

RESONANCIA CEREBRAL FETAL: HALLAZGOS EN LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: **Amelia Fernández Zubillaga**, Cristina Utrilla Contreras, Aránzazu Royo Orejas, Pilar Soledad García Raya, María De La Calle Fernández-Miranda, Gonzalo Garzón Moll

Objetivos Docentes

La infección congénita por citomegalovirus (CMV) es la infección intrauterina más frecuente, y afecta a un 0,6 - 0,7 % de los nacidos vivos en países desarrollados [1]. Es la primera causa de retraso mental de origen prenatal y la principal causa de sordera de causa congénita no genética. La ecografía es la técnica de imagen de elección para su diagnóstico y seguimiento, no obstante, la Resonancia Magnética (RM) prenatal aporta información adicional importante y puede mostrar hallazgos en casos con ecografía negativa.

Los objetivos de este trabajo son:

- Describir el amplio espectro de lesiones producidas por el CMV en el encéfalo del feto.
- Reconocer los hallazgos de imagen de la infección congénita por CMV en RM cerebral fetal.
- Correlacionar los hallazgos prenatales con el pronóstico y neurodesarrollo postnatal.

Revisión del tema

Introducción.

La infección congénita por CMV es la infección intrauterina más frecuente, y afecta a un 0,6-0,7% de los nacidos vivos en países desarrollados [1]. Es la primera causa de sordera de causa congénita no genética y puede ocasionar déficits neurológicos permanentes. Aproximadamente el 90 % de los lactantes que han contraído la infección intraútero son asintomáticos al nacimiento. El 10-15% de éstos, así como casi todos los que son sintomáticos en el período neonatal, desarrollarán patología neurológica permanente que puede incluir sordera, déficits visuales, epilepsia y retraso mental [1].

La razón del daño cerebral en esta infección radica en el neurotropismo específico del CMV. El virus infecta las células precursoras del neuroepitelio en la matriz germinal y puede causar disminución de la proliferación neuronal, migración neuronal incompleta y organización anómala del córtex. Además la respuesta inmune inflamatoria asociada a la infección de la astrogliá produce factores neurotóxicos responsables de áreas focales de necrosis y calcificaciones. La infección de la placenta contribuye simultáneamente al daño mediante hipoperfusión [2].

El objetivo al realizar pruebas diagnósticas a estas gestantes es determinar en el feto infectado la

existencia y en su caso la extensión del daño cerebral, evaluar la severidad de la enfermedad y predecir el pronóstico neurológico.

La técnica de imagen de elección para el diagnóstico y seguimiento de los fetos con infección confirmada es la ecografía. Sin embargo, la RM fetal puede aportar información complementaria importante y revelar alteraciones en casos en los que la ecografía no muestra hallazgos [3, 4, 5].

Hallazgos en RM fetal de la encefalitis fetal por CMV

La infección por CMV produce un amplio espectro de alteraciones en el encéfalo del feto, dependiendo en parte de la edad gestacional en el momento de la infección. Debido a que distintas áreas del sistema nervioso maduran en diferentes plazos y la infección puede persistir durante un tiempo relativamente largo, en casos severos podemos encontrar una asociación de malformaciones y lesiones destructivas [6, 7].

La RM se realiza casi siempre después de una ecografía de seguimiento, habitualmente la ecografía de la semana 20 de la gestación. Es importante que el radiólogo conozca los hallazgos de la ecografía obstétrica y la fecha estimada de seroconversión (infección materna).

Los hallazgos que revisamos a continuación deben buscarse activamente al realizar la RM prenatal a fetos en riesgo de infección congénita, ya sea por historia o analítica materna, o por hallazgos sugestivos de infección en ecografía (hiperrecogenicidad intestinal, calcificaciones hepáticas, microcefalia). La identificación de cualquiera de ellos debe hacernos buscar específicamente los demás, especialmente en fetos microcefálicos.

Malformaciones: alteraciones del plegamiento cortical

La infección de la matriz germinal y de la astrogliá produce menor proliferación neuronal, retraso y alteración de la migración neuronal, que a su vez provoca plegamiento cortical anómalo. Se puede ver un amplio espectro de trastornos de la migración que se han correlacionado con la fecha de la gestación en la que el virus cruza la placenta. Si la infección ocurre antes de la semana 16-18 de edad gestacional, se ha descrito lisencefalia [8]. Entre las semanas 18 y 24, predomina la polimicrogiria (Fig. 1) y se han descrito casos de esquicefalia y displasia cortical focal en hendidura. Si el feto se infecta en el tercer trimestre, el patrón giral tiende a ser normal [9].

Estas lesiones, asociadas siempre a mal pronóstico neurológico, se detectan mejor con RM que con ecografía [3, 4]. La exploración del córtex por ecografía se ve limitada por la necesidad de incidir por fontanelas y la progresiva osificación de los huesos de la calota a medida que avanza la gestación, que produce sombra acústica sobre el parénquima periférico.

Lesiones en polos temporales

La sustancia blanca de la región temporopolar parece tener vulnerabilidad selectiva a esta infección, por causas que desconocemos. Se han descrito varios patrones de afectación [1]: El más leve es una hiperintensidad excesiva en T2 de la sustancia blanca temporal anterior, un hallazgo subjetivo y difícil de diferenciar de la hiperintensidad fisiológica de esa región en la etapa fetal. Si es la única lesión, no se ha demostrado correlación con pronóstico neurológico desfavorable [10] (Fig. 2).

Se observan con mayor claridad las lesiones quísticas, bien quistes separados del ventrículo por un septo, o bien dilatación de la porción ventral del asta temporal [8]. Pueden ser uni o bilaterales y son altamente sugestivas de encefalitis por CMV [1](Fig. 3)(Fig. 4)(Fig. 5). Se detectan mejor con RM que con ecografía [5]. Habitualmente no son un hallazgo aislado [11]. Pueden ser menos evidentes en controles tras el nacimiento, razón por la que la RM prenatal puede ser más específica para el diagnóstico (Fig. 6). Es posible que guarden relación con la displasia hipocampal (hipocampos de orientación vertical) que se describe en la RM postnatal de algunos de estos pacientes.

Las lesiones quísticas suelen asociarse a otros hallazgos como alteraciones corticales e hipoplasia cerebelosa. La hiperintensidad en T2 de la sustancia blanca temporal puede verse de forma aislada, y su pronóstico no está claro [10].

Sinequias ventriculares o septos intraventriculares

Se trata de septos finos que cruzan las astas ventriculares, frecuentemente las astas occipitales. Se consideran altamente sugestivos de encefalitis por CMV [11]. Se demuestran mejor en HASTES finos sagitales y axiales (Fig. 7). A veces causan dilatación del asta que disminuye en RM postnatal. Se originan por coalescencia de múltiples pseudoquistes periventriculares debidos a necrosis de matriz germinal y separación secundaria del epéndimo que queda dentro del asta ventricular [11] (Fig. 8).

Hipoplasia, displasia cerebelosa

Las alteraciones cerebelosas se describen con incidencia variable en series prenatales y postnatales [5, 8]. Otras enfermedades que alteran la migración neuronal tienden a no afectar al cerebelo.

La hipoplasia se diagnostica midiendo los diámetros cerebeloso transverso (DTC), y vermiano anteroposterior y craneocaudal (VAP, VCC), y comparándolos con tablas biométricas para la edad gestacional [12, 13, 14]. Puede ser hipoplásico el vermis (Fig. 9), el cerebelo entero, o menos frecuentemente un hemisferio. Se puede observar el ángulo tegmento-vermiano (Fig. 10) ampliado [12] y megacisterna magna por hipoplasia del vermis posterior (Fig. 11). Existe variabilidad individual en la cronología del cierre del cuarto ventrículo, en las semanas 20-21 de gestación pueden darse falsos positivos de hipoplasia de vermis, en caso de sospecha se aconseja cautela en el informe y realizar RM de control pasada la semana 24.

También pueden observarse áreas de displasia cortical cerebelosa (Fig. 12), similar pero menos frecuente que las malformaciones corticales cerebrales. Se han descrito casos con hemorragia, calcificaciones y quistes.

Las lesiones cerebelosas aparece sobre todo en infección en el primer trimestre y asocian mal pronóstico neurológico La ausencia de hipoplasia cerebelosa no es garantía de neonato asintomático [16].

Alteraciones de sustancia blanca

Las lesiones de sustancia blanca son prominentes en las RM postnatales en los casos severos, se han descrito varios patrones: parietal multifocal, multifocal con polimicrogiria y difusa con polimicrogiria [1]. Son menos conspicuas en las exploraciones prenatales por la hiperintensidad intrínseca en T2 de la sustancia blanca no mielinizada del feto. Resultan más evidentes cuando son asimétricas [17]. Puede observarse un halo de sustancia blanca periventricular hiperintensa en T2, posiblemente correspondiente a la hiperecogenicidad subependimaria descrita en ecografía, y atribuída a ventriculitis (11) (Fig. 13) (Fig. 14).

Ventriculomegalia

El atrio ventricular medido en incidencia axial en posición dorsal al tálamo, debe ser menor o igual a 10 mm durante toda la gestación. La ampliación ventricular es inespecífica, se puede observar en malformaciones, cromosomopatías, otras infecciones, pero asociada a microcefalia o a calcificaciones es muy sospechosa de CMV [11, 3]. A veces es el único hallazgo en la ecografía del segundo trimestre que hace que se indique la RM. Tiende a ser leve-moderada en el feto [17] (Fig. 15).

Microcefalia / microencefalia

La microencefalia se define como: diámetros de los hemisferios cerebrales por debajo del percentil 5 para la edad gestacional. En esta infección se debe a la menor proliferación neuronal secundaria a la infección de la matriz germinal, y en menor medida a los cambios destructivos. La RM permite valorar mejor que la ecografía la microencefalia ya que obtiene imágenes del manto cortical y el espacio subaracnoideo independientemente de la presentación del feto y el grado de osificación de la calota, que interfieren con la exploración del córtex con ecografía. También a veces es difícil en US obtener incidencias axiales puras para medir diámetros. Los diámetros encefálicos obtenidos se comparan con tablas biométricas para la edad gestacional [12, 13, 14] (Fig. 16).

La microcefalia: tamaño reducido del cráneo, se valora con facilidad con ecografía, se emplean tablas de diámetros craneales, diferentes de las de RM. Tanto la microcefalia como la microencefalia se ven hasta en 25% de los pacientes [5, 18] y se correlacionan con mal pronóstico del neurodesarrollo.

Calcificaciones

Las calcificaciones parenquimatosas son un hallazgo clásico de la encefalopatía por CMV explorada por ecografía o por tomografía computerizada (TC). La ecografía tiene una tasa de detección más alta que la RM [3, 4, 5], en la que se necesitan secuencias T1 o T2* por su escasa expresividad en T2. Su localización es preferentemente periventricular, punteadas o en placa [11]. Son un hallazgo inespecífico, que se puede observar en otras infecciones.

Quistes subependimarios

Un quiste periventricular unilateral como hallazgo aislado puede ser no significativo pero si son bilaterales deben hacer sospechar patología. Son inespecíficos, se presentan en enfermedades infecciosas, cromosómicas, metabólicas, mitocondriales. El mecanismo de formación es probablemente similar al de los quistes de los polos temporales, por coalescencia de focos necróticos de matriz germinal o secuelas de ventriculitis [11] ([Fig. 17](#)).

Valor pronóstico de los hallazgos

La asociación de hipoplasia cerebelosa, quistes en polos temporales, microencefalia y alteraciones del manto cortical se ha correlacionado en todos nuestros casos con mal pronóstico neurológico: sordera neurosensorial, epilepsia y retraso mental ([Fig. 18](#)).

No está claro el valor pronóstico de hallazgos sutiles tales como focos aislados de hiperseñal de sustancia blanca en lóbulos temporales o quistes subependimarios aislados [10, 11] ([Fig. 2](#)).

La ausencia de hallazgos tanto en ecografía como en RM permite dar un pronóstico tranquilizador a los padres [10]. Si la infección se produjo en el primer trimestre, se aconseja realizar pruebas de imagen de seguimiento durante el resto de la gestación. Aunque permanezcan libres de alteraciones hasta el nacimiento, siempre existe el riesgo de hipoacusia neurosensorial que puede aparecer hasta los 3 años de vida.

Imágenes en esta sección:

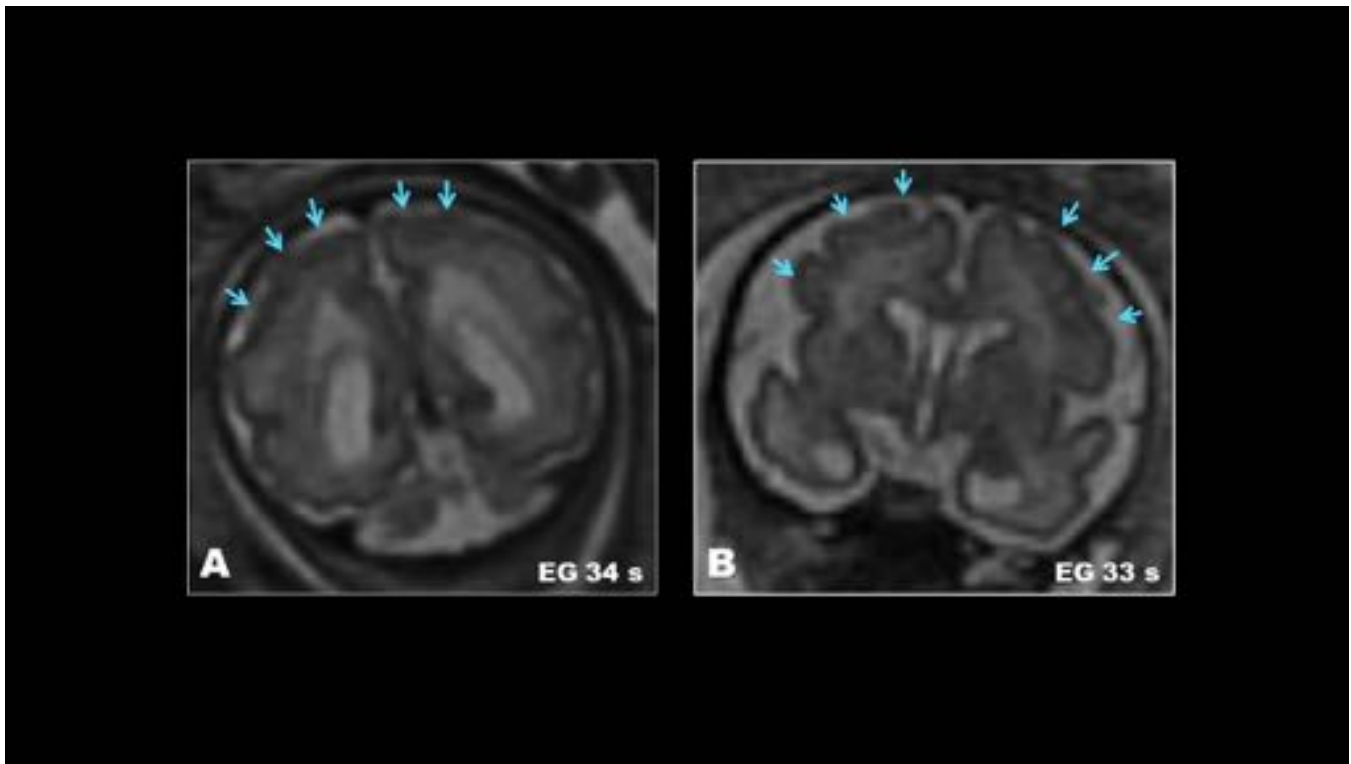


Fig. 1: A) HASTE coronal, feto de 34 semanas de edad gestacional (sEG). B) HASTE coronal, feto de 33 sEG. Se observan áreas de polimicrogiria (flechas azules) parietal en (A), frontal en (B) en forma de engrosamiento del manto cortical con giros pequeños y surcos poco profundos.

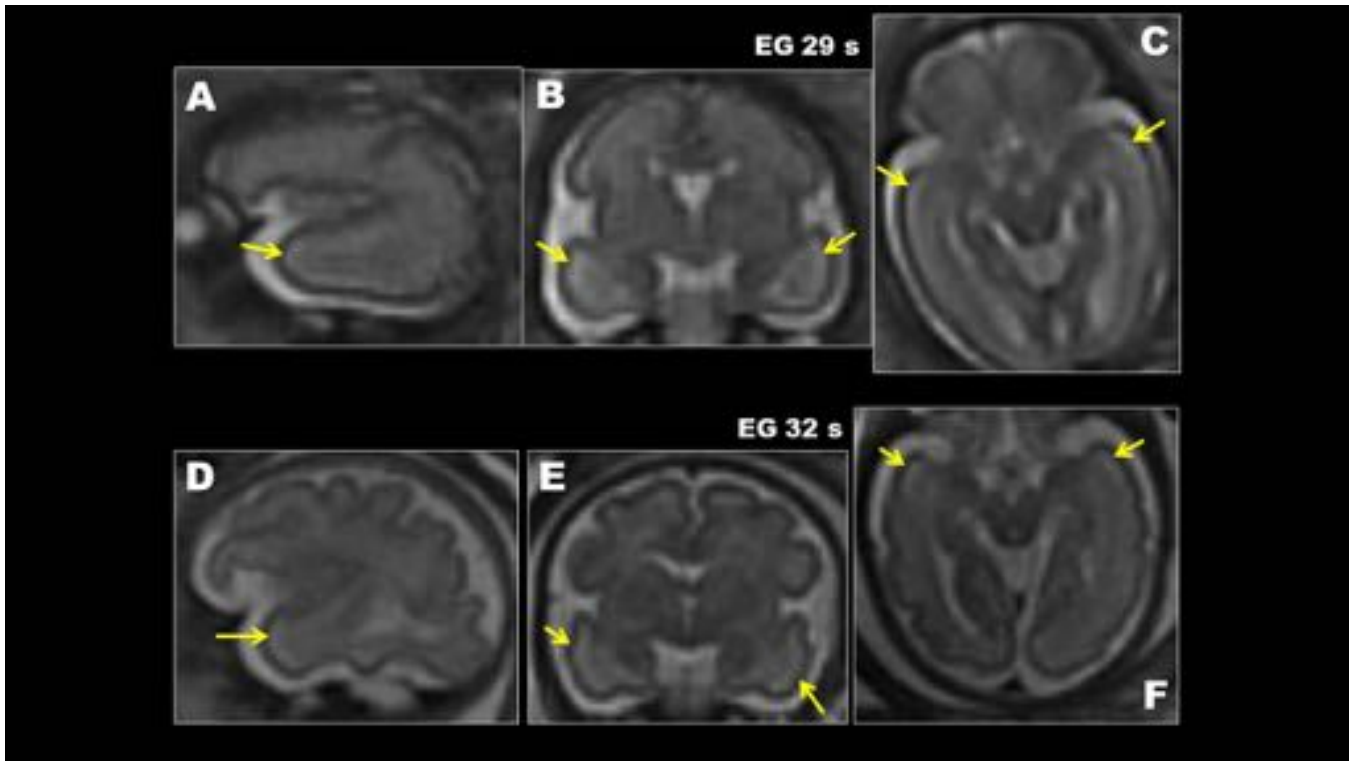


Fig. 2: Hiperintensidad de sustancia blanca subcortical temporal (flechas amarillas). Feto de 29 sEG infectado, HASTE (A) sagital, (B) coronal, (C) axial. Feto de 32 s EG infectado, HASTE (D) sagital, (E)

coronal, (F) axial. Éste era el único hallazgo en ambas exploraciones. Ambos niños están asintomáticos tras 3 y 5 años de seguimiento, respectivamente.

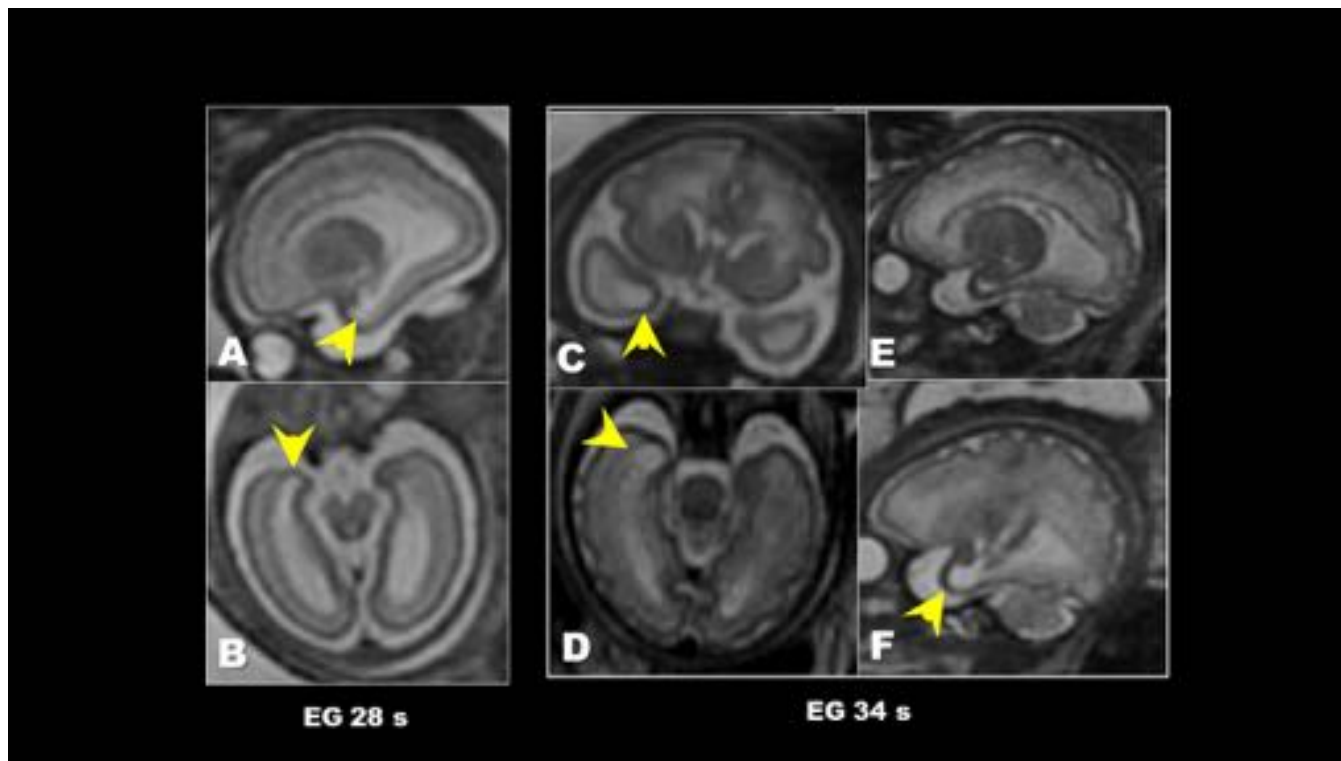


Fig. 3: A), B) Feto de 28 semanas. HASTE (A) sagital, (B) axial. El mismo feto a las 34 sEG, HASTE (C) coronal, (D) axial, (E)(F) sagital: lesión quística en el extremo ventral del lóbulo temporal derecho (puntas de flecha amarillas).

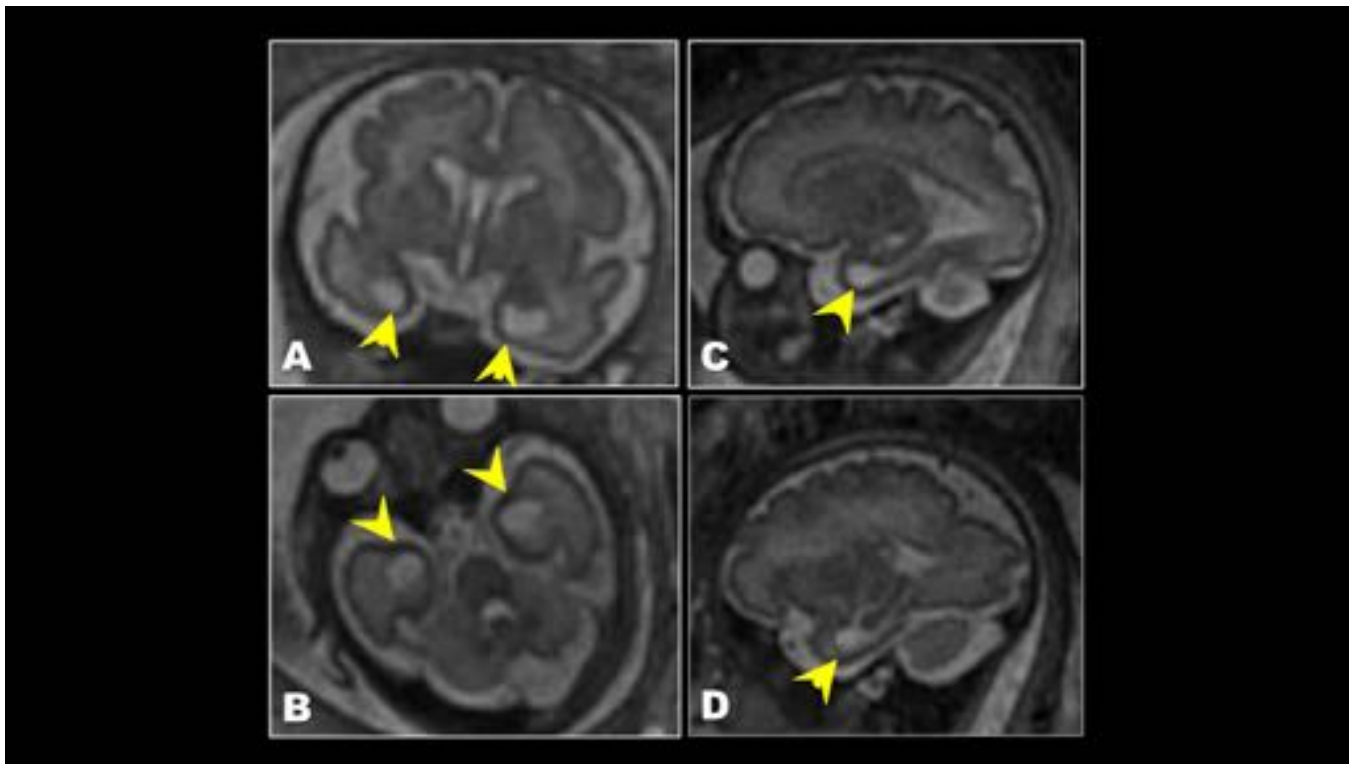


Fig. 4: Feto de 33 semanas de EG. Imágenes HASTE en incidencias coronal (A), axial (B) y sagital (C,D). Se observan lesiones quísticas en ambos polos temporales (puntas de flecha amarillas).

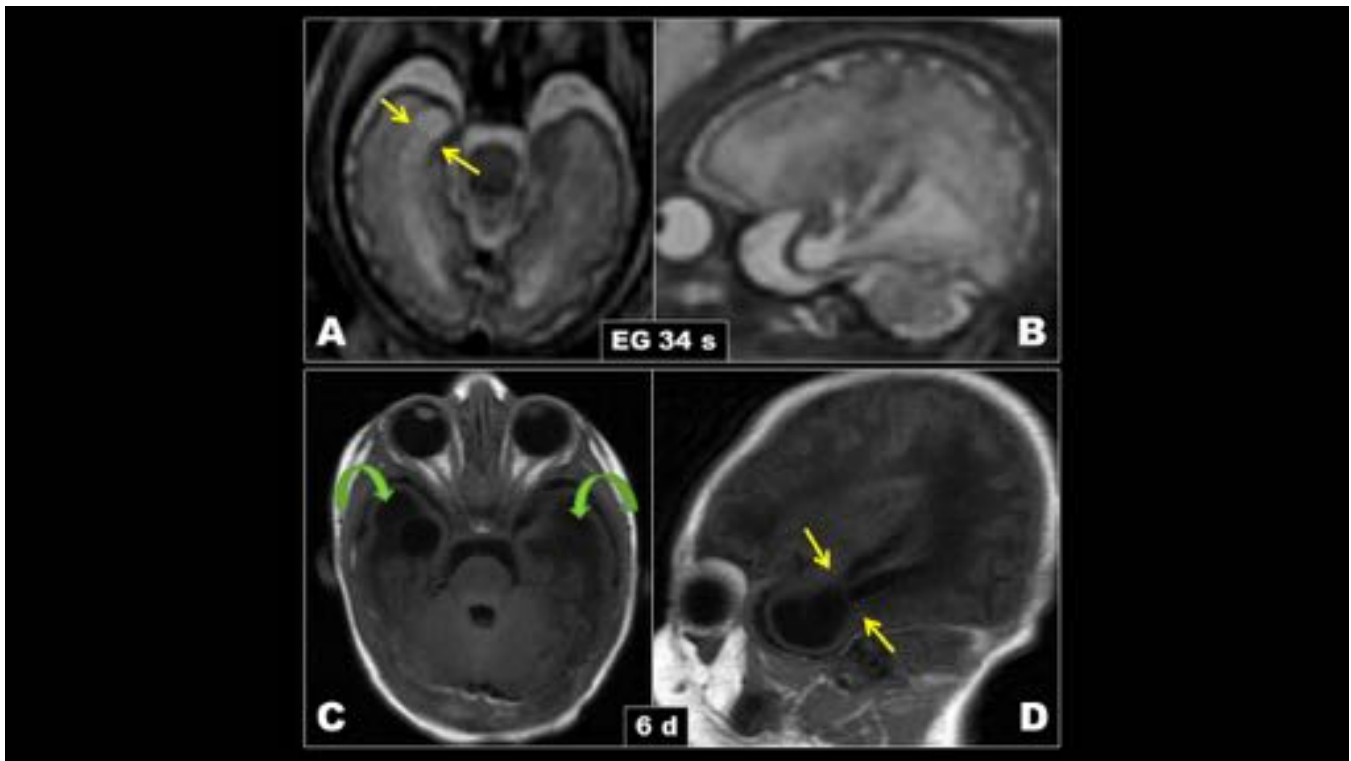


Fig. 5: Mismo paciente que en Fig. 4, feto de 34 sEG. HASTE (A) axial y (B) sagital. C) D) RM realizada a los 6 días de vida, T1 (C) axial y (D) sagital. Se observa un septo (flechas amarillas) que separa el quiste del asta temporal. Hipointensidad en T1 de la sustancia blanca de ambos polos

temporales (flechas curvas verdes): gliosis.

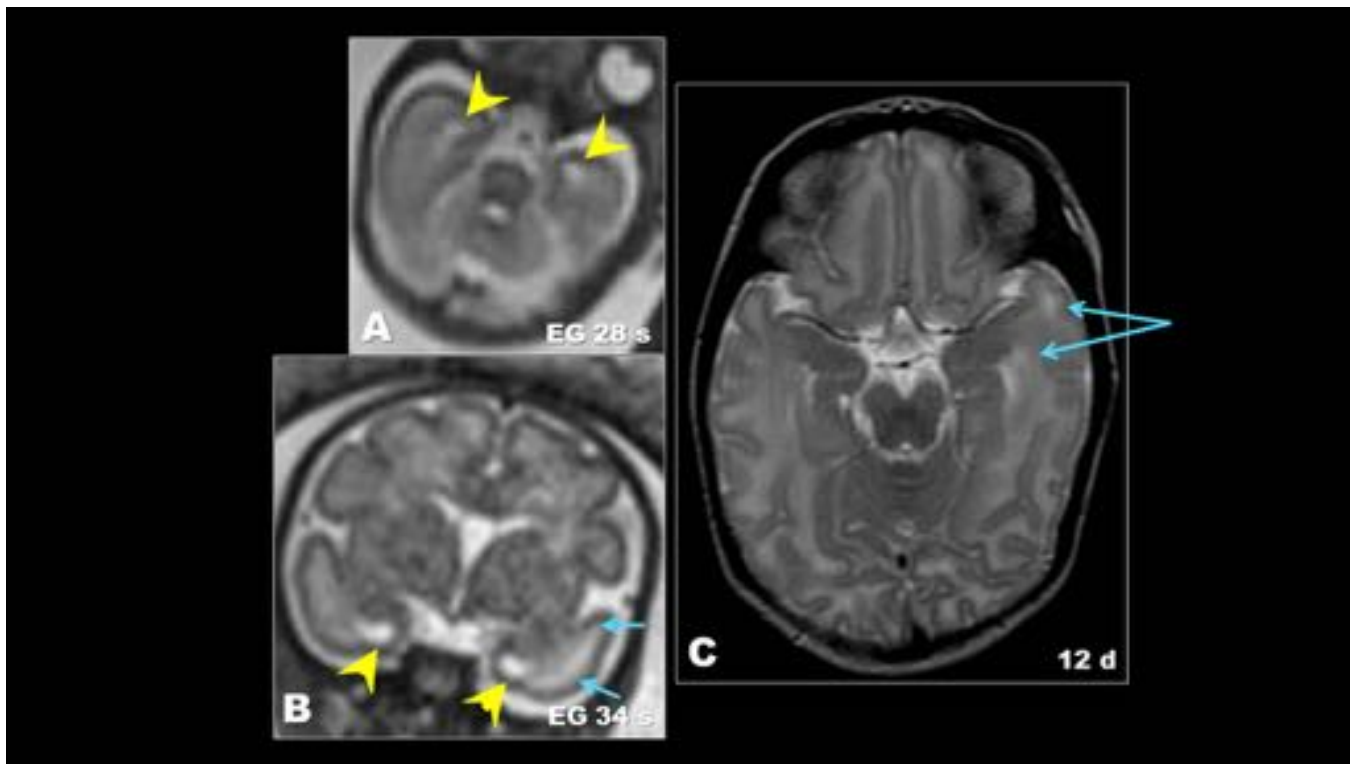


Fig. 6: A) HASTE axial, feto de 27 sEG. B) HASTE coronal, el mismo feto, con 34 sEG. C) T2 axial, RM realizada al mismo paciente a los 12 días de vida. Las astas temporales (puntas de flecha amarillas) son prominentes en A y B, pero se han normalizado en la RM neonatal. La sustancia blanca temporal izquierda (flechas azules) se observa hiperintensa en el tercer trimestre y tras el nacimiento.

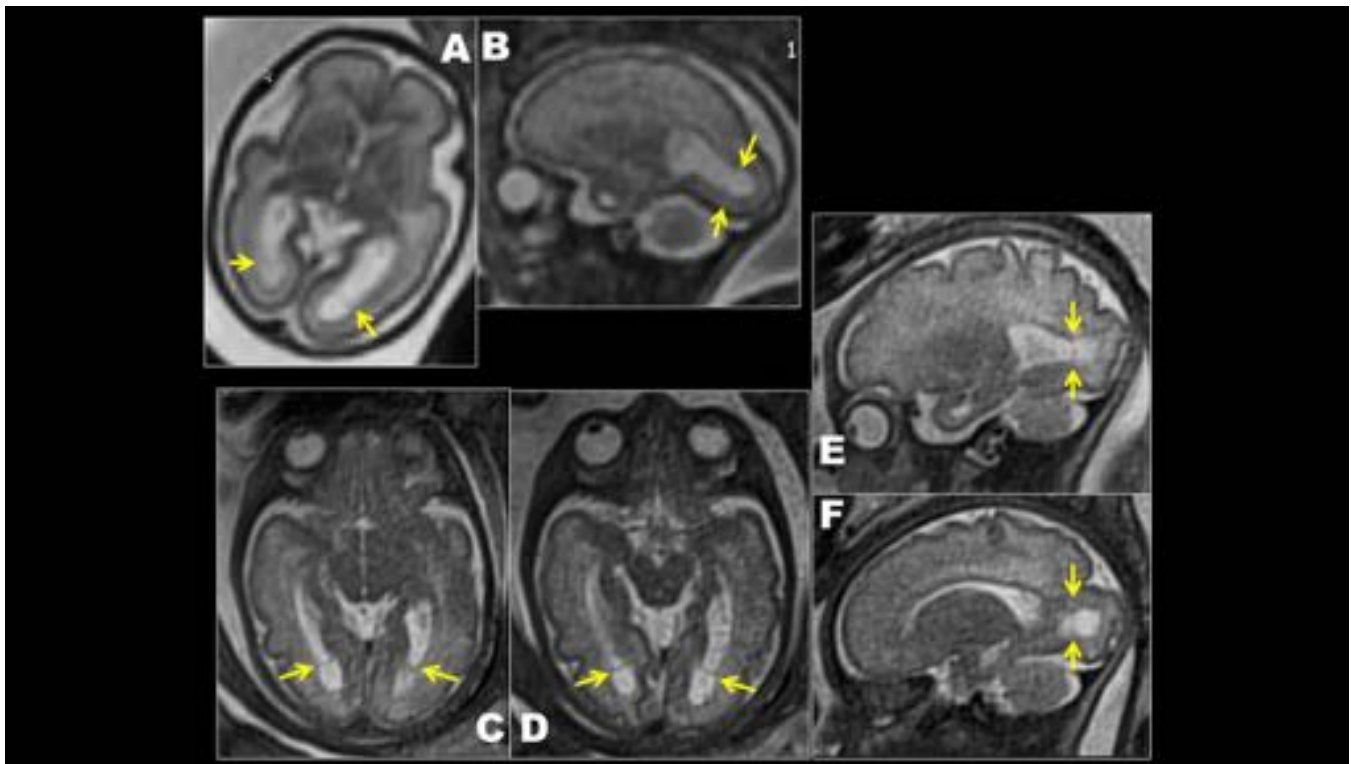


Fig. 7: A) B) HASTE axial y sagital, feto de 27 sEG. C) D) HASTE axiales, E) F) HASTE sagitales, el mismo feto con 34 sEG. Sinequias (septos intraventriculares) en ambas astas occipitales (flechas amarillas).

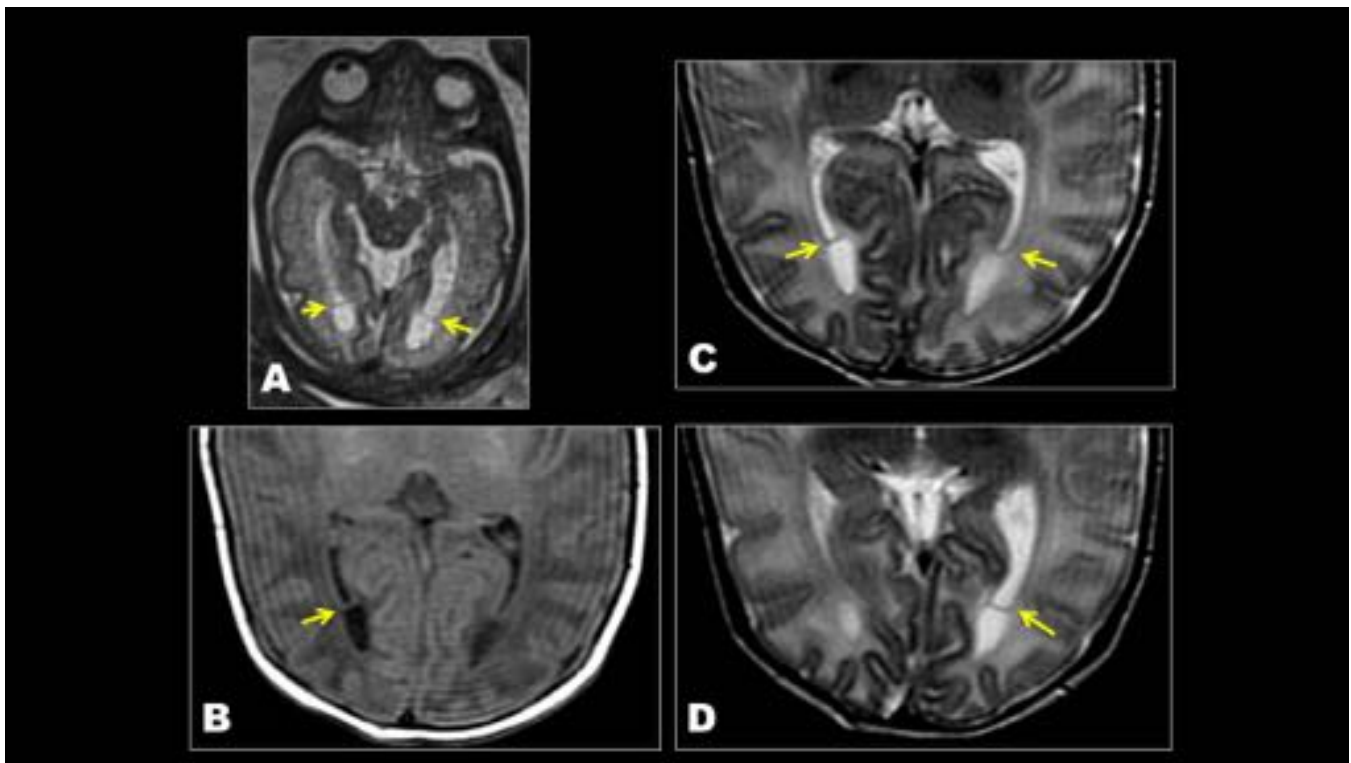


Fig. 8: Mismo paciente que Fig. 7. A) HASTE axial a las 34 sEG. Estudio postnatal a los 12 días: B) T1 axial; C), D) T2 axial. La RM neonatal permite visualizar cómo el epéndimo que tapiza el atrio y parte

del asta occipital, se ha desprendido y forma el septo (flechas amarillas).

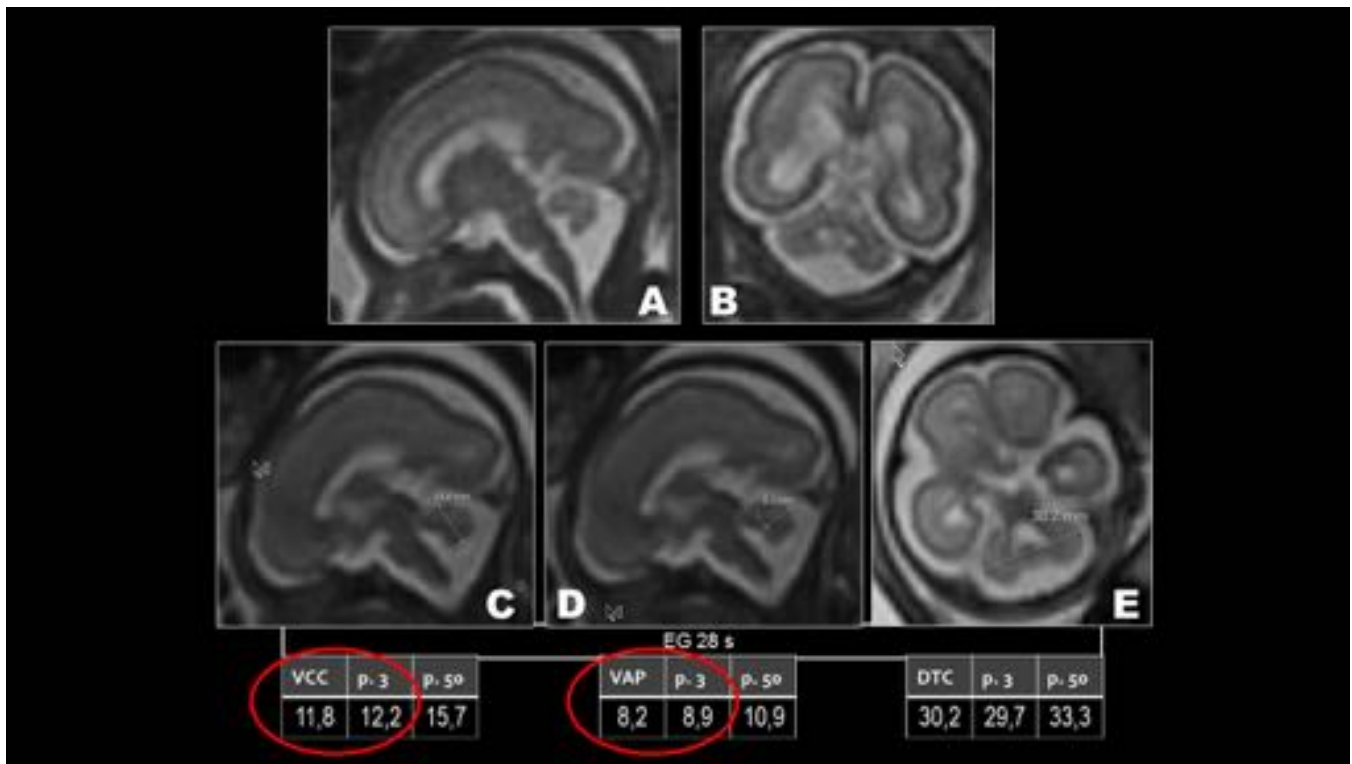


Fig. 9: Hipoplasia de vermis. Feto de 28 sEG. HASTE sagital (A), coronal (B). C) HASTE sagital de línea media, Altura del vermis, inferior al percentil 3 para la edad gestacional. D) HASTE sagital de línea media, diámetro AP del vermis, inferior al percentil 3 para la edad gestacional. E) Diámetro transversal cerebeloso (se puede medir en incidencia axial o coronal), en el percentil 5-10. Abreviaturas: VCC, vermis craneo-caudal; VAP, vermis anteroposterior; DTC, diámetro transversal cerebeloso.

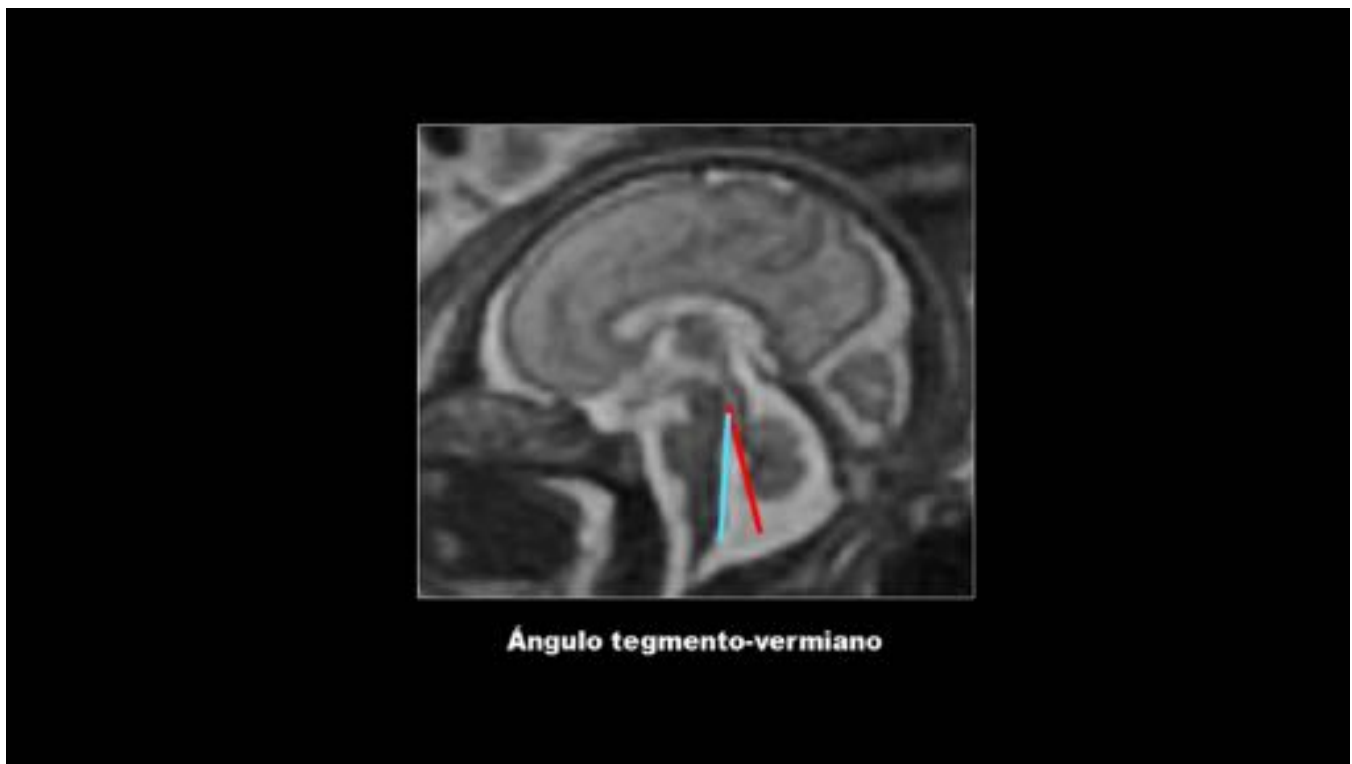


Fig. 10: Ángulo tegmento-vermiano: Se traza una línea sobre la superficie dorsal del tronco (línea azul), paralela al tegmento. Se traza una segunda línea a lo largo de la superficie ventral del vermis (línea roja). El ángulo entre ellas debe ser cercano a 0° , demostrando que el crecimiento del vermis ha "cerrado" por completo el cuarto ventrículo. En el caso de la imagen, un feto de 34 sEG infectado por CMV en el primer trimestre, el ángulo está aumentado (12°).

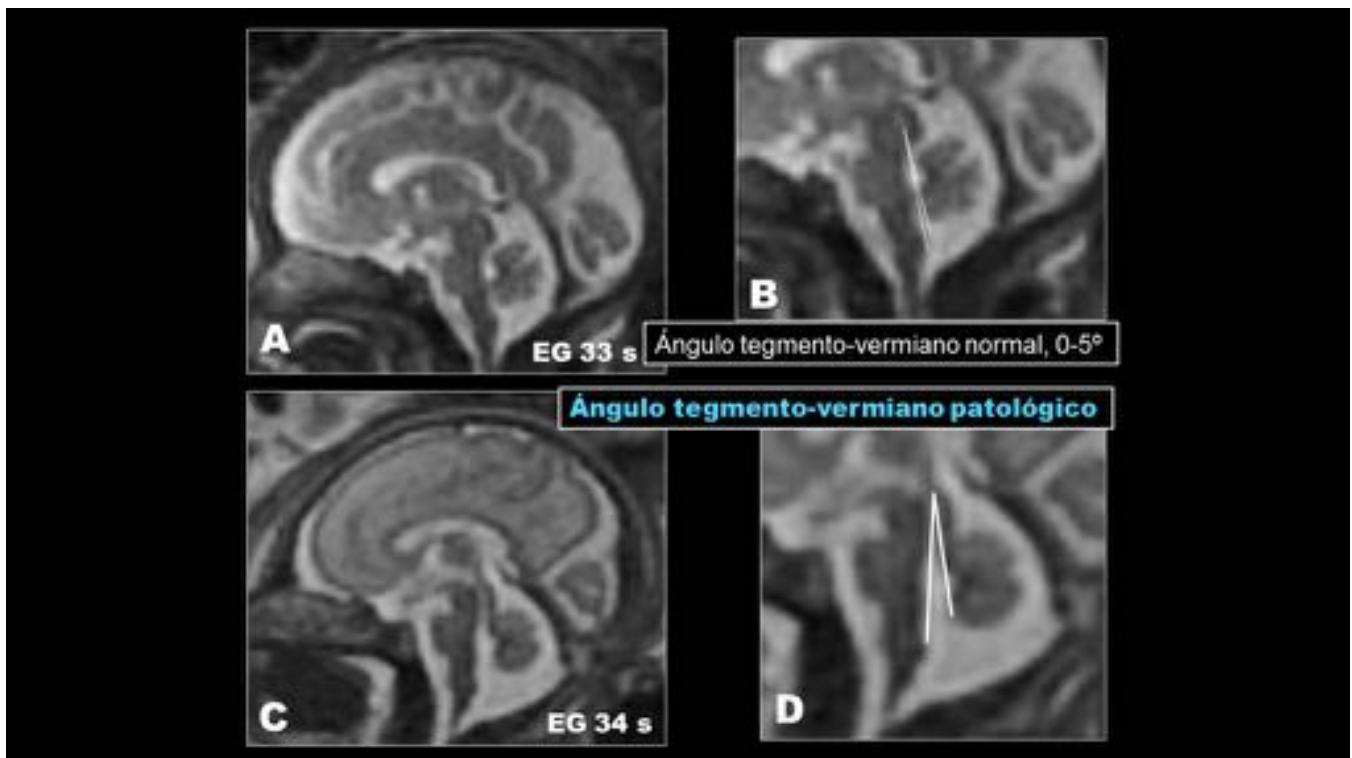


Fig. 11: HASTE sagitales de línea media. A) Feto de 33 sEG, infección por CMV en el tercer trimestre. Ecografía y RM negativas. Ángulo tegmento-vermiano trazado en (B), dentro de la normalidad. C) Feto de 34 semanas. Encefalopatía por CMV. Hipoplasia vermiana. Ángulo tegmento-vermiano (D) 12°, ampliado.

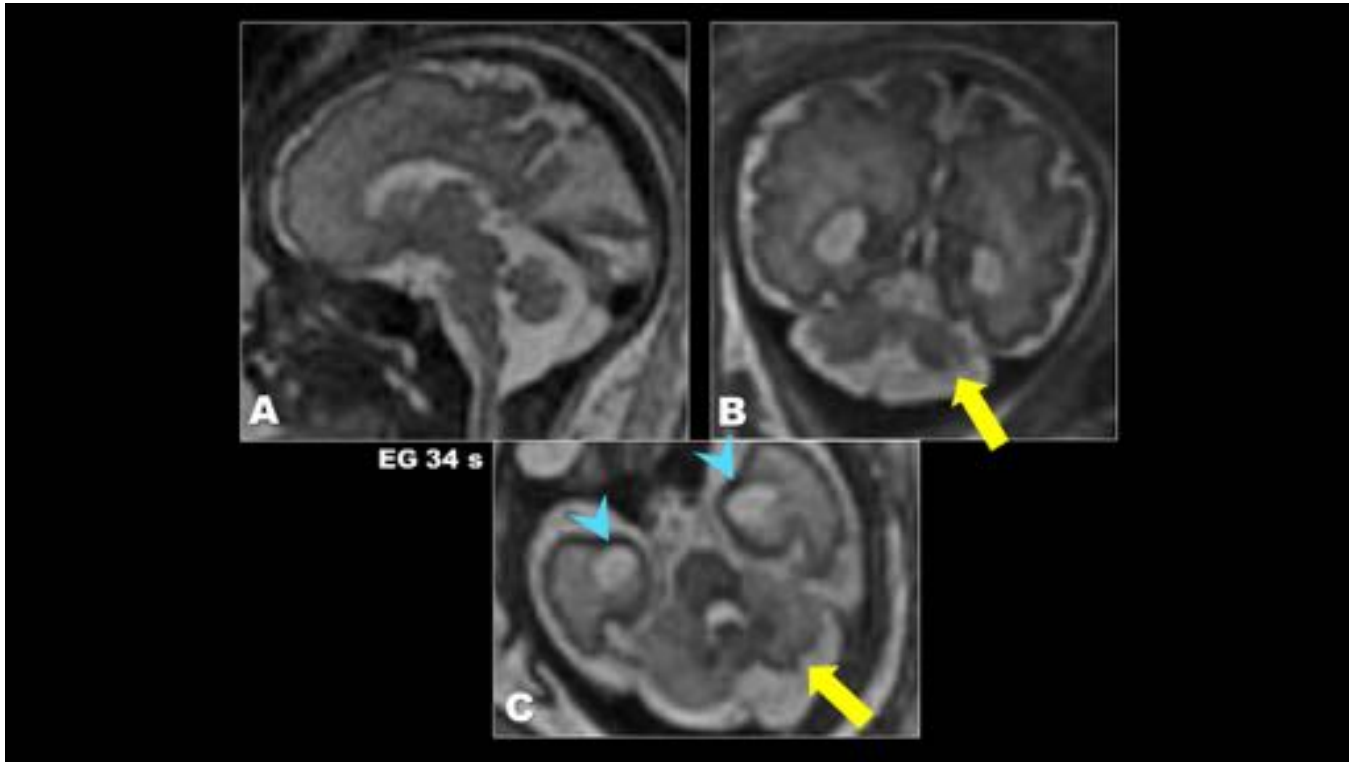


Fig. 12: Feto de 33 s EG. HASTE A) sagital, B) coronal, C) axial. Hipoplasia vermiana, ángulo tegmento-vermiano abierto. Displasia cortical en hemisferio cerebeloso izquierdo (flechas amarillas). Quistes en polos temporales (puntas de flecha azules).

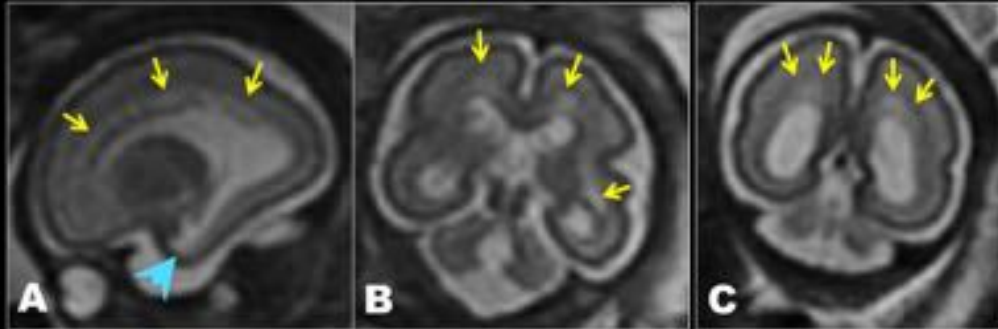


Fig. 13: Feto de 28 sEG. HASTE (A) sagital, (B) y (C) coronal. Halo de sustancia blanca hiperintensa periventricular (flechas amarillas). Quiste en polo temporal (cabeza de flecha azul).

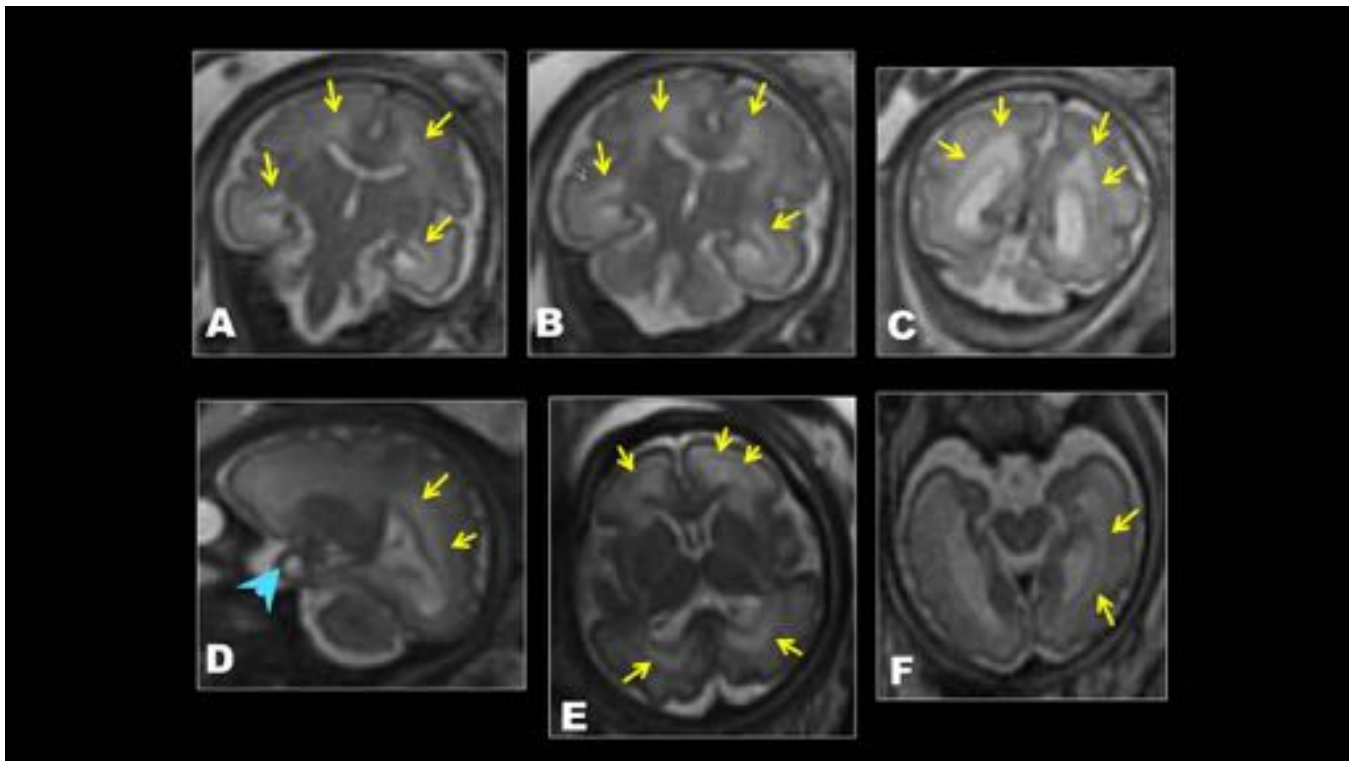


Fig. 14: Feto de 34 s. HASTE coronal (A), (B), (C), sagital (D), axial (E), (F). Banda de sustancia blanca hiperintensa periventricular (flechas amarillas). Quiste en polo temporal (punta de flecha azul).

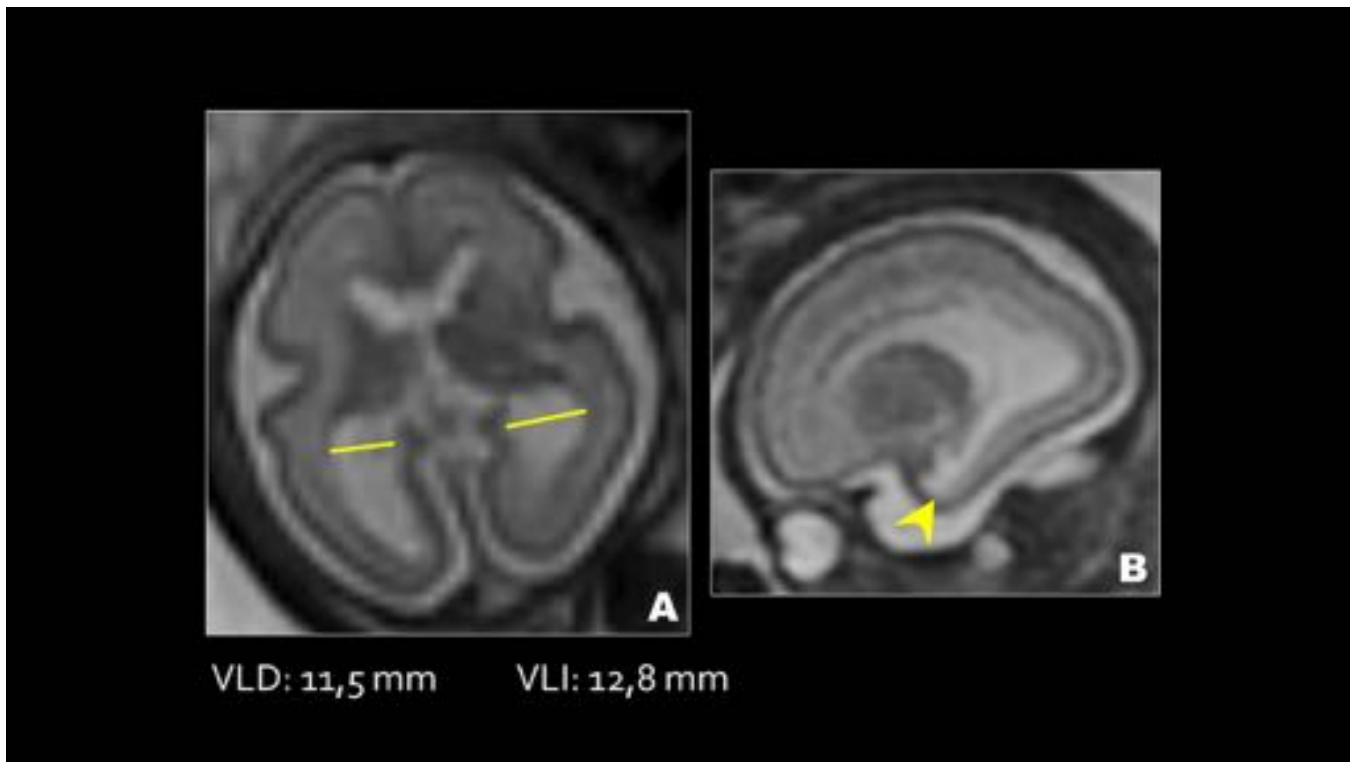


Fig. 15: Ventriculomegalia leve-moderada. Feto de 28 sEG. (A) HASTE axial, ventriculos laterales ampliados y asimétricos (líneas amarillas: medida del diámetro del atrio), VLI>12 mm -moderada-. (B) HASTE sagital, ampliación del atrio ventricular. Quiste en polo temporal (punta de flecha amarilla). VLI: ventrículo lateral izquierdo; VLD, ventrículo lateral derecho.

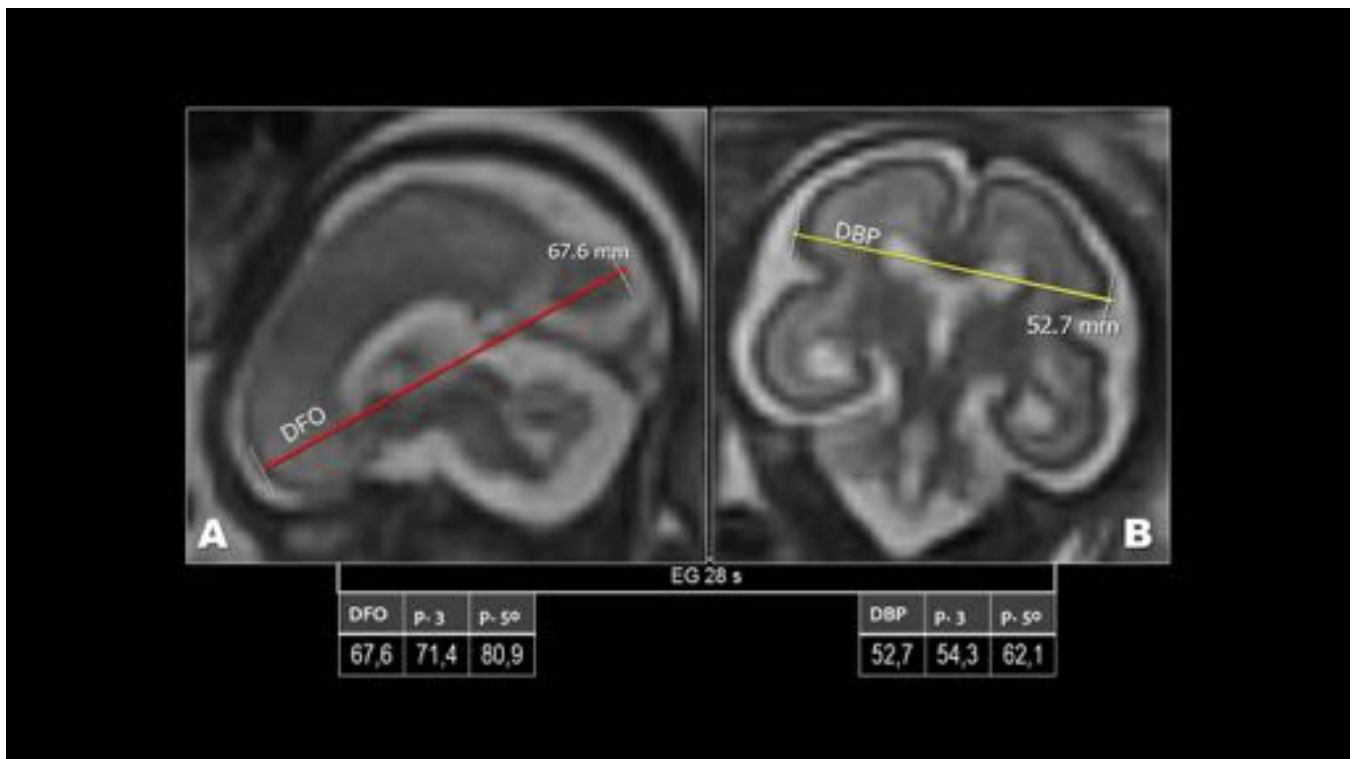


Fig. 16: Microencefalia. Feto de 28 sEG. HASTE sagital de línea media (A), coronal (B). A) Diámetro fronto-occipital (línea roja) inferior al percentil 3 para la edad gestacional. B) Diámetro biparietal cerebral (línea amarilla) inferior al percentil 3 para la edad gestacional. Abreviaturas: DFO, diámetro fronto-occipital; DBP, diámetro biparietal cerebral; sEG, semanas de edad gestacional.

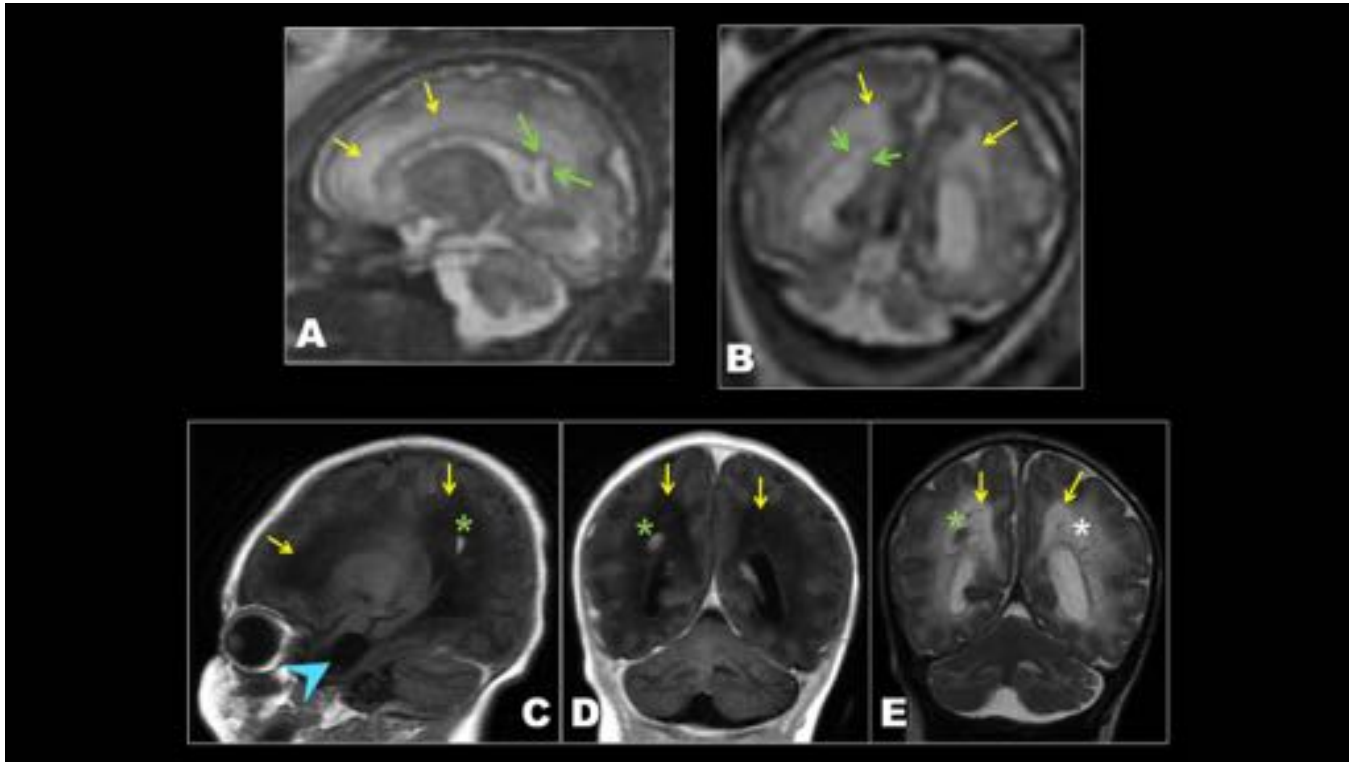


Fig. 17: Feto de 34 sEG. HASTE sagital (A) y coronal (B). Quiste subependimario -pseudoquiste periventricular- abierto al atrio derecho (flechas verdes). Hiperintensidad excesiva de la s. blanca profunda (flechas amarillas). RM postnatal a los 6 días: T1 (C) sagital, (D) coronal; T2 coronal (E), no se observa el quiste, en su lugar existe una calcificación grosera (asterisco verde). Calcificaciones finas en la s. blanca (asterisco blanco). Gliosis de la sustancia blanca profunda (flechas amarillas).

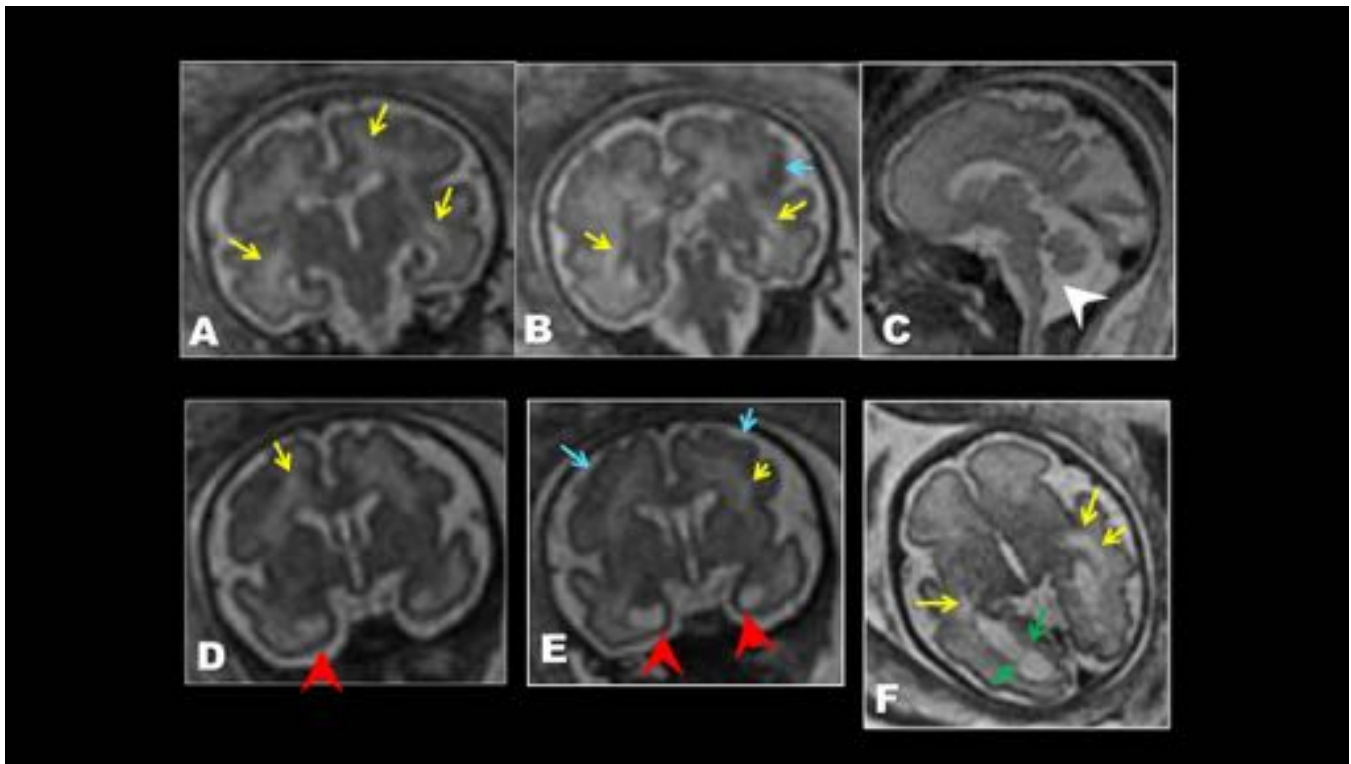


Fig. 18: Feto de 33 sEG. HASTE coronales (A), (B), (D), (E); sagital (C), axial (F). Áreas parcheadas de sustancia blanca profunda hiperintensa (flechas amarillas). Polimicrogiria (flecha azul). Hipoplasia de vermis, ángulo tegmento-vermiano agrandado (punta de flecha blanca). Sinequia en asta occipital derecha (flechas verdes). Quistes en polos temporales (puntas de flecha rojas).

Conclusiones

- La encefalitis fetal por CMV y sus secuelas tienen hallazgos sugestivos en RM prenatal. La comprensión e identificación de esas manifestaciones es importante para contribuir al diagnóstico y la orientación pronóstica correcta.
- Las lesiones más típicas se observan en casos en que la infección se produjo pronto en la gestación. Pueden verse también hallazgos inespecíficos, comunes a otras infecciones y a otras leucoencefalopatías.
- La RM fetal aporta información adicional a la de la ecografía a la hora de predecir infección sintomática al nacimiento, por ser más sensible a la detección de anomalías del plegamiento cortical, hipoplasia vermiana y lesiones en lóbulos temporales, hallazgos que se asocian a peor pronóstico del neurodesarrollo.

Bibliografía / Referencias

1. Van der Knaap MS, Vermeulen G, Barkhof F, et al. Pattern of white matter abnormalities at MR imaging: use of polymerase chain reaction testing of Guthrie cards to link pattern with congenital

- cytomegalovirus infection. *Radiology* 2004;230(2):529-536.
2. Cheeran MC, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clin Microbiol Rev* 2009;22(1):99-126.
 3. Benoist G, Salomon LJ, Mohlo M, et al. Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:900-905.
 4. Picone O, Simon I, Benachi A, et al. Comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of fetal cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn* 2008;28:753-758.
 5. Doneda C, Parazzini D, Righini A, et al. Early cerebral lesions in cytomegalovirus infection: Prenatal MR imaging. *Radiology* 2010;255(2):613-621.
 6. De Vries LS, Gunardi H, Barth PG, et al. The spectrum of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *Neuropediatrics* 2004;35(2):113-119.
 7. Barkovich AJ, Girard N. Fetal brain infections. *Childs Nerv Syst* 2003;19(7-8):501-507.
 8. Barkovich AJ, Lindan CE. Congenital cytomegalovirus infection of the brain: Imaging analysis and embryologic considerations. *Am J Neuroradiol* 1994;15(4):703-715.
 9. White AL, Hedlund GL, Bale JF. Congenital cytomegalovirus infection and brain clefting. *Pediatr Neurol* 2014;50:218-223.
 10. Lipitz S, Hoffmann C, Feldman B, et al. Value of prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of congenital primary cytomegalovirus infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:709-717.
 11. Malinger G, Dorit L, Lerman-Sagie T. Imaging of fetal cytomegalovirus infection. *Fetal Diagn Ther* 2011;29:117-126.
 12. Garel C. Fetal cerebral biometry: Normal parenchymal findings and ventricular size. *Eur Radiol* 2005;15(4):809-813.
 13. Tilea B, Alberti C, Adamsbaum C, et al. Cerebral biometry in fetal magnetic resonance imaging: New reference data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33(2):173-181.
 14. Parazzini C, Righini A, Rustico M, et al. Prenatal magnetic resonance imaging: Brain normal linear biometric values below 24 gestational weeks. *Neuroradiology* 2008;50(10):877-883.
 15. Robinson AJ, Blaser S, Toi A, et al. The fetal cerebellar vermis: assessment for abnormal development by ultrasound and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Quarterly* 2007;23:211-223.
 16. Manara R, Balao L, Baracchini C, et al. Brain magnetic resonance findings in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Radiol* 2011;41:962-970.
 17. Averill LW, Kandula VVR, Akyol Y, et al. Fetal Brain Magnetic Resonance Imaging: Findings in congenital cytomegalovirus infection with postnatal imaging correlation. *Semin Ultrasound CT MR* 2015;36(6):476-486.
 18. Fink KR, Thapa MM, Ishak GE, et al. Neuroimaging of pediatric central nervous system cytomegalovirus infection. *Radiographics* 2010;30(7):1779-1796.