Piscaglia F, Gramantieri L, Volpe L, et al. Assessment of vascular patterns of small liver mass lesions: value and limitations of the different Doppler US modalities. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3537-46.
10. Golli M, Van Nhieu JT, Mathieu D, Zafrani ES, Cherqui D, Dhumeaux D, et al. Hepatocellular Adenoma: Color Doppler US and pathologic correlations. *Radiology* 1994; 190: 741-4.
11. Bartolozzi C, Lencioni R, Paolicchi A, Moretti M, Armillotta N, Pinto F. Differentiation of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia of the liver: comparison of power Doppler imaging and conventional color Doppler sonography. *Eur Radiol* 1997; 7: 1410-5.
12. Fukukura Y, Nakashima O, Kusaba A, Kage M, Kojiro M. Angioarchitecture and blood circulation in focal nodular hyperplasia of the liver. *J Hepatol* 1998; 29: 470-5.
13. Wang LY, Wang JH, Lin ZY, Yu ML, Lu SN, Chuang WL, et al. Hepatic focal nodular hyperplasia: findings on color Doppler ultrasound. *Abdom Imaging* 1997; 22: 178-81.
14. Golli M, Mathieu D, Anglade MC, Cherqui D, Vasile N, Rahmouni A. Focal nodular hyperplasia of the liver: value of color Doppler US in association with MR imaging. *Radiology* 1993; 187: 113-7.
15. Uggowitz MM, Kugler C, Mischinger HJ, Groll R, Ruppert-Kohlmayr A, Preidler K-W, et al. Echo-enhanced Doppler sonography of focal nodular hyperplasia of the liver. *J Ultrasound Med* 1999; 18: 445-51.
16. Gaiani S, Piscaglia F, Serra C, Bolondi L. Hemodynamics in focal nodular hyperplasia. *J Hepatol* 1999; 31: 576.
17. Gaiani S, Volpe L, Piscaglia F, Bolondi L. Vascularity of liver tumours and recent advances in Doppler ultrasound. *J Hepatol* 2001; 34: 474-82.
18. Yoshida H, Yoshida H, Shiina S, Omata M. Early liver cancer: concepts, diagnosis, and management. *Int J Clin Oncol.* 2005;10:384-90.
19. Kojiro M, Roskams T. Early carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis.* 2005;25:133-42.
20. Tanaka S, Kitamura T, Fujita M, Kasugai H, Inoue A, Ishiguro A. Small hepatocellular carcinoma: differentiation from adenomatous hyperplastic nodule with Doppler flow imaging. *Radiology* 1992; 182: 161-5.
21. Lencioni R, Mascalchi M, Caramella D, Bartolozzi C. Small hepatocellular carcinoma: differentiation from adenomatous hyperplasia with color Doppler US and dynamic Gd-DTPA-enhanced MR imaging. *Abdom Imaging* 1996; 21: 41-8.
22. Koito K, Namieno T, Morita K. Differential diagnosis of small hepatocellular carcinoma and adenomatous hyperplasia with power Doppler sonography. *AJR* 1998; 170: 157-61.
23. Choi BI, Kim TK, Han JK, Kim AY, Seong CK, Park SJ. Vascularity of hepatocellular carcinoma: assessment with contrast-enhanced second harmonic versus conventional power Doppler US. *Radiology* 2000; 214: 381-6.
24. Bolondi L, Gaiani S, Li Bassi S, Santi V, Benzi G, Zironi G, et al. Colour Doppler and duplex investigation of vascular signals arising from hepatocellular carcinoma (HCC). *Gastroenterology International* 1989; 2: 30-2.
25. Reinhold C, Hammers L, Taylor CR, Quedens-Case CL, Holland CK, Taylor KJW. Characterization of focal hepatic lesions with Duplex sonography: findings in 198 patients. *AJR* 1995; 164: 1131-5.
26. Learch TJ, Ralls RW, Johnson MB, Jeaffrey RB, Nino-Murcia M, Lee KP, et al. Hepatic focal nodular hyperplasia: findings with color-Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 1993; 12: 541-4.
27. Gaiani S, Li Bassi S, Zironi G, Bolondi L, Barbara L. Caution in the interpretation of Doppler signals of HCC. *Gastroenterology* 1990; 99: 1860.
28. Kudo M, Tomita S, Tochio H, Minowa K, Todo A. Intrahepatic porto-systemic venous shunt: diagnosis by color flow imaging. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 723-9.
29. Hosoki T, Mitomo M, Choi S, Miyahara N, Ohtani M, Morimoto K. Power Doppler compared with color Doppler and angiography. *Acta Radiologica* 1997; 38: 422-7.
30. Imamura M, Shiratori Y, Shiina S, Sato S, Obi S, Okudaira T, et al. Power Doppler sonography for hepatocellular carcinoma: factors affecting the power Doppler signals of the tumors. *Liver* 1998; 18: 427-33.
31. Bartolozzi C, Lencioni R, Ricci P, Paolicchi A, Rossi P, Passariello R. Hepatocellular carcinoma treatment with percutaneous ethanol injection: evaluation with contrast enhanced color Doppler US. *Radiology* 1998; 209: 387-93.