

RM Cerebral. ¿Cuándo pensar en CMV?

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: Beatriz García Martínez, Enrique Marco De Lucas, Victor Fernández Lobo, Paula Gallego Ferrero, Alexandra De Diego Diez, María Díez Blanco

Objetivos Docentes

- Conocer las diferentes afectaciones por Citomegalovirus en el cerebro, tanto del neonato como del adulto.
- Aprender a reconocer los hallazgos en la RM tanto de la infección congénita como de la perinatal, así como de las secuelas que tanto una como otra pueden producir.

Revisión del tema

El citomegalovirus (CMV) es un DNA virus de la familia de los Herpesvirus. Es la causa más frecuente de infección viral congénita pudiendo ocasionar enfermedad grave en neonatos, aunque puede afectar a niños y adultos de cualquier edad. Presenta una elevada afinidad por las células del sistema nervioso.

Hay dos mecanismos principales de infección en la infancia, siendo el más frecuente la infección congénita. Hay dos maneras de afectación congénita, la primoinfección debida a la transmisión del virus materno al feto a través de la placenta, lo que ocurre entre el 1 y 4% de las gestantes seronegativas. En este caso, el 40% de los fetos se infecta; de estos, un 10% presentará síntomas y de estos, un 4% fallecerá. Alrededor de un 50% presentará secuelas permanentes. Por otro lado, en caso de reactivación del virus en mujeres previamente inmunes sólo un 1-2% de los fetos se infecta y la gran mayoría de estos, será asintomático. Sólo un 10% de los niños presentará secuelas a largo plazo. La seroprevalencia de la infección en mujeres en edad fértil oscila entre un 60% a los 15-24 años y un 95% en las mayores de 36, siendo más elevada en mujeres con bajo nivel socioeconómico y con hijos en edad preescolar.

Menos frecuente es la infección por el virus de forma adquirida en el periodo neonatal por contagio a través de las secreciones cervicales maternas en canal del parto, la ingesta de leche materna, la transfusión de hemoderivados o la transmisión por medio de fluidos biológicos de personas infectadas. La leche materna es la principal fuente de infección, dada la alta proporción de madres CMV-seropositivas que excretan CMV en la leche. La prevalencia oscila entre un 12 y 22%.

dependiendo de la edad gestacional, la proporción de niños alimentados con leche materna, el número de transfusiones que reciba y el porcentaje de madres seropositivas en la población.

La afectación adquirida es mucho más frecuente en adultos o en personas inmunodeprimidas, y suele deberse a una reactivación del virus.

Las mujeres embarazadas seronegativas tienen mayor riesgo de transmitir el virus al feto durante el embarazo en caso de primoinfección; por lo tanto, dado que se produce en un momento más precoz de desarrollo, la afectación congénita por CMV presenta un curso más grave.

CMV congénito

La infección congénita por CMV es una de las causas más importantes de retraso psicomotor y sordera neurosensorial en los niños. El daño cerebral producido es el resultado de la combinación de la infección viral de las células del epéndimo, la matriz germinal y los capilares endoteliales, en las que se replica, de la reacción inflamatoria desencadenada y de la hipoxia secundaria a una severa placentitis.

La infección congénita por CMV produce un amplio espectro de anomalías cerebrales; si la infección se produce antes de la 18 semana de gestación se produce una reducción en el número de células de la glía condicionando lisencefalia (microcefalia y agiria), ventriculomegalia y cerebelo de pequeño tamaño. Entre las semanas 18-24 predominan alteraciones en los giros frontales, mientras que si se produce en el tercer trimestre los daños son menos severos, con áreas de desmielinización y quistes periventriculares. Es en este punto donde las distintas técnicas de imagen son útiles en el diagnóstico y pronóstico de las secuelas desarrolladas.

El **diagnóstico** de la infección por CMV se realiza a través de la serología, objetivándose una seroconversión (anticuerpos IgM positivos), ya sea en sangre materna o en sangre del recién nacido en caso de sospecha diagnóstica. También puede realizarse una reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa del líquido amniótico.

La ecografía cerebral es la técnica utilizada para el screening pre y postnatal en casos de alta sospecha de infección, así como primera técnica de imagen en caso de alteración del estado general, dada la capacidad para ser realizada a pie de cama. Permite identificar tanto las calcificaciones intraparenquimatosas, vistas como focos hiperecogénicos en ganglios basales y tálamos, que traducen vasculopatía lenticuloestriada, el hallazgo más frecuente en estos casos (fig. 1); además permite observar la aparición de pequeños quistes periventriculares (fig. 2), ventriculomegalia e hipoplasia cerebelar. El tamaño ventricular debe ser medido con el índice de Levene. Consiste en medir la distancia desde la hoz hasta la pared del ventrículo en un corte coronal posterior a los agujeros de Monro, considerándose ventriculomegalia a partir de 10 mm hasta la 42 semana (fig. 3).

Es importante saber que la ecografía no permite una valoración completa de las estructuras encefálicas por lo que debe completarse con una resonancia programada.

Actualmente, la TC sin administración de contraste endovenoso no se utiliza como técnica de elección para valorar el daño cerebral en los niños, sino en casos de sospecha de hemorragia o para la detección de calcificaciones intraparenquimatosas que puedan orientar el diagnóstico hasta la realización de la resonancia.

Como ya se ha dicho, la técnica de elección es la resonancia magnética, realizada bajo sedación y con la presencia de un especialista en neonatología. Las secuencias básicas practicadas que se incluyen en el

estudio del CMV congénito son T1WI en sagital, T2WI y T2* en planos axiales, FLAIR en coronal y estudios de difusión y 3DT1 en axial.

Las secuencias potenciadas en T1 permiten visualizar la anatomía de las estructuras encefálicas como la hipoplasia cerebelar, y son muy útiles en la identificación de las calcificaciones periventriculares (que se traducen como una caída de la intensidad de señal en secuencias T2*), la ventriculomegalia y los quistes periventriculares, secundarios a la pérdida de sustancia blanca (fig. 4). En cambio, las potenciadas en T2 permiten una mejor visualización de las alteraciones en los surcos y los giros, como la lisencefalia, que consiste en la oligo/agiria o ausencia de giros, confiriendo un aspecto liso del cerebro, o la polimicrogiria que es la disminución en el tamaño de las circunvoluciones, que traducen la existencia de un córtex displásico (fig. 5). Lesiones hiperintensas en secuencias potenciadas en T2 y FLAIR localizadas predominantemente en la sustancia blanca profunda de los lóbulos parietales se corresponden con áreas de desmielinización/gliosis (fig. 6). Las secuencias potenciadas en T2, orientadas en coronal son muy útiles para la visualización de la displasia del hipocampo.

El **tratamiento** de la gestante con primoinfección tendría como propósito impedir la transmisión al feto, mientras que el posnatal estaría encaminado a minimizar las alteraciones neurológicas de los neonatos seriamente afectados. De momento, la promoción de medidas higiénicas y hábitos de vida saludables en gestantes son el único y fundamental método en la prevención de la infección congénita por CMV. Sin embargo, en caso de afectación neonatal grave se considera el tratamiento con antivirales (como ganciclovir y foscarnet), objetivándose mejoría clínica y radiológica.

Es importante conocer otras etiologías de calcificaciones intraparenquimatosas en el recién nacido para realizar un **diagnóstico diferencial** completo, tales como la toxoplasmosis, en la que presentan una distribución periventricular pero de forma más aleatoria y no se suelen acompañar de microcefalia ni áreas de displasia cortical como en el CMV congénito. La rubeola, por otro lado, produce calcificaciones corticales y en ganglios basales con microcefalia.

CMV Adquirido

La primoinfección postnatal habitualmente es asintomática, ya que se suele deber a una transmisión del virus reactivado desde la madre al recién nacido a través de la leche (más frecuentemente); como junto con el virus se transmiten anticuerpos protectores, gran mayoría de estos no presentan sintomatología clínica. En los recién nacidos prematuros de muy bajo peso la cantidad de anticuerpos transmitidos es menor y pueden presentar una infección sintomática, manifestada como hepatitis, bicitopenia o neumonitis más frecuentemente, y meningitis o encefalitis como manifestaciones neurológicas graves. En cualquier caso, la mayoría suelen resolverse espontáneamente sin tratamiento antiviral y sin generar secuelas.

La infección clínica frecuentemente se produce por reactivación del virus, salvo en casos de inmunosupresión (prematuridad, pacientes hematológicos, VIH...). La sintomatología clínica en los adultos por afectación del SNC consiste en confusión, disminución del nivel de conciencia, alteración de pares craneales, etc, hallazgos típicos de una encefalitis. En estos casos sí que debe considerarse el tratamiento con antivirales durante varias semanas.

Al igual que en la infección congénita, el **diagnóstico** depende de la serología, en este caso de LCR y de los hallazgos por imagen. De forma urgente se suele realizar un TC sin contraste, que muestra áreas hipodensas mal definidas en sustancia blanca periventricular y en algunos casos, aumento de la talla ventricular.

El estudio debe ser completado con una RM, incluyendo las secuencias T1 en sagital para ver la anatomía y en axial tras administración de contraste paramagnético, T2 y T2* axial y secuencias FLAIR

La encefalitis por CMV se presenta como hipointensidad de señal en secuencias potenciadas en T1 e hiperintensas en T2 y FLAIR, sin realce significativo tras la administración de contraste, típico del edema localizado en sustancia blanca periventricular y centros semiovais. Se observa asimismo hiperintensidad de señal en secuencias T2 en corteza insular (fig. 7). En caso de que se observe un discreto aumento en la talla ventricular, con debris en su interior, y áreas parcheadas de hiperseñal en T2 y FLAIR rodeando a los ventrículos que pueden realzar tenuamente tras la administración de contraste, estamos hablando de ventriculo-encefalitis.

Imágenes en esta sección:

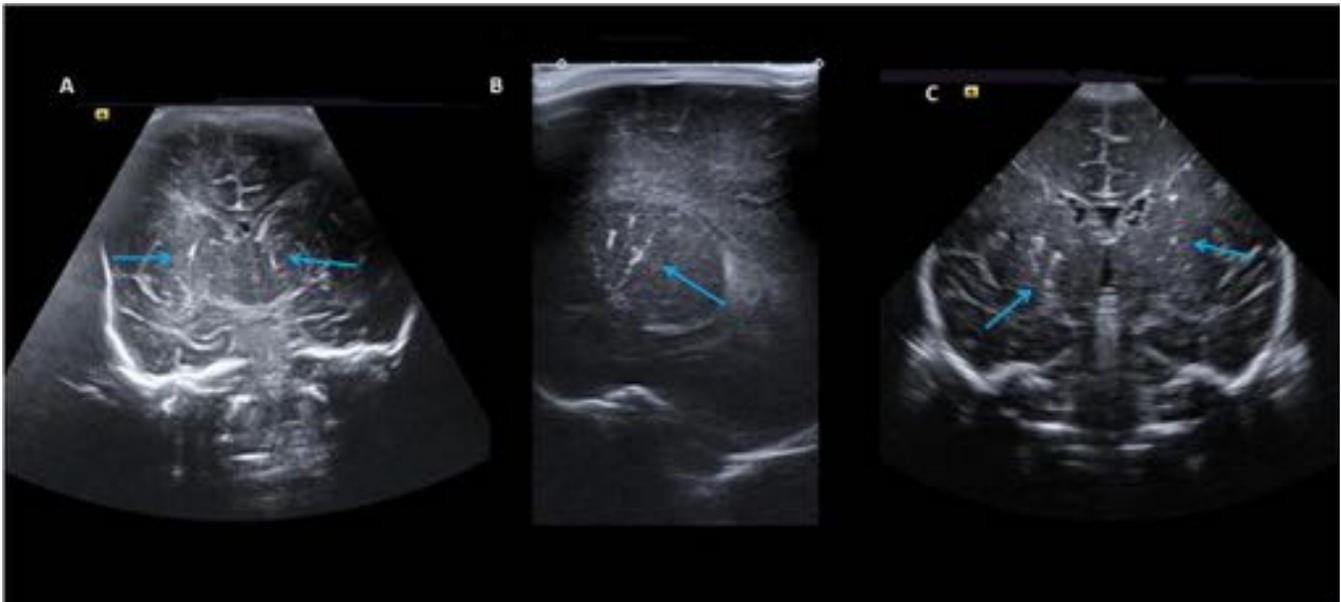


Fig. 1: Figura 1. A) RN 34+5 semanas. Ingresa para estudio de alteraciones ecográficas prenatales (derrame pericárdico) y micropetequias; B) RN 36+5 semanas. PC 30 mm (< p5, petequias, hepatomegalia y esplenomegalia. Todos ellos con Serología positiva en orina para CMV. Ecografías transfontanelares que muestran la presencia de lesiones hiperecogénicas de morfología lineal localizadas en ganglios basales y tálamos que traducen vasculopatía lenticuloestriada.

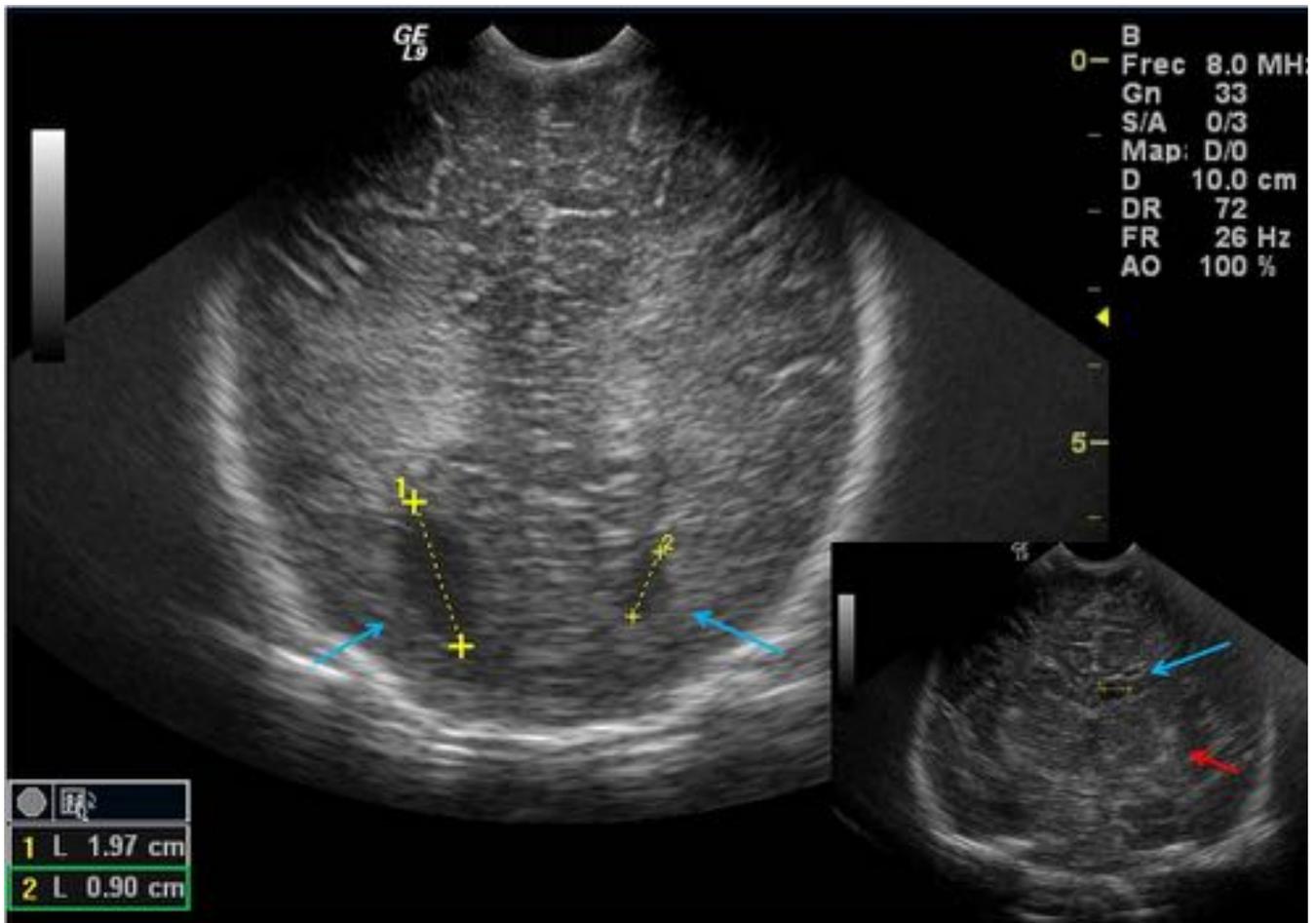


Fig. 2: Figura 2. RN niña de 40+3 semanas que ingresa por alteración en ecografías prenatales (quistes periventriculares). Serología IgG e IgM + en orina. En la ecografía cerebral se observa la persistencia de dichos quistes periventriculares, adyacentes a las astas occipitales de los ventrículos laterales (flechas azules), así como discreta vasculopatía talamoestriada (flecha roja).

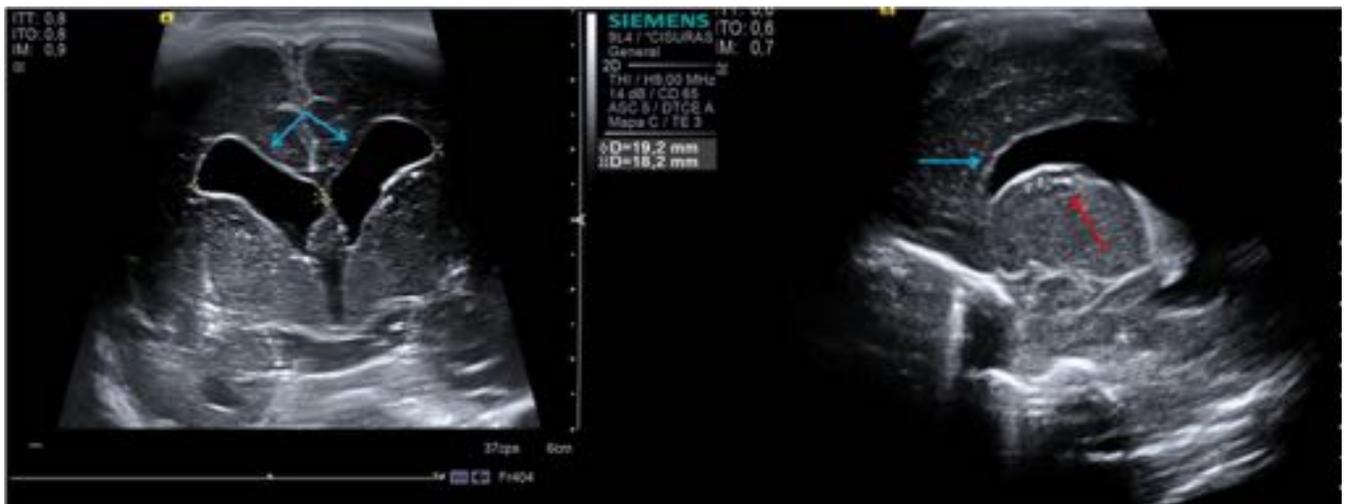


Fig. 3: Figura 3. RN varón 38+3 semanas ingresado por microcefalia (PC)

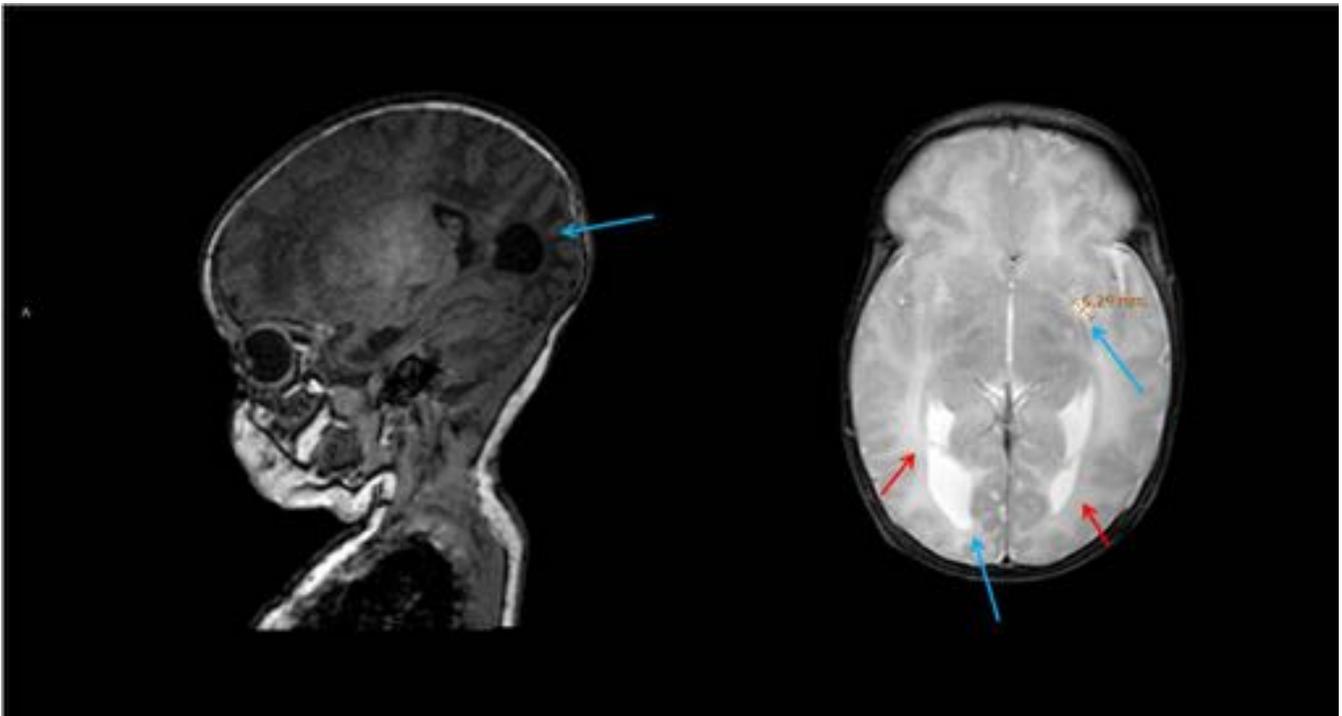


Fig. 4: Figura 4. Secuencias T1 y T2 de la resonancia de la niña de la figura 2, a los pocos días de empezar el tratamiento con gancilovir. Se observan los quistes periventriculares (flechas azules) ya vistos en la ecografía. Además, se observan áreas hiperintensas en secuencias potenciadas en T2 localizadas en sustancia blanca que se corresponden con áreas de desmielinización/gliosis (flechas rojas).

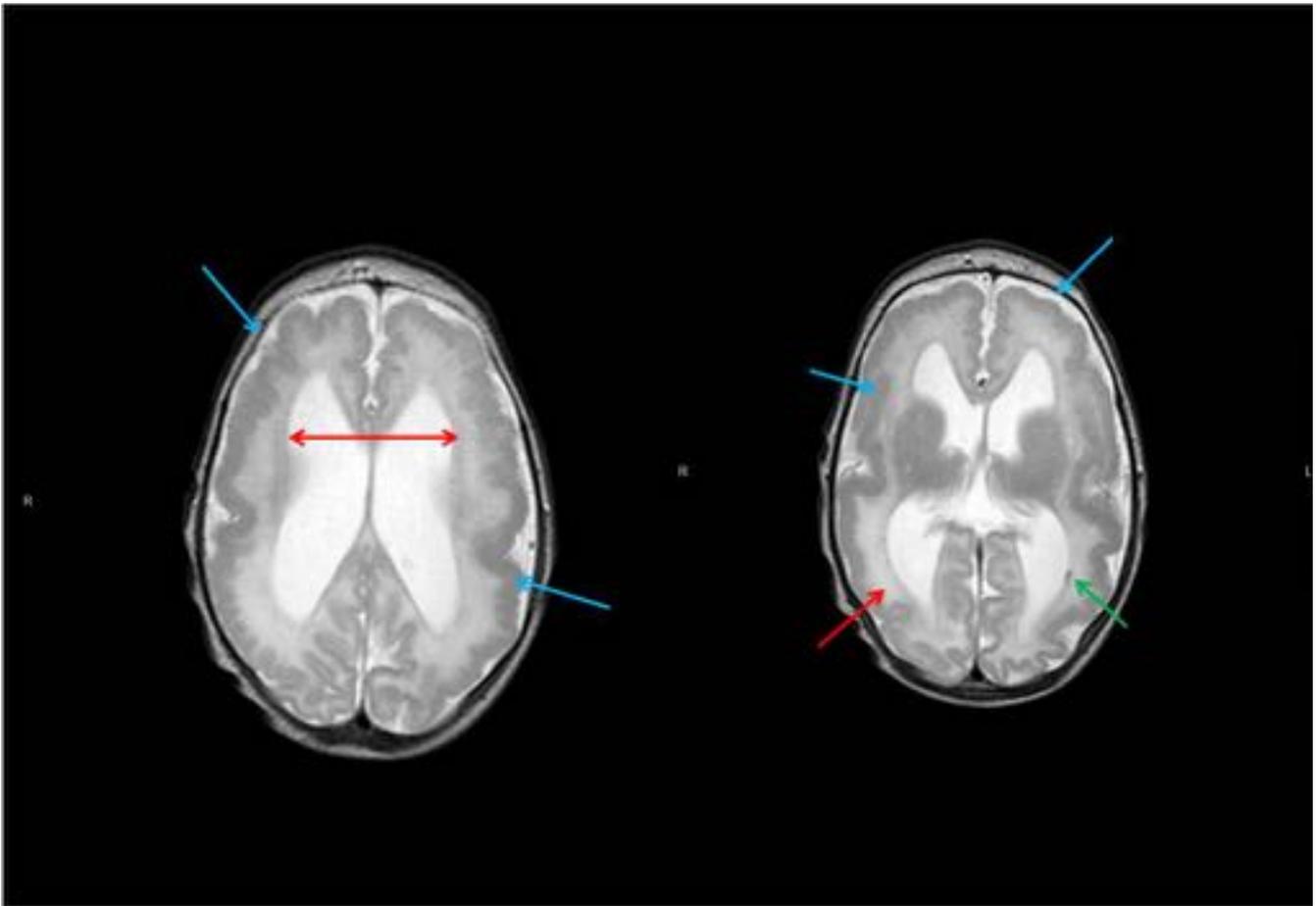


Fig. 5: Figura 5. Secuencias potenciadas en T2 de la resonancia cerebral del niño de la figura 3. Presenta un conjunto de malformaciones del desarrollo con polimicrogiria difusa de ambos hemisferios cerebrales (flechas azules), leucoencefalomalacia periventricular que condiciona gran ventriculomegalia (flechas rojas) y calcificaciones subependimarias (flecha verde).

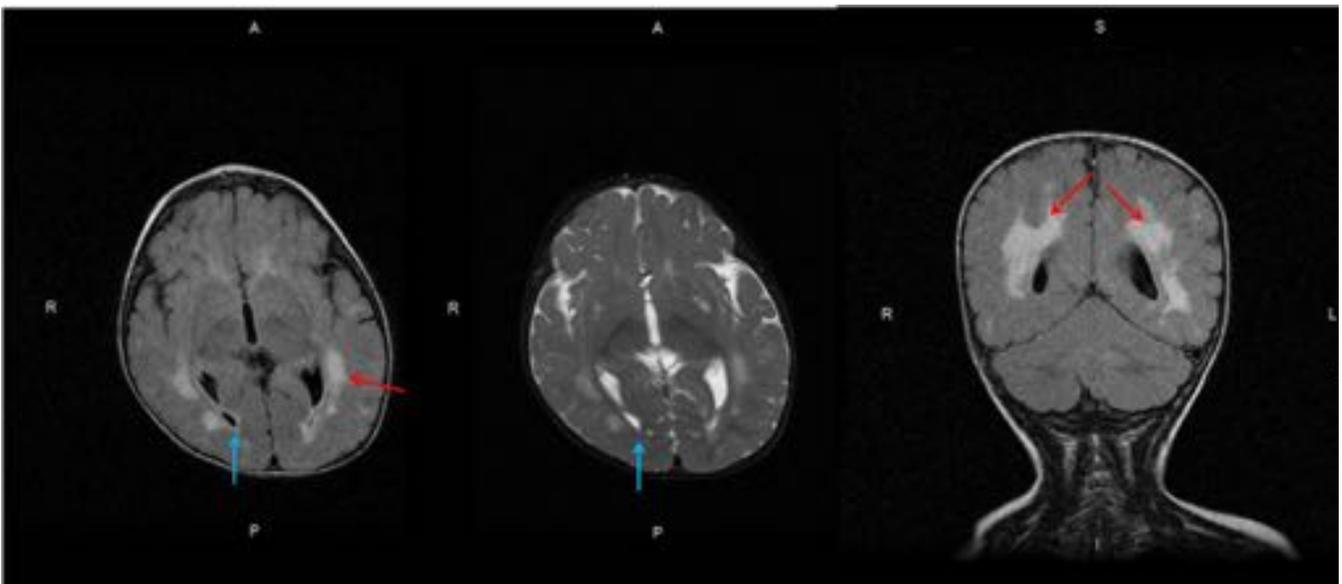


Fig. 6: Figura 6. RM Cerebral de control de la paciente de las figuras 2 y 4, realizada a los dos años, tras

tratamiento con Ganciclovir 6 semanas. Se aprecia una significativa reducción del tamaño de los quistes (flechas azules), así como de las áreas de leucomalacia periventricular a nivel de astas occipitales (flechas rojas).

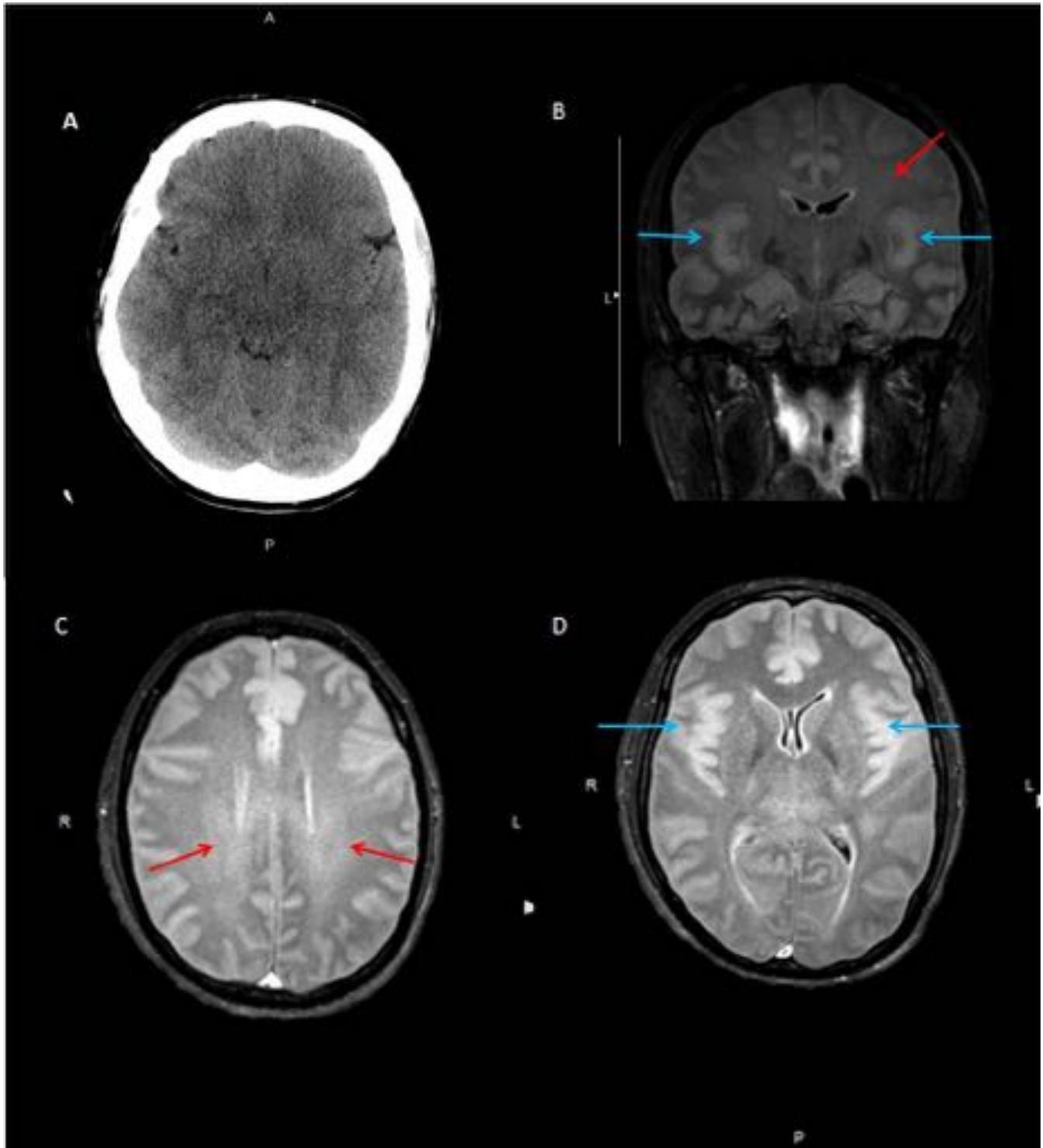


Fig. 7: Figura 7. Varón de 31 años con leucemia linfocítica crónica, que debuta con disminución del nivel de conciencia y episodio de delirio-agitación. Serología + para CMV. Se le realiza un TC Craneal (A), donde se observa edema cerebral, con surcos borrados. La RM cerebral muestra hiperintensidad de señal en secuencias potenciadas en T2/FLAIR de corteza insular (flechas azules), así como de sustancia blanca

periventricular y de centros semiovais (flechas rojas), sin realce tras administrar contraste.

Conclusiones

- La infección por Citomegalovirus es la infección congénita más frecuente y produce graves secuelas a nivel del sistema nervioso central. Es por tanto, fundamental sospecharla y reconocer sus manifestaciones en las distintas técnicas de imagen, principalmente ecografía y resonancia magnética.
- Se caracteriza por una vasculopatía talamoestriada y áreas de desmielinización, que condicionan pérdida de sustancia blanca y ventriculomegalia, y calcificaciones periventriculares. La afectación depende de la edad gestacional en que se produzca la infección.
- Es la causa más frecuente de calcificaciones periventriculares en niños, y debemos diferenciarla de otras causas como la toxoplasmosis o la rubeola, que presentan otra distribución y se acompañan de diferentes manifestaciones.
- La afectación adquirida por citomegalovirus se produce tras una reactivación del virus en pacientes inmunodeprimidos, y se caracteriza por una ventriculoencefalitis.

Bibliografía / Referencias

- Role of cerebral ultrasound and magnetic resonance imaging in newborns with congenital cytomegalovirus infection. M. Grazia Capretti, M. Lanari. *Brain & Development* 36 (2014). 203-211.
- Clinical, biochemical, and neuroimaging findings predict long-term neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Alarcon A, Martinez-Biarge M, Cabañas F, Hernanz A, Quero J, Garcia-Alix A. *Journal of Pediatrics* 2013 Sept;163(3):828-34.
- Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. F. Baquero-Artigao. *Anales de Pediatría* 2009; 71(6): 535-547.
- Revisión y recomendaciones sobre la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la infección postnatal del citomegalovirus. A. Alarcón Allen, F. Baquero-Artigao. *Anales de Pediatría* 2011; 74 (1): 52e1-52e13
- Magnetic resonance imaging of the brain in congenital cytomegalovirus infection. Ch. Boesch, J. Issakainen. *Pediatric Radiology* 1989 19; 91-93.
- Unusual manifestations of postnatally acquired cytomegalovirus infection: findings on CT and MR. A. Alonso, A. Alvarez. *Pediatric Radiology* 1996. 26; 772-774.