

seram 34

Sociedad Española de Radiología Médica

Congreso Nacional

PAMPLONA $\frac{24}{27}$ MAYO 2018

Palacio de Congresos Baluarte

23 mayo Cursos Precongreso

ROMBOENCEFALITIS POR ENTEROVIRUS EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Lidia Nicolás Liza, José Antonio Pérez Retortillo, Luis Gijón de la Santa, Carlos Marco Schulke, Beatriz Sastre Borregón, Javier Martínez Ollero

Objetivos:

- Elaborar un estudio descriptivo de los hallazgos radiológicos más característicos de la romboencefalitis vírica en la población pediátrica, mediante una revisión de casos tras un brote epidémico en nuestra provincia.
- Realizar una revisión retrospectiva de los datos clínico-analíticos, epidemiológicos y hallazgos en las pruebas de neuroimagen.

1. INTRODUCCIÓN:

La **romboencefalitis** es un proceso inflamatorio del troncoencéfalo y cerebelo. Su etiología incluye causas autoinmunes, paraneoplásicas e infecciosas, siendo el *enterovirus* (fundamentalmente *EV 71*) la segunda causa más frecuente después de la *Listeria monocytogenes*.

La infección por *enterovirus* es común en la población pediátrica. Normalmente es un proceso autolimitado que incluye infecciones respiratorias y/o gastrointestinales, pudiendo acompañarse de erupciones aftosas en codos, manos, pies y mucosa oral. En ocasiones aparecen complicaciones neurológicas más severas como la **romboencefalitis**, cuyos brotes epidémicos son una importante preocupación de salud pública. De hecho, en la segunda mitad del año 2016, en la provincia de Guadalajara (España) se produjo un brote local de romboencefalitis por *enterovirus*. Tras una revisión retrospectiva se seleccionaron 8 casos con el objetivo de describir los hallazgos radiológicos característicos.

Los **hallazgos** por **resonancia magnética** son inespecíficos, si bien existen algunas características concretas que ayudarán al radiólogo en el diagnóstico. Habitualmente se manifiesta como un incremento de la intensidad de señal en las secuencias de TR largo a nivel de la protuberancia y mesencéfalo posterior, así como alrededor del IV ventrículo. En menor número de casos se describe afectación del cordón medular o lesiones supratentoriales.

Así, la morbilidad debilitante de los pacientes, el cuadro clínico-radiológico asociado y la experiencia del personal facultativo promueve el presente estudio.

2. MATERIAL Y MÉTODO:

- **2.1 Pacientes:**

Se incluye a 8 pacientes en edad pediátrica (rango de edad comprendido entre 10 meses y 8 años y 1 mes) que acudieron al Hospital Universitario de Guadalajara entre el 10 de mayo de 2016 y el 29 de diciembre de 2016.

Se trata de un estudio retrospectivo formado por 4 varones y 4 mujeres cuyos criterios de inclusión consistían en: presentación de **síntomas de romboencefalitis** (en la mayoría de las ocasiones se manifestó con un curso bifásico con pródromos basados en malestar general, enfermedad de manos-pies-boca y fiebre, seguido de sintomatología neurológica como cefalea resistente al tratamiento, ataxia de la marcha, mioclonías y disfunción de algún par craneal) junto con **hallazgos radiológicos compatibles** con la sospecha clínica. Todos estos casos fueron confirmados de infección por enterovirus en exudado faríngeo y/o frotis de heces.

En el momento del ingreso, los pacientes fueron sometidos a un riguroso examen clínico y se solicitó estudio analítico completo (hemograma, bioquímica general y marcadores de inflamación). Se tomaron muestras procedentes de exudados faríngeos y frotis de heces. Se realizó punción lumbar entre las 6-12 horas desde su llegada a la urgencia con recogida de muestra de LCR, cuyo análisis excluía la infección bacteriana. Por último, en todos los casos se solicitó estudio de neuroimagen.

El consentimiento informado se obtuvo de padres o tutores.

2. MATERIAL Y MÉTODO:

- **2.2 Imagen por resonancia magnética:**

El estudio de neuroimagen se realizó con resonancia magnética de 1.5T. Los 8 pacientes seleccionados se sometieron a una RM cerebral, aunque a ninguno de ellos se les realizó RM medular, pues no se acompañaban de clínica sospechosa a este nivel.

Los parámetros y secuencias empleadas se recogen en la siguiente tabla:

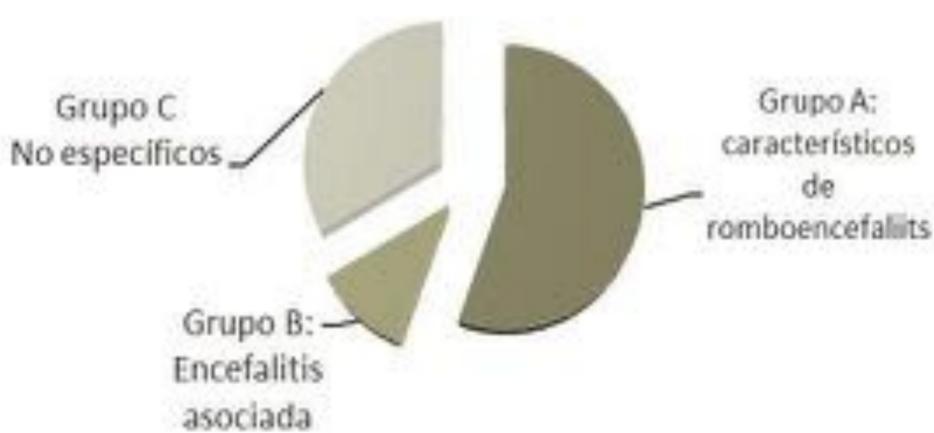
Secuencia	TR (ms)	TE (ms)	Número de señales adquiridas	Espesor (mm)
3D isovolumétrica T1-SPGR	30	6	1	1,4
3D BRAVO	8,4-8,8	3,2-3,3	1-2	1-2
Axial FSE T2	4100-6532,1	90,2-150,1	1-2	4-5
Axial FSE FLAIR	6533-7627	120,8-127,8	1	5
Sagital SPGR IR	250-275	4,2	3	5
Sagital T1 FLAIR	9,5-9,8	1958-1995	1	5
Coronal T2	3760-3981,8	82,2-129,1	1-2	5
Difusión (b:1000)	7000-8000	78,1-107,2	1-3	5-6

Las secuencias 3D isovolumétricas T1-SPGR o BRAVO se realizaron antes y después de la administración intravenosa de gadolinio, a una concentración de 0.2 mmol de ácido gadotérico por kilogramo de peso corporal.

En los niños menores de 4 años fue necesaria la sedación por el servicio de anestesia especializado con el fin de adquirir una buena calidad de imagen.

En función de los hallazgos, los pacientes han sido clasificados en tres grupos: 5 pacientes presentaron signos típicos de romboencefalitis (**grupo A**); 1 paciente además asociaba datos de encefalitis (**grupo B**) y en 3 pacientes los hallazgos fueron no específicos (**grupo C**).

Clasificación de los pacientes según los hallazgos de neuroimagen



El 62.5% de los pacientes se sometieron al estudio de resonancia magnética dentro de los 6 primeros días después del inicio de los síntomas neurológicos. En el 25% de los casos el estudio se realizó a los 8-9 días y únicamente en un caso la exploración fue realizada pasados más de 10 días desde el inicio de la clínica neurológica.

En el 50% de los casos se indicó una nueva RM cerebral de control, con una media de 8 meses desde el inicio de los síntomas neurológicos.

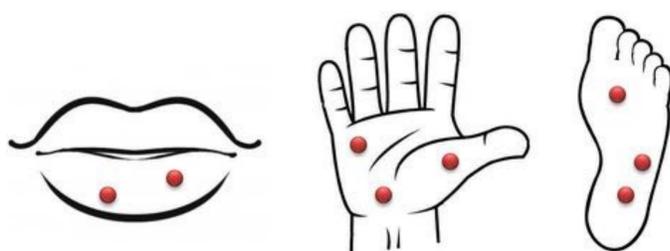
Todas las exploraciones se revisaron de forma independiente por 2 neurorradiólogos especializados en pediatría. No se registraron complicaciones durante las exploraciones realizadas.

3. RESULTADOS:

• 3.1 Hallazgos clínicos

La edad promedio del inicio de la enfermedad es de 3.2 años (rango de edad comprendido entre 10 meses y 8 años y 1 mes). La incidencia más alta se encuentra en niños que tenían de dos a tres años de edad.

El **cuadro prodrómico** previo se produjo en una media de 3.4 días antes de consultar al facultativo. En el 50 % de los casos observamos la presentación típica de enfermedad de boca-mano-pie, identificando pápulas eritematosas localizadas principalmente en tronco y extremidades, así como úlceras orales en la mucosa labial. Todo ello asociado a fiebre de menos de 3 días de evolución, anorexia y vómitos.



No obstante, la clínica prodrómica inicial más común (75 % de los casos) fue infección respiratoria de vías altas consistente en tos, rinorrea, odinofagia y fiebre de 1-2 días de evolución, asociado a cefalea y algún vómito aislado.

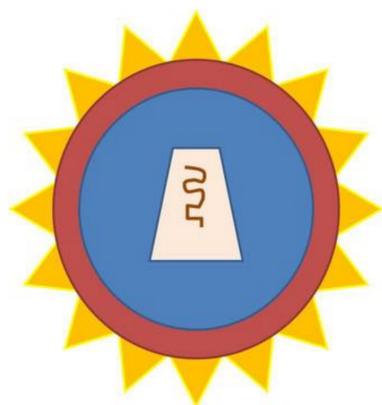
Los **trastornos neurológicos** comenzaron entre 1-4 días después de la enfermedad prodrómica, excepto en un único caso que se registró a los 14 días. Dos pacientes presentaron cefalea, somnolencia e inactividad con leve alteración del lenguaje y nivel de conciencia, alternando con episodios de irritabilidad. En seis pacientes, el cuadro neurológico fue más agresivo con signos meníngeos positivos, ataxia de la marcha, alteración de algún par craneal, mioclonías y dismetrías.

El grado de romboencefalitis fue distinto con temblores y ataxia de la marcha variables, destacando dos pacientes con imposibilidad para la deambulación. Además, en un paciente la evolución inicial empeoró con estrabismo por parálisis del VI par craneal y clínica bulbar con leve disfagia, disartria y debilidad facial.

No se registró ningún caso crítico con convulsiones, insuficiencia respiratoria grave, shock o coma.

La analítica realizada en el momento del ingreso en el hospital así como los controles posteriores, reveló datos de proceso infeccioso con leucocitosis y elevación de reactantes de fase aguda en tres casos. El análisis de LCR resultó diagnóstico de infección viral en siete casos.

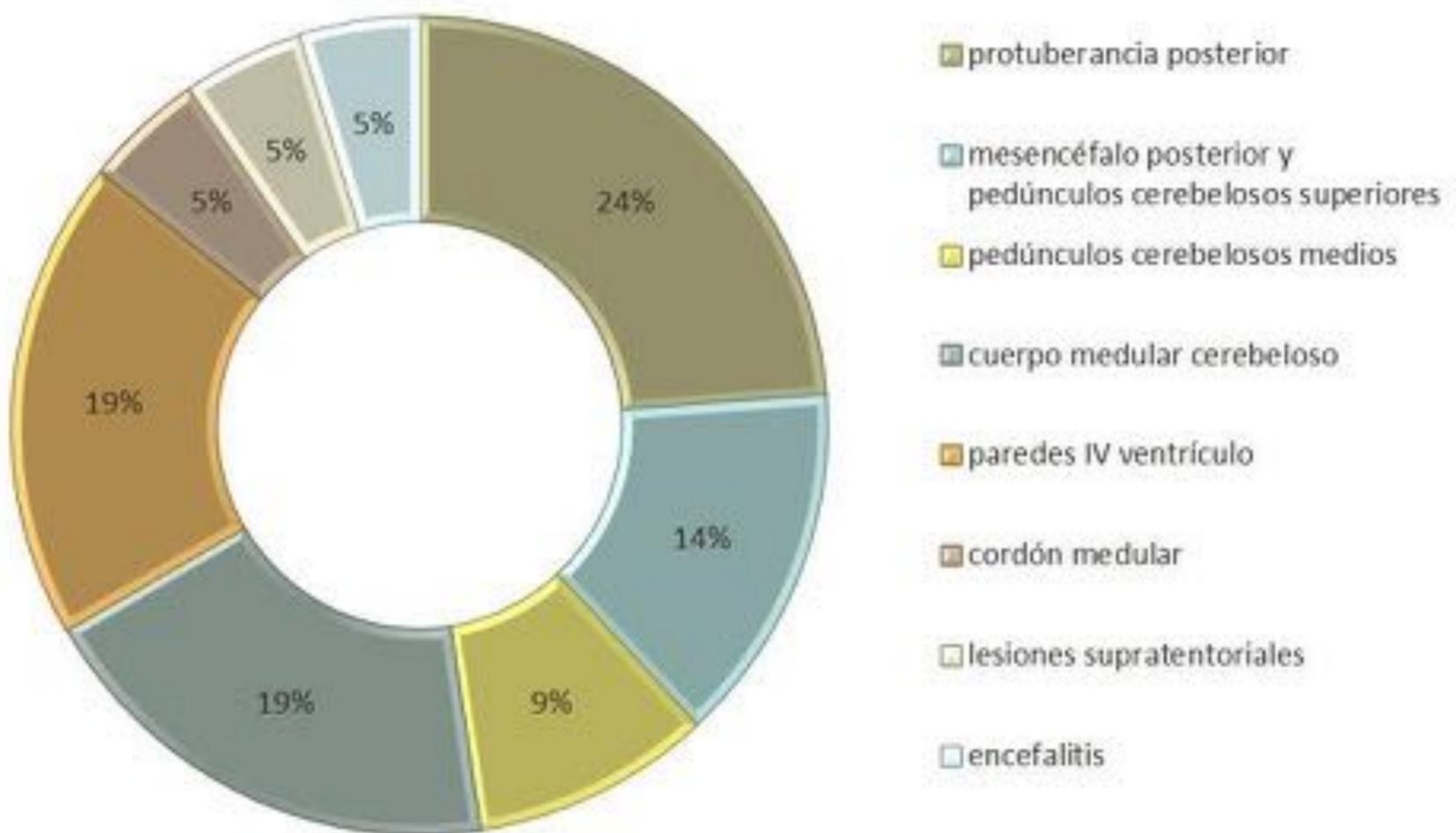
En todos los pacientes el común denominador ha sido la ausencia de identificación del agente patógeno en el líquido cefalorraquídeo. En el 100 % de los casos el diagnóstico de sospecha clínico-radiológico fue confirmado con PCR de exudados faríngeos y/o frotis de heces. Se enviaron muestras a un centro externo para identificar el genotipado a través de un método inmunológico de transferencia. En 3 casos se confirmó el genotipo **EV-71**, en 4 casos se demostró que se trataba de enterovirus **especie A** (siendo muy probablemente EV-71 aunque no se pudo ratificar por la escasez de muestra) y en 1 caso se trató de **Cocksakievirus A5**.



• 3.2 Hallazgos en RM de las complicaciones neurológicas

Tras realizar el estudio de imagen cerebral por resonancia magnética a todos los pacientes seleccionados con sospecha clínica de romboencefalitis por enterovirus, el 37.5 % de los casos los hallazgos observados fueron no específicos, mientras que un 62.5 % mostraron signos característicos de esta patología.

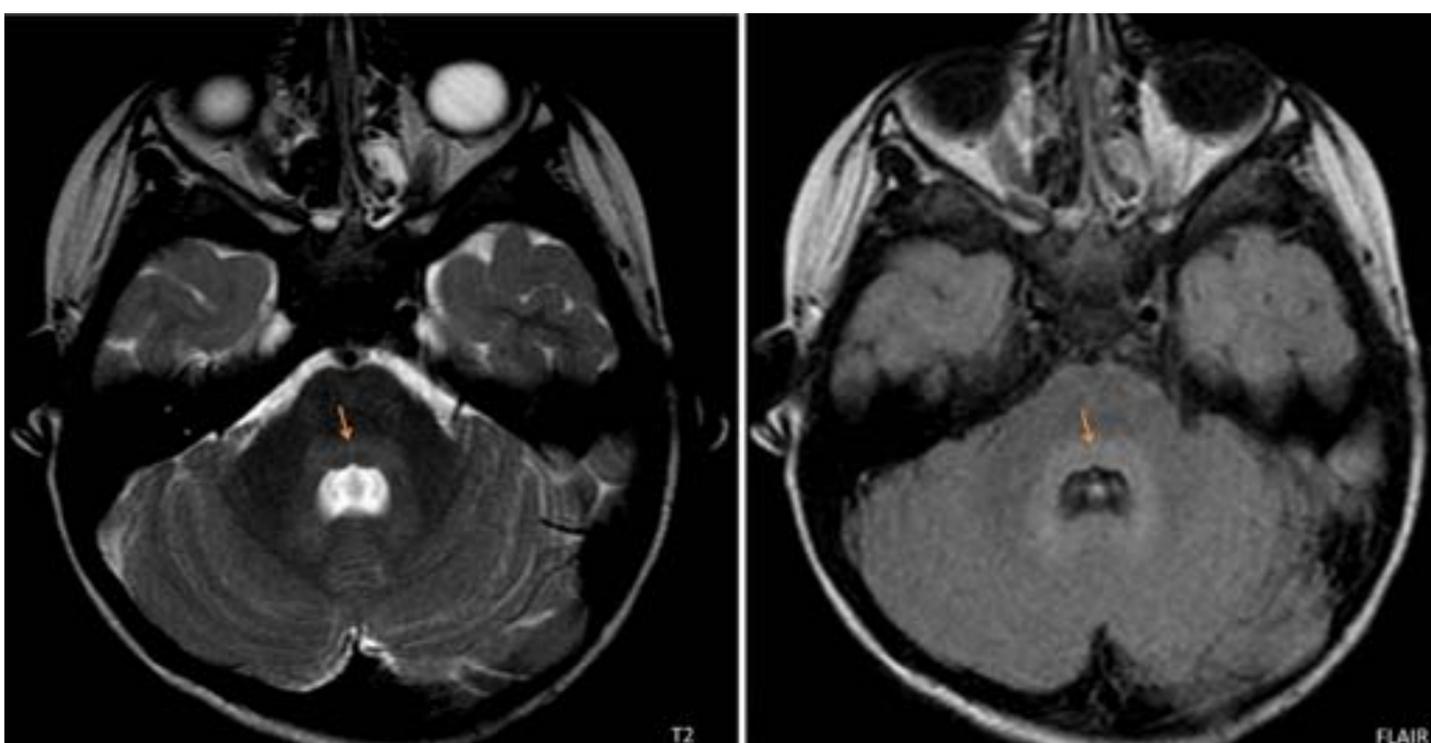
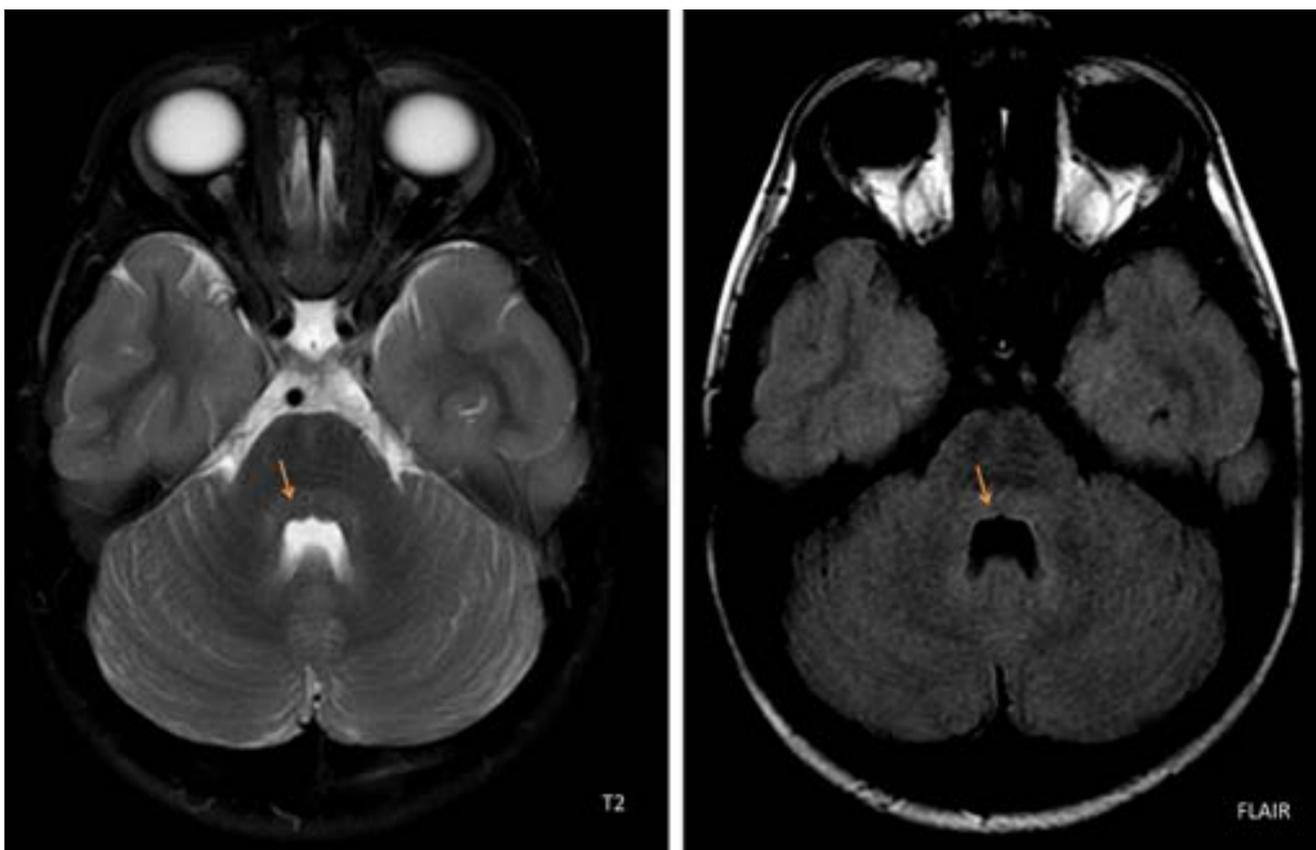
HALLAZGOS CARACTERÍSTICOS EN LOS GRUPOS A Y B



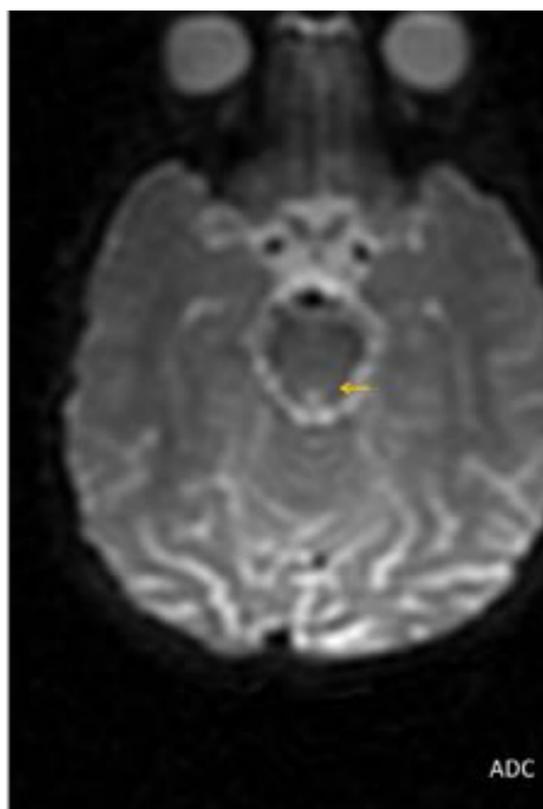
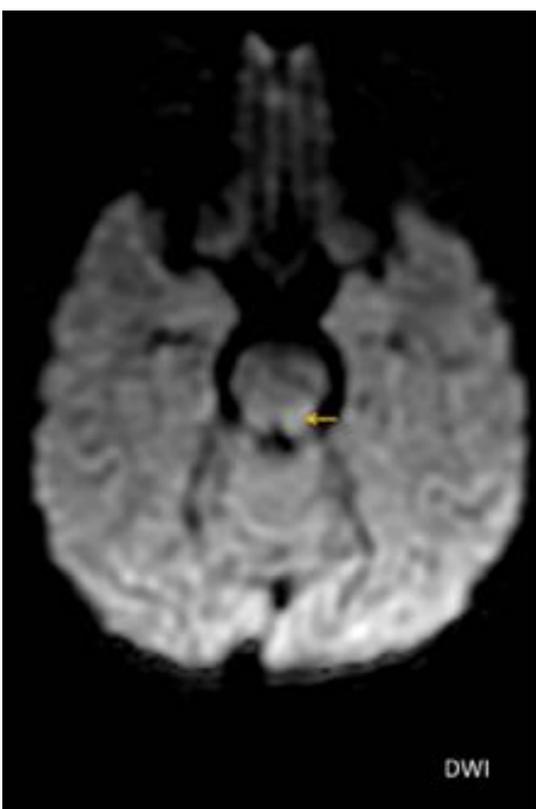
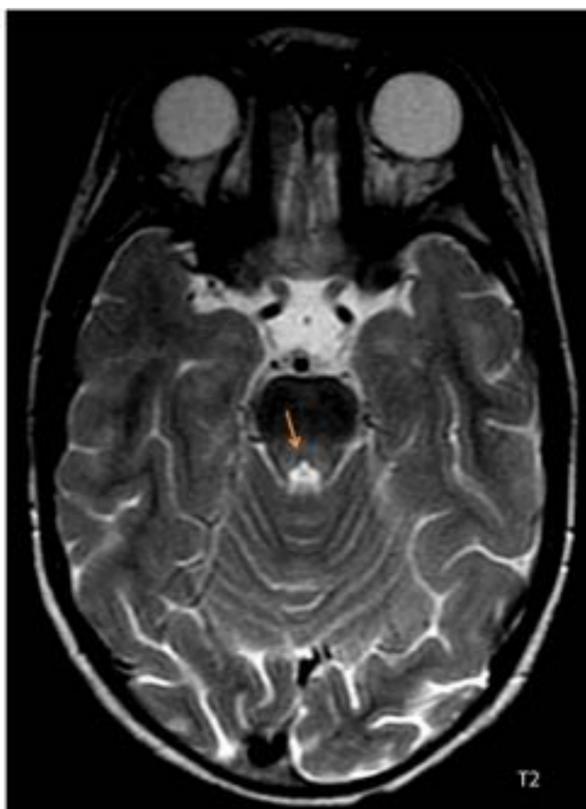
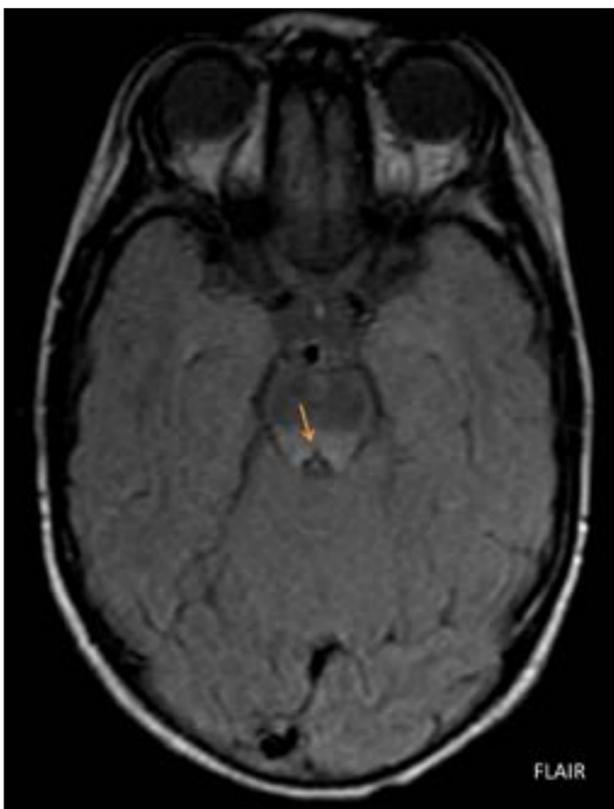
De manera resumida, los hallazgos característicos en los pacientes clasificados en los **grupos A y B** son lesiones que afectan al romboencéfalo de manera bilateral y prácticamente simétrica, sin efecto de masa asociado. Estas lesiones se comportan como iso/hipointensas en secuencias ponderadas en T1, hiperintensas en las secuencias ponderadas en T2 (especialmente en FLAIR), con o sin restricción en difusión y sin realce tras la administración de contraste.

En nuestra serie de casos, la **región posterior de la protuberancia** representa la localización más común de afectación del troncoencéfalo (5 casos). Se describió un incremento de señal en secuencias de TR largo, bilateral y simétrico (flecha naranja), sin efecto de masa asociado y sin realce tras la administración de contraste.

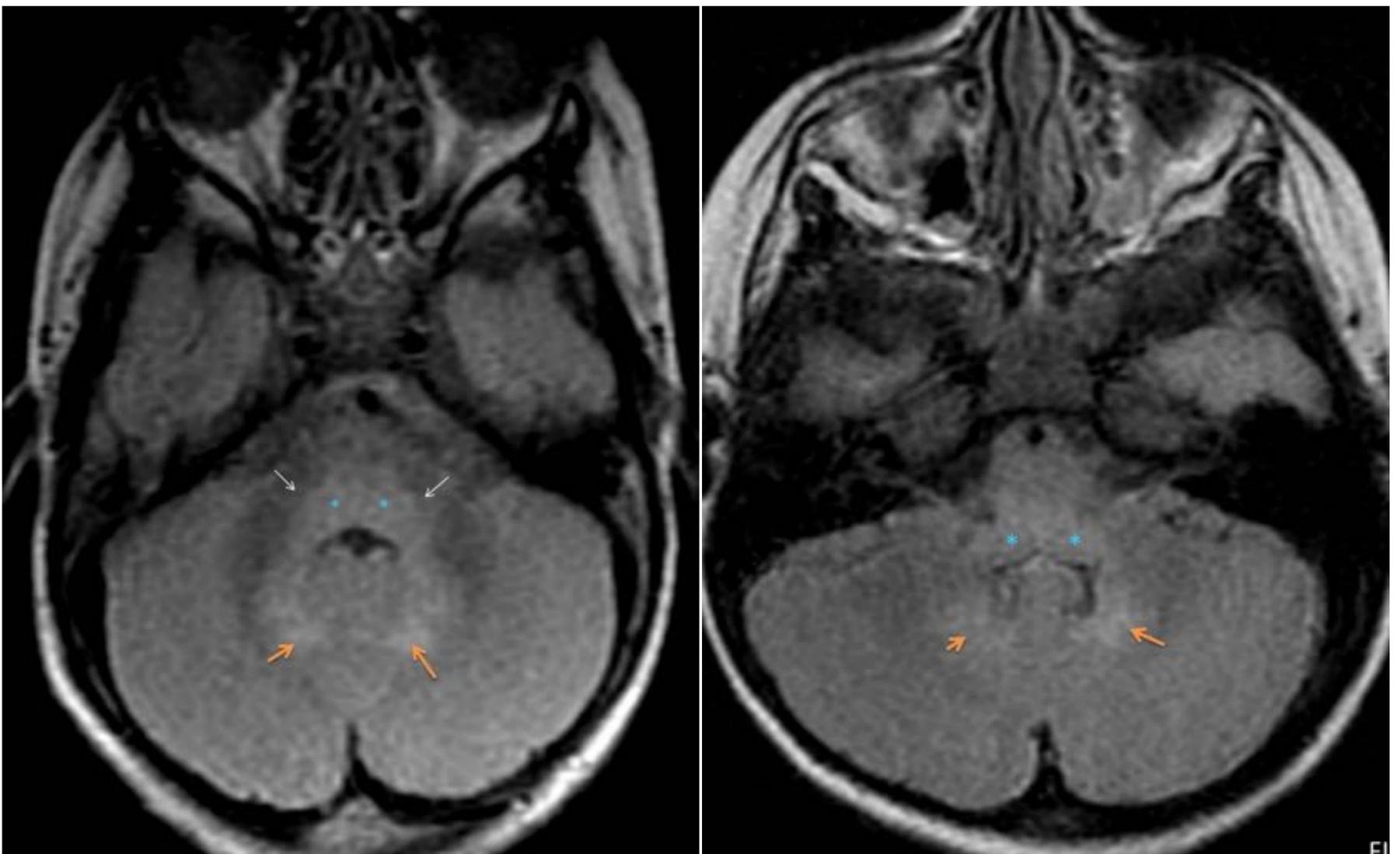
En dos casos se identificó además una leve restricción de la difusión.



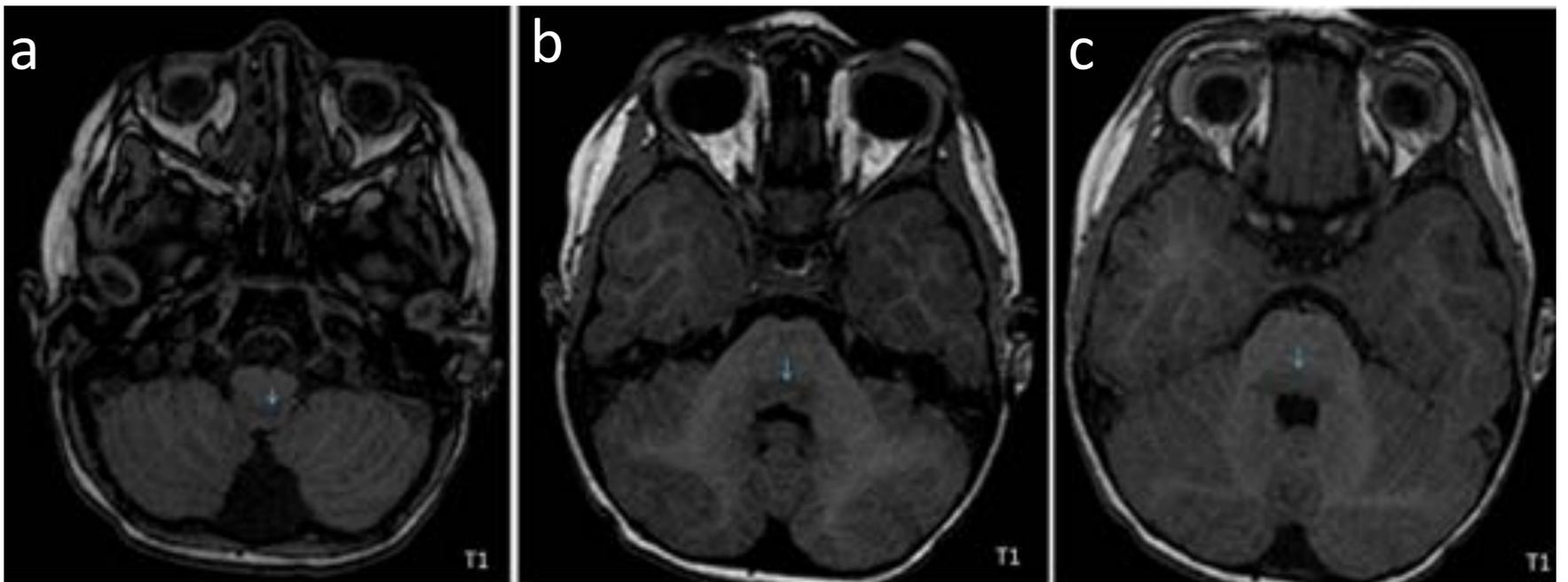
En un menor número de casos (3 pacientes) se evidenciaron lesiones hiperintensas que afectaban al **mesencéfalo posterior** y **pedúnculos cerebelosos superiores**. En un caso además se observó restricción leve de la difusión (flechas).



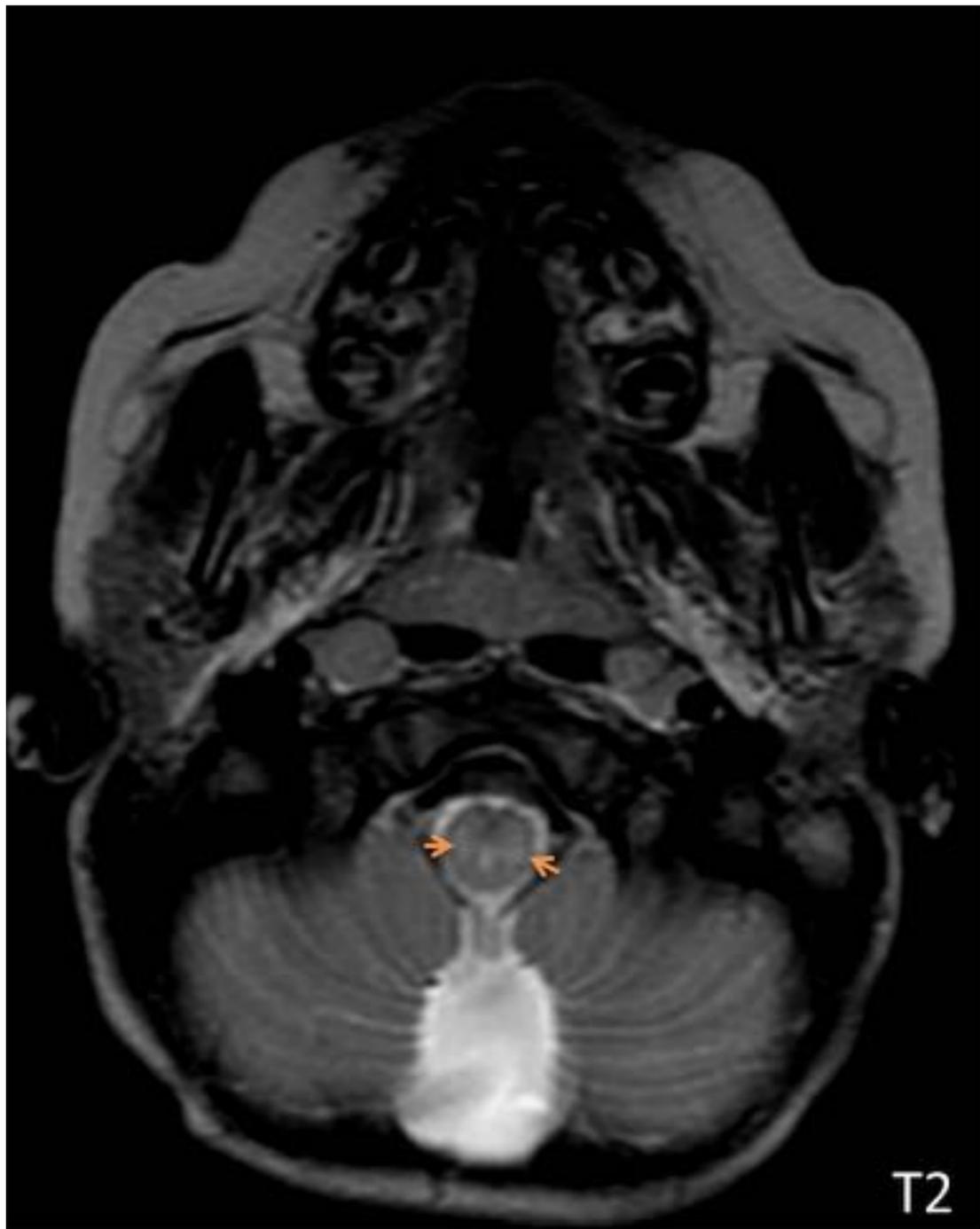
Las alteraciones de señal más evidentes se objetivan en ambos hemisferios cerebelosos, observado en 4 casos una alteración de señal a nivel de **las paredes que delimitan el IV ventrículo**. Afectando concretamente a los núcleos dentados de manera bilateral y prácticamente simétrica (flechas naranjas), a los pedúnculos cerebelosos inferiores (asteriscos azules) y a la región medial posterior de los pedúnculos cerebelosos medios (flechas blancas).



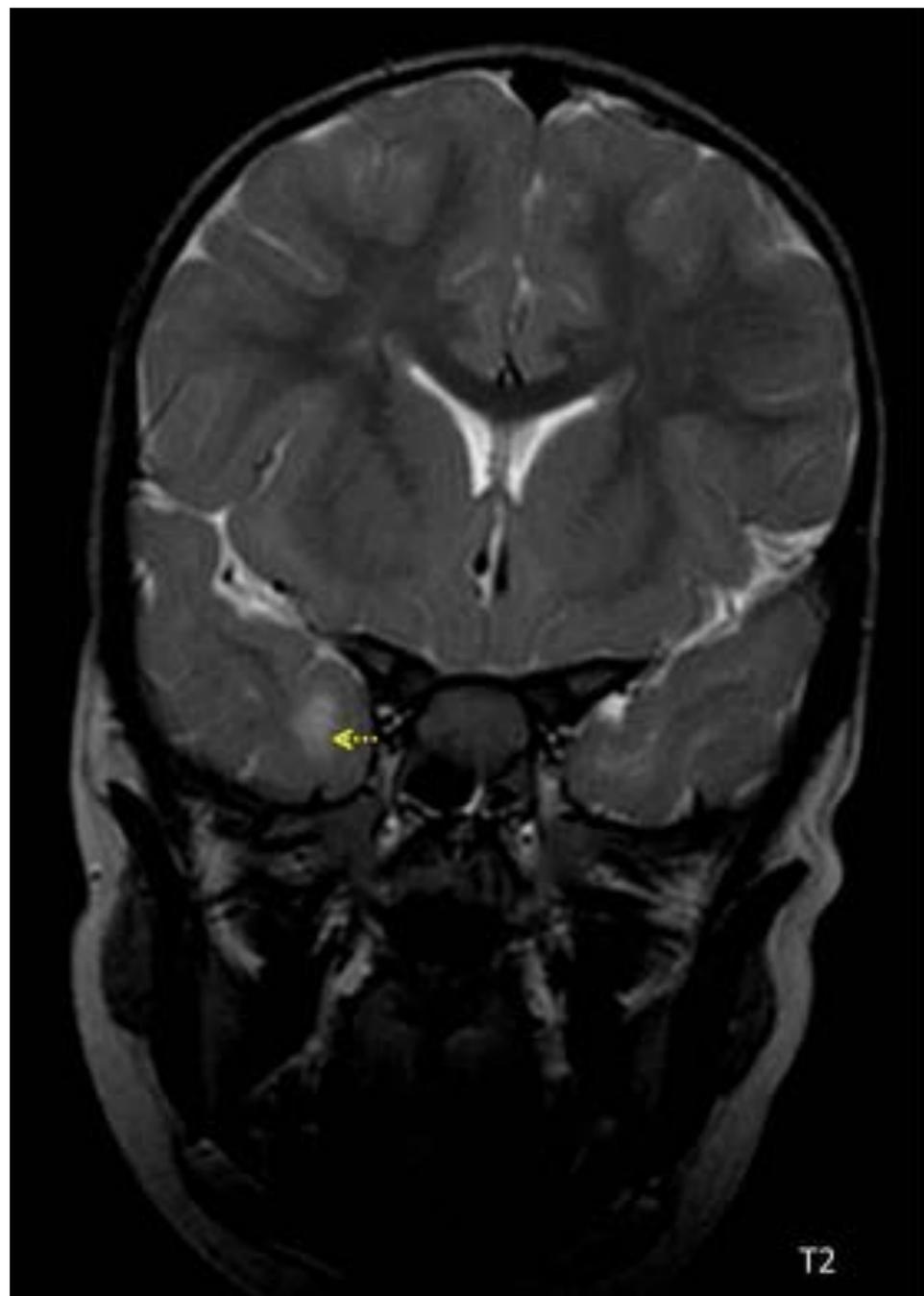
En 1 caso además se observó una discreta disminución de la intensidad de señal en secuencias ponderadas en T1 (flechas azules), a nivel del bulbo posterior (imagen a), protuberancia posterior (imagen b) y mesencéfalo posterior (imagen c).



En un único caso se evidenció afectación en la región superior del **cordón medular cervical**, incluido en el estudio de RM cerebral. Concretamente en la región anterolateral del cordón medular cervical a nivel de C1 (flechas naranjas), de manera bilateral y prácticamente simétrica.

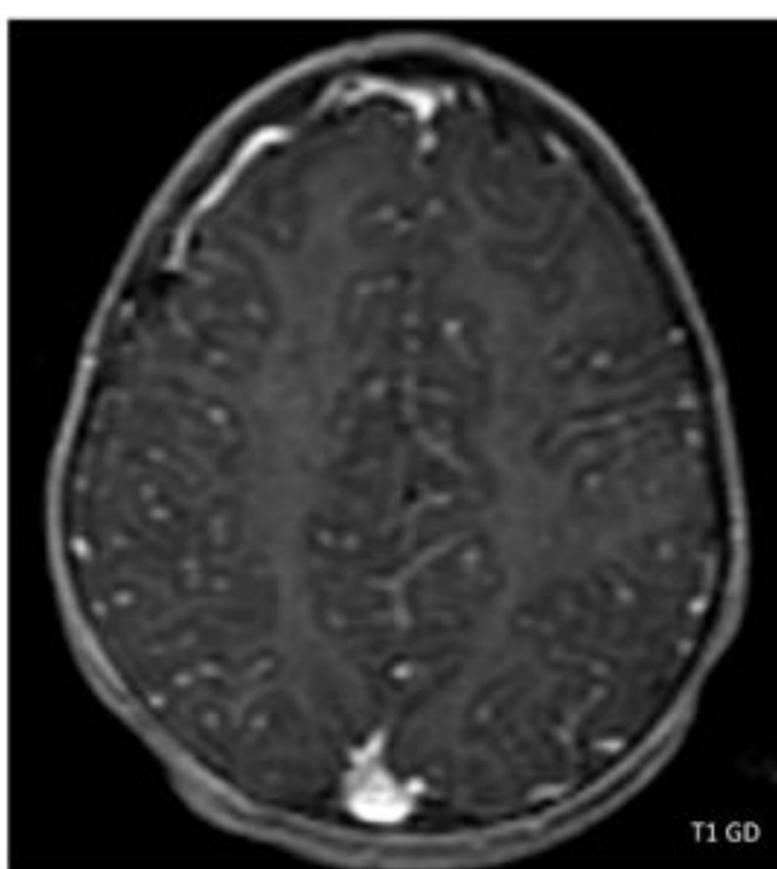
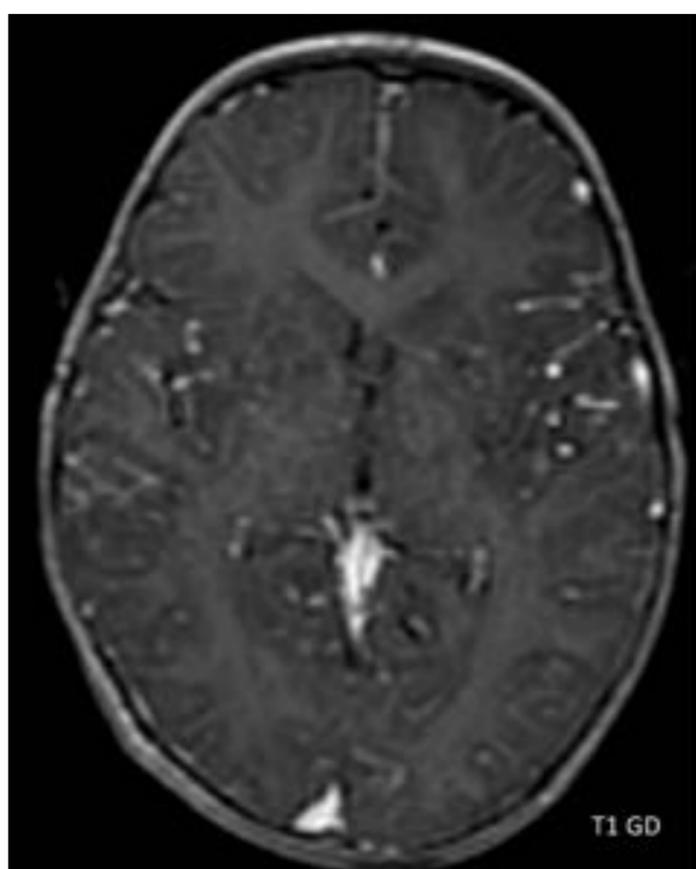


En 1 paciente se describió una pequeña lesión **supratentorial subcortical** inespecífica, localizada en la región temporal derecha. Esta lesión se comportaba como hiperintensa en secuencias de TR largo, sin restricción de la difusión ni realce tras la administración de contraste (flecha amarilla).



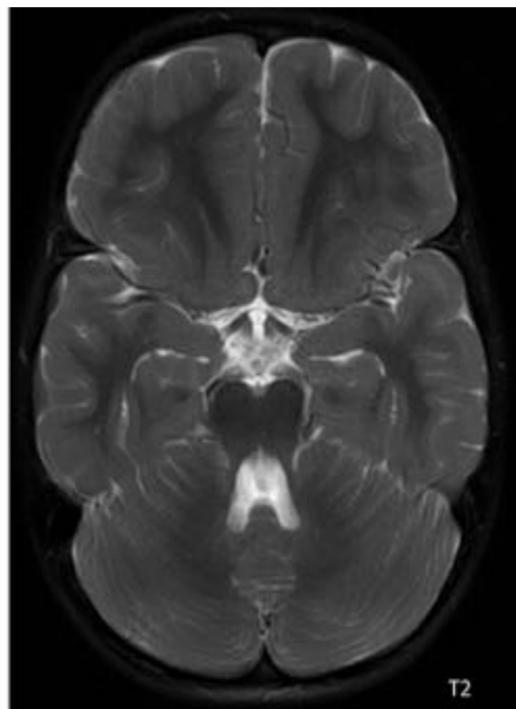
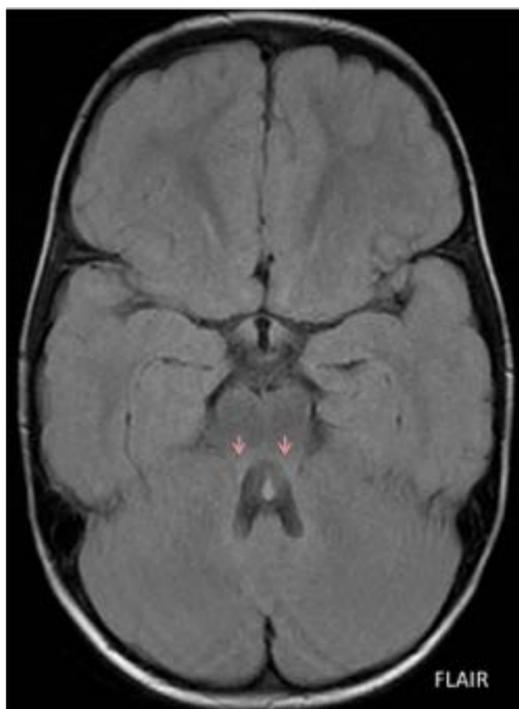
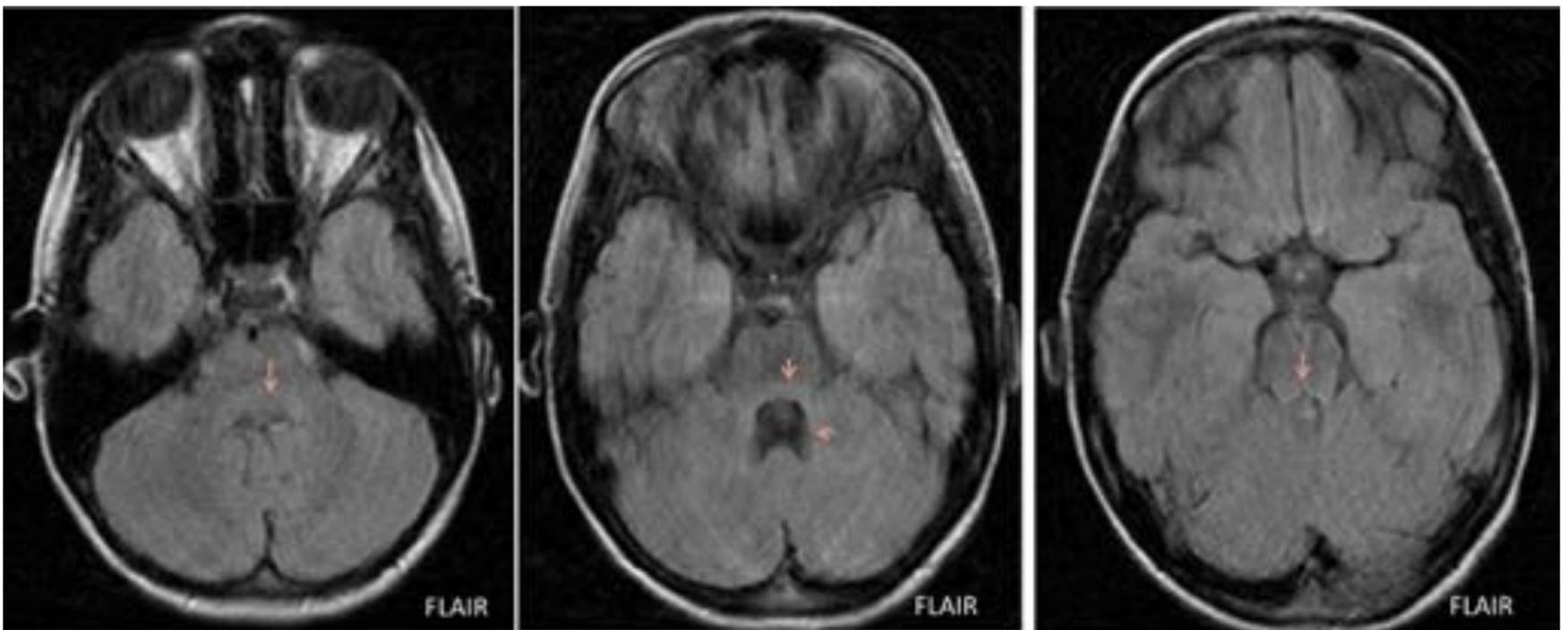
Tras la administración de contraste intravenoso no se evidenciaron realces patológicos de las áreas de aumento de intensidad de señal descritas anteriormente.

Sin embargo, en **el grupo B**, presentamos 1 caso donde sí que se constató un moderado realce a nivel de los surcos supratentoriales, con ausencia de engrosamiento o realces meníngeos significativos. Esto traducía cierto grado de encefalitis asociada y potencialmente una mayor morbilidad del paciente.



Por último, el tercer grupo (**grupo C**) incluye a tres pacientes con hallazgos no específicos. En estos casos no se constató ninguna lesión típica de romboencefalitis como las descritas anteriormente.

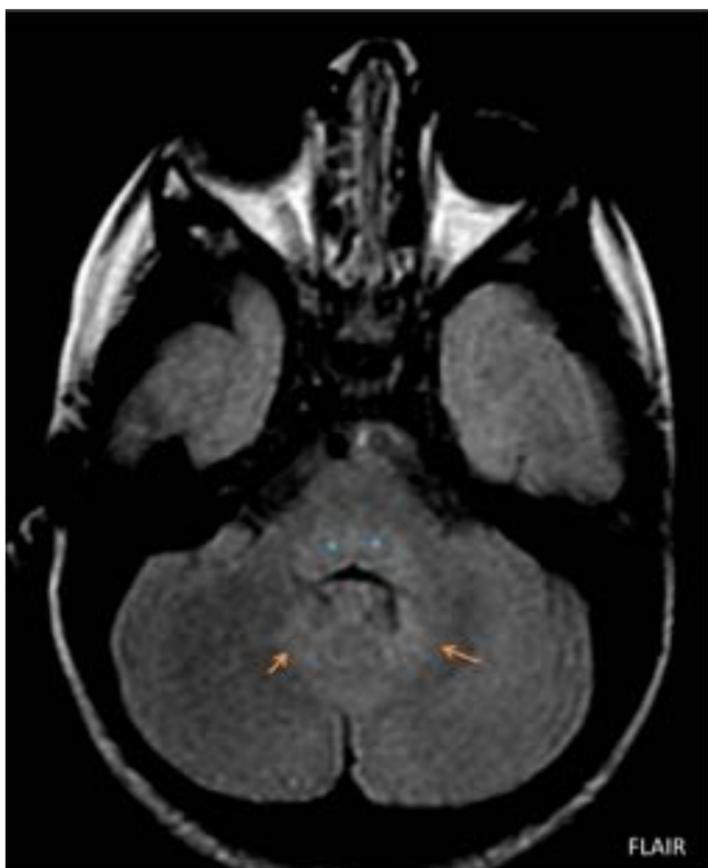
Únicamente en las secuencias FLAIR se apreciaba un mínimo y discreto incremento inespecífico de la señal en las estructuras que conforman el romboencéfalo (flechas rojas), pero sin traducción en el resto de las secuencias empleadas y de dudosa significación patológica.

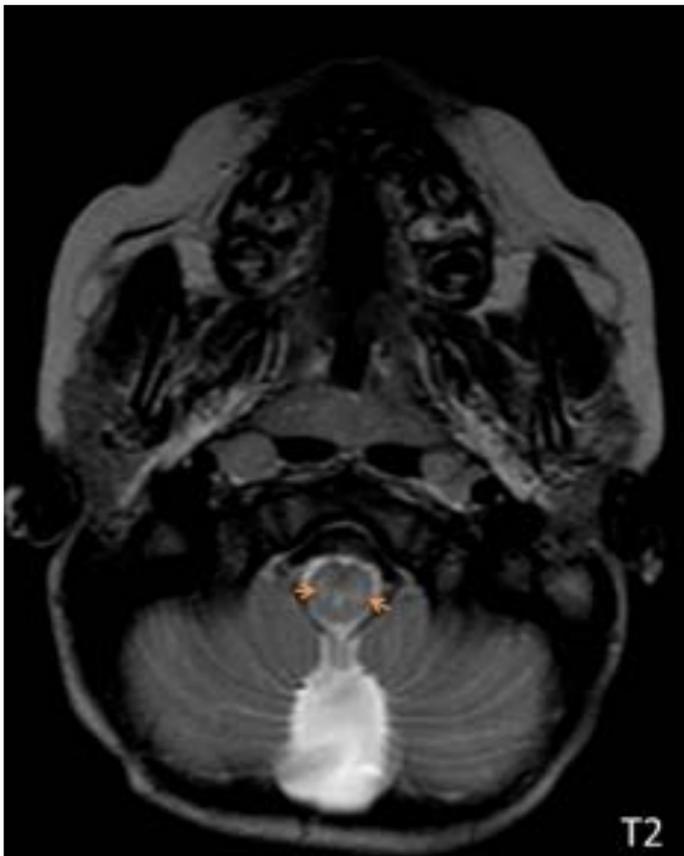


- **3.3 Manejo terapéutico y seguimiento**

No hay disponible ningún tratamiento antiviral específico para la infección por enterovirus, por ello el manejo en todos los pacientes consistió en tratamiento sintomático con hidratación y antipiréticos. En nuestro hospital, a los pacientes con un cuadro de presentación más agresivo, se les pautó antibióticos antes de descartar infección bacteriana.

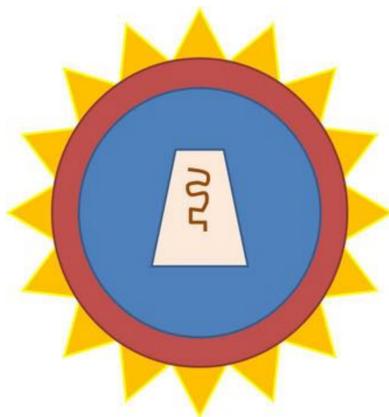
Ningún paciente murió ni presentó secuelas neurológicas en las consultas de seguimiento a los 1, 3 y 6 meses, corroborando una recuperación completa. Además, en 4 pacientes se realizó RM de control con desaparición de las alteraciones previamente descritas en cada caso.





4. DISCUSIÓN:

Los agentes patógenos causantes de los 8 casos de romboencefalitis que presentamos en este artículo pertenecen a **enterovirus de la especie A**. Se trata de virus pequeños, sin envuelta y con un genoma de ARN de cadena sencilla. Esta especie tiene más de 300 genotipos diferentes, destacando en primer lugar el genotipo *EV71* seguido del Cocsakievirus A5, frecuencia similar a los resultados obtenidos en nuestra revisión.



Actualmente, la infección por enterovirus es común en la población pediátrica y puede debutar como brotes epidémicos, especialmente a finales de primavera y verano. En nuestra provincia los casos se registraron en la segunda mitad del año 2016, ya que en zonas con clima tropical o cálido la incidencia es elevada durante todo el año.

En España, hasta hace pocos años era una infección poco común y se asociaba a casos asintomáticos o de poca gravedad. Pero recientemente su incidencia se ha multiplicado y puede causar síndrome febril, cuadros respiratorios, enfermedad de mano-boca-pie y meningitis linfocitaria, habitualmente de buen pronóstico. No obstante, se asocia cada vez más a complicaciones neurológicas potencialmente de mayor gravedad como la **romboencefalitis** y la parálisis flácida aguda. En nuestra serie de casos no encontramos ningún evento de parálisis flácida aguda.

Anatómicamente, el romboencéfalo es la porción del encéfalo que rodea al cuarto ventrículo y se localiza en la parte inmediatamente superior al cordón medular cervical. Está formado por tres estructuras principales que son el **bulbo raquídeo**, la **protuberancia** y el **cerebelo**, incluyendo también al cuarto ventrículo.



Estas estructuras son primordiales ya que funcionan conjuntamente como soporte de procesos orgánicos vitales:

- el **bulbo** controla funciones tan importantes como la respiración, deglución o tono muscular
- la **protuberancia** domina los patrones de sueño-vigilia
- el **cerebelo** es imprescindible para la coordinación de los movimientos musculares y el equilibrio

Radiológicamente no existen hallazgos patognomónicos de romboencefalitis. Generalmente la **tomografía computarizada** es normal, si bien la visualización de la fosa posterior suele estar limitada por artefactos de endurecimiento del haz. En nuestra selección de casos, realizamos TC cerebrales urgentes a 5 pacientes debido a clínica aguda que precisaba descartar patología urgente, sin evidenciar hallazgos significativos.

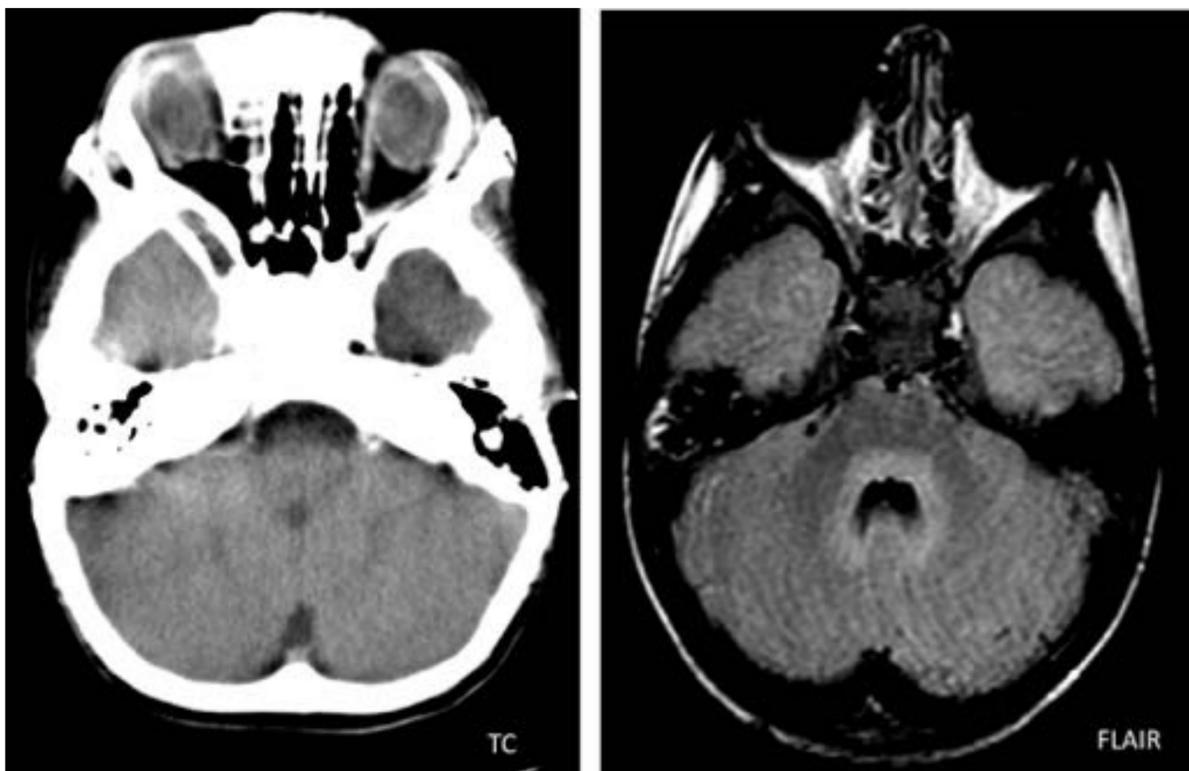


Imagen izquierda: TC axial a nivel de la fosa posterior sin hallazgos significativos.
Imagen derecha: RM axial en secuencia FLAIR del mismo paciente a los pocos días, donde se evidenciaron alteraciones de señal compatibles con romboencefalitis.

Por tanto, la **resonancia magnética** será el estudio diagnóstico de elección. El protocolo ideal debe incluir RM craneal y panmedular, aunque si no hay clínica asociada se recomienda al menos explorar la médula cervical, ya que se han descrito lesiones a este nivel en varios artículos [1,2]. En nuestra experiencia, al no presentar clínica asociada únicamente se realizó RM craneal.

Similar a otros estudios como *Ooi et al.*, *Chen et al.*, *Shen et al.* y *Saided et al.*: Los hallazgos más característicos por resonancia magnética son un incremento de la intensidad de señal en las secuencias de TR largo en las diferentes estructuras que conforman el romboencéfalo: región posterior de la protuberancia, mesencéfalo posterior, pedúnculos cerebelosos superiores, pedúnculos cerebelosos medios, núcleos dentados y paredes del IV ventrículo. En consonancia con nuestros resultados, la localización más frecuente en dichos artículos ha sido la región posterior de la protuberancia. [2, 6-10].

En pocas ocasiones, algunos estudios como *Shen et al.* han descrito afectaciones de la corteza cerebral, sustancia blanca subcortical, cuerpo calloso, hipocampo, tálamo o putamen [8]. En nuestra revisión sólo 1 paciente presentó una pequeña lesión supratentorial subcortical temporal derecha.

Además, **varios estudios previos** como *Lee et al.*, *Shen et al.* y *Chen et al.* han descrito alteraciones en el cordón medular cervical superior que, en la mayoría de las ocasiones, aparece como un incremento de señal en la región anterolateral, bilateral y sin realce. Destaca el artículo *Chen et al.* en el que sí se describe, en la fase aguda y especialmente en pacientes más graves con parálisis flácida, un realce del cuerno anterior así como de las raíces nerviosas anteriores ipsilaterales. [1, 2, 6].

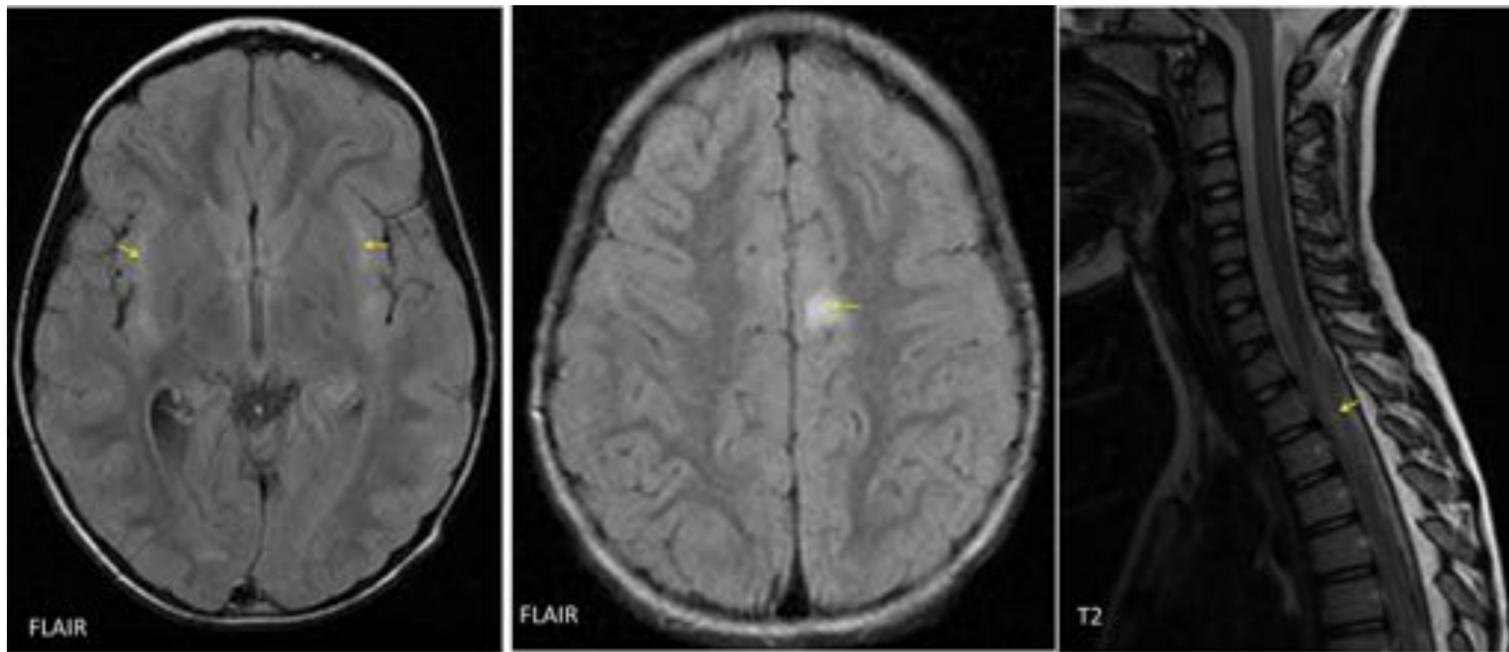
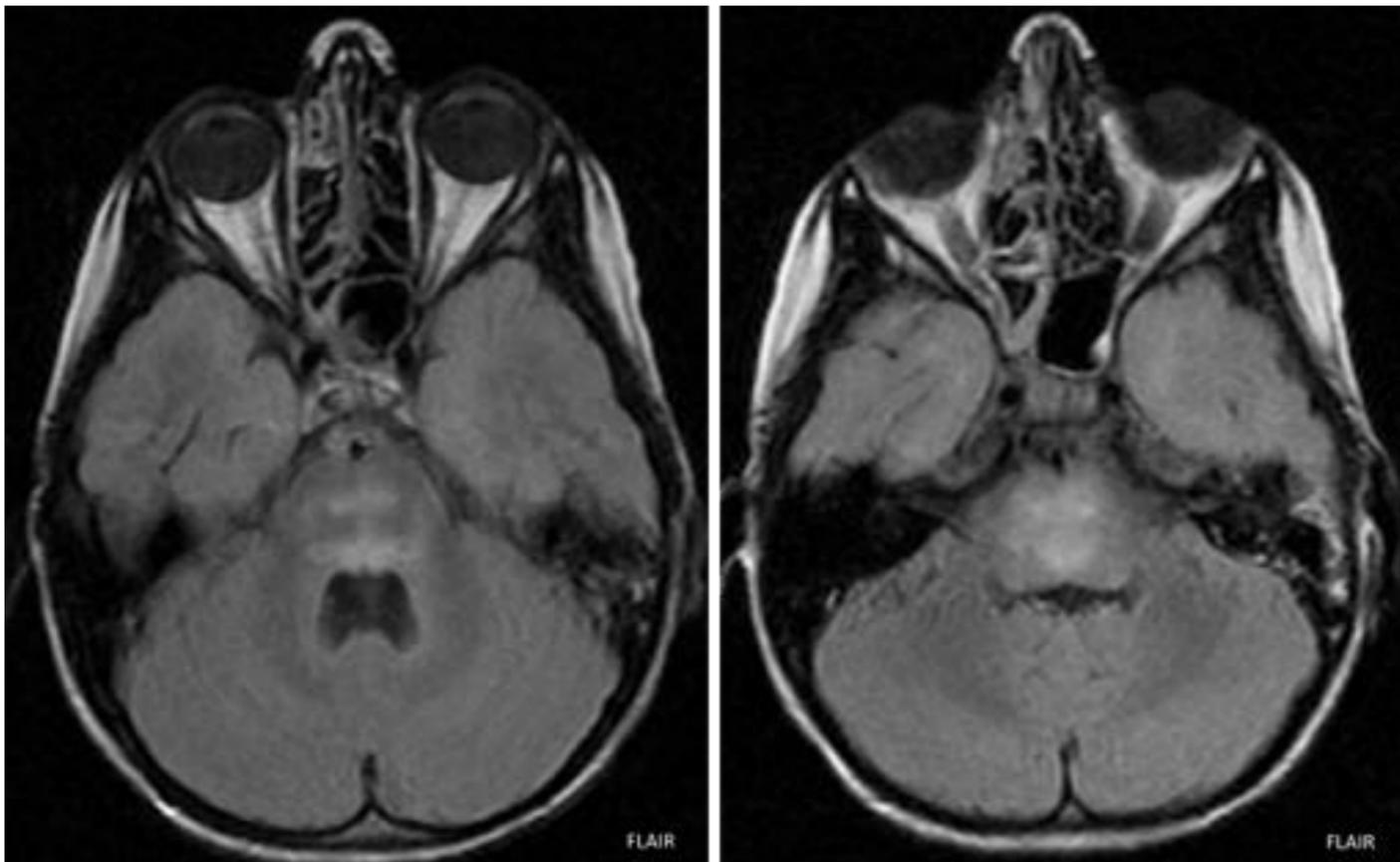
En nuestro trabajo, sólo 1 paciente presentó alteraciones radiológicas similares, aunque sin realce. Hallazgo que explicamos porque la resonancia magnética no se realiza en el momento agudo, sino a los 6 días desde el inicio del cuadro. Así, concluimos que la afectación medular probablemente esté infradiagnosticada, debido a la no realización rutinaria de RM medular por la ausencia de sospecha clínica.

La **confirmación del diagnóstico** mediante PCR del ARN de enterovirus es esencial para corroborar nuestra sospecha clínica y radiológica, aunque esta técnica tiene limitaciones en cuanto a su disponibilidad y por la escasa cantidad del agente patógeno en las muestras. No obstante, se ha demostrado que con la combinación de la información clínica y de neuroimagen es suficiente para denominar la enfermedad.

El **diagnóstico diferencial radiológico** de las lesiones que afectan al troncoencéfalo es muy amplio. La lista de patologías que debemos incluir son: isquemia aguda/subaguda, neoplasia tumoral primaria, otras etiologías infecciosas como *Listeria monocytogenes*, toxicidad a fármacos, encefalomiелitis aguda diseminada o vasculitis, entre otros.

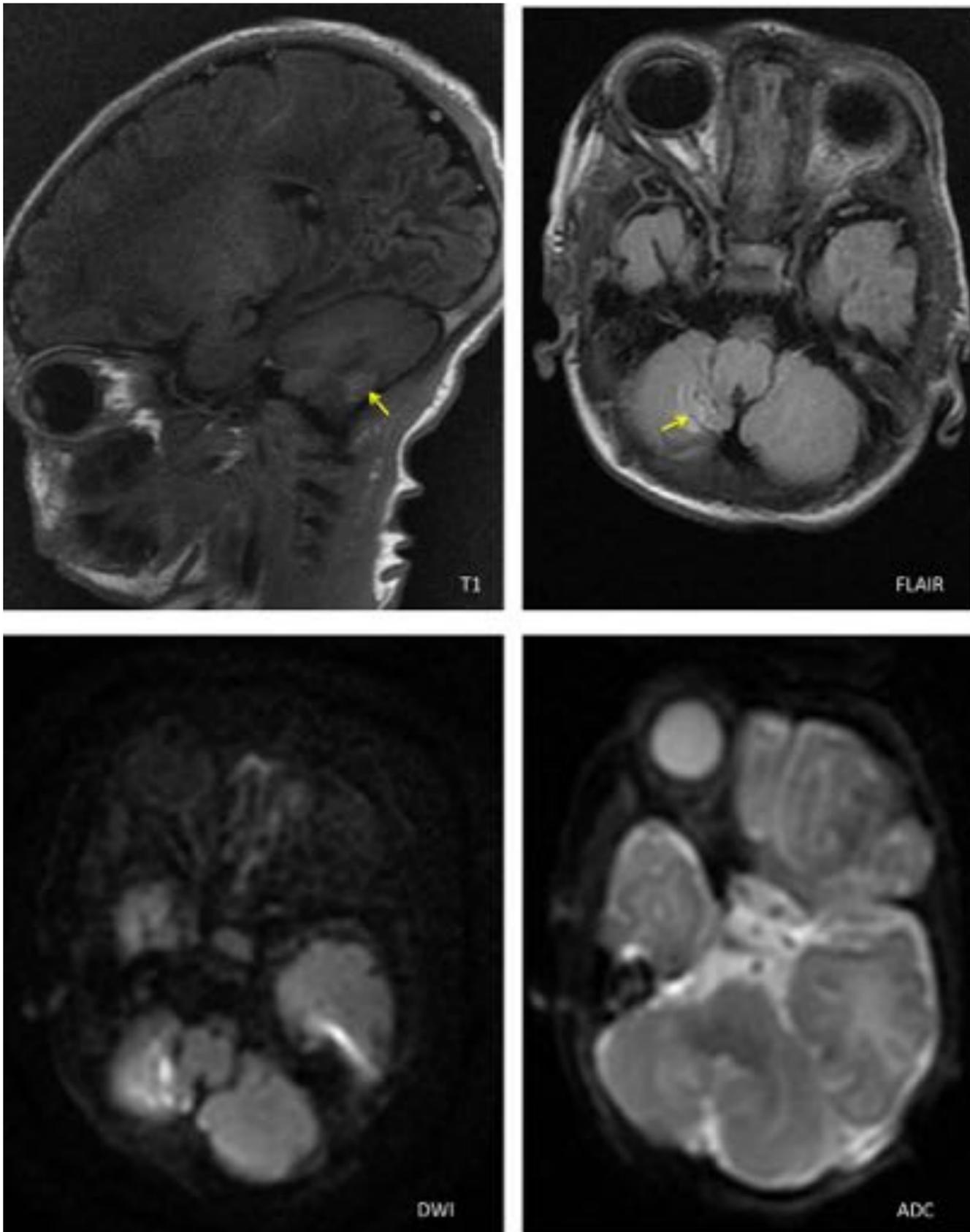
En nuestro directorio de casos la afectación del romboencéfalo fue prácticamente **simétrica y bilateral** hallazgo que nos ayudó a pensar en una etiología sistémica. Además, la **ausencia de restricción de la difusión** en el 75% de los casos nos ayudó a descartar isquemia aguda/subaguda y vasculitis. La sospecha de patología tumoral fue descartada ante **la ausencia de efecto de masa, ausencia de realce y desaparición de los hallazgos** en las RM de control. Varias entidades asociadas a hemorragias como telangiectasias, cavernomas o vasculitis fueron excluidas debido a la ausencia de artefactos por susceptibilidad magnética en las secuencias eSWAN o eco de gradiente. No se registró ningún **antecedente** de toma de fármacos o vacunación reciente y así se descartó etiología toxicometabólica.

Paciente de 5 años con alteración de la marcha y dolor lumbar de aproximadamente 5 días de evolución. Ataxia troncular. Antecedente de vacunación reciente.



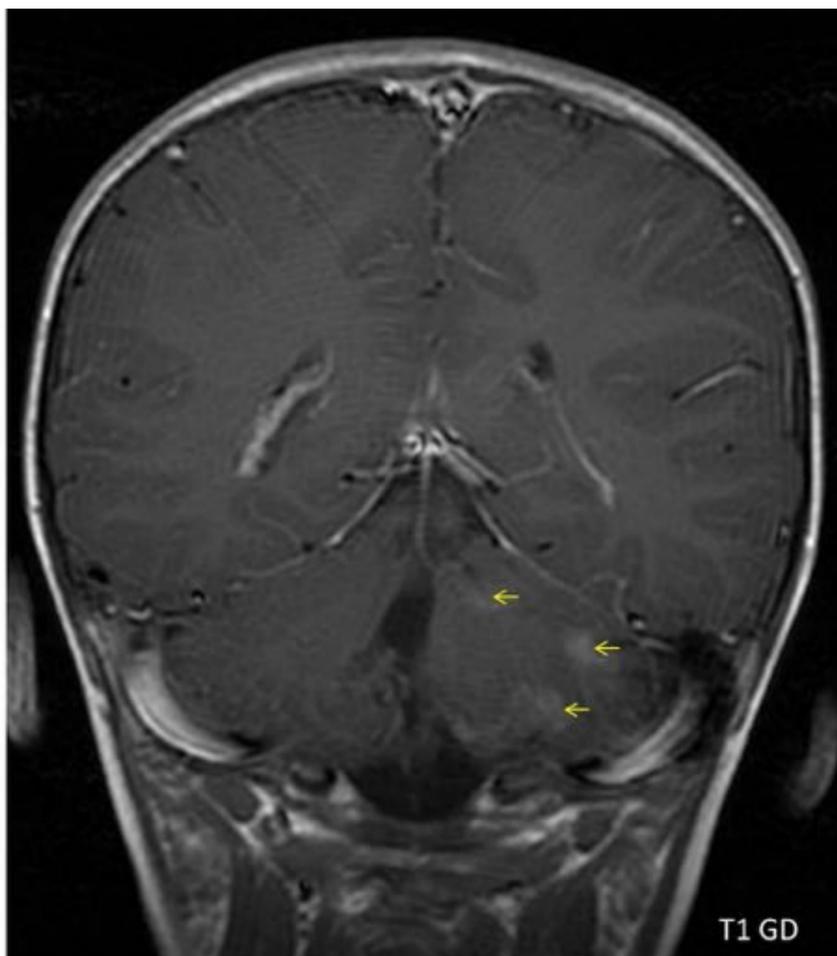
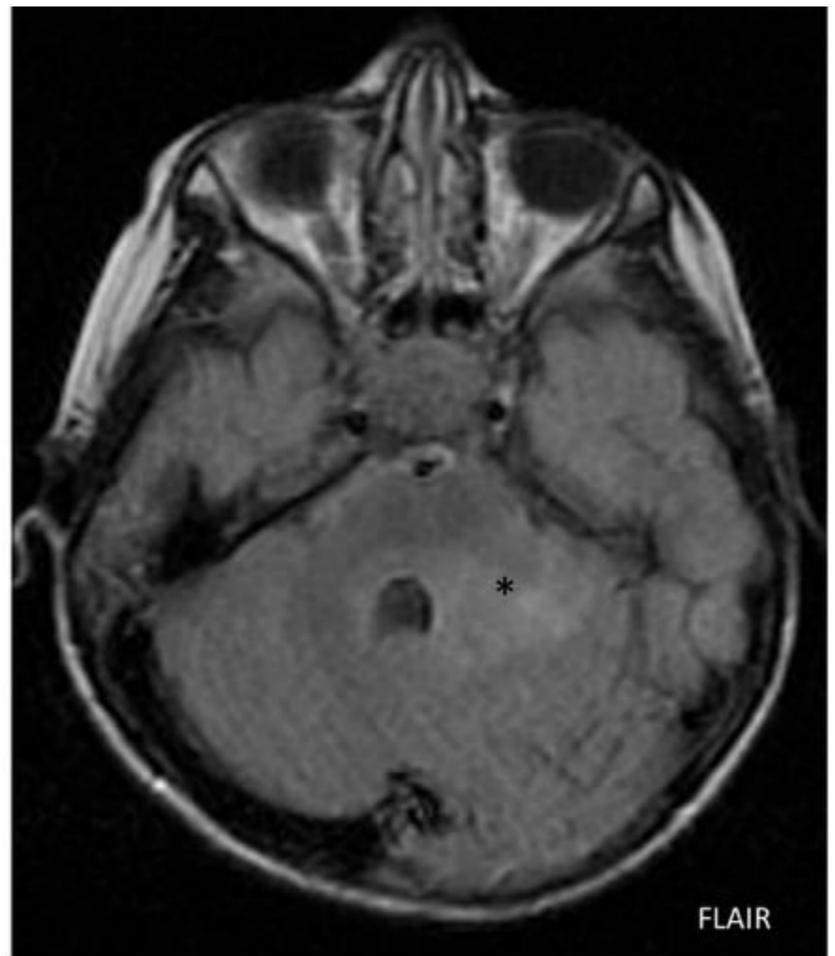
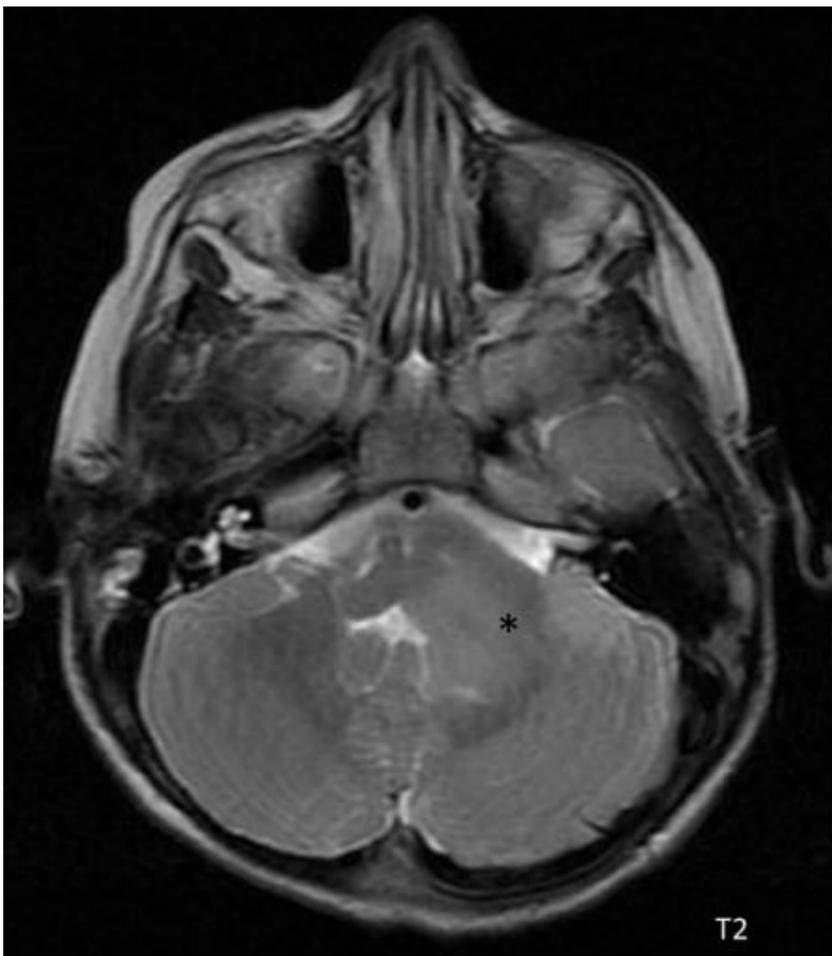
Cortes axiales en FLAIR donde se observa un incremento de señal difuso en mesencéfalo y protuberancia. Supratentorialmente existe también hipersignal subcortical insular bilateral y frontal izquierda. En el corte sagital T2 de la columna cervicodorsal se observa una lesión insuflante en cordón medular. Hallazgos compatibles con **encefalomielitis aguda diseminada** dado el contexto clínico.

RN de 5 días de vida que ha presentado crisis convulsivas focales en mano izquierda, ojo derecho y algunas con generalización posterior.



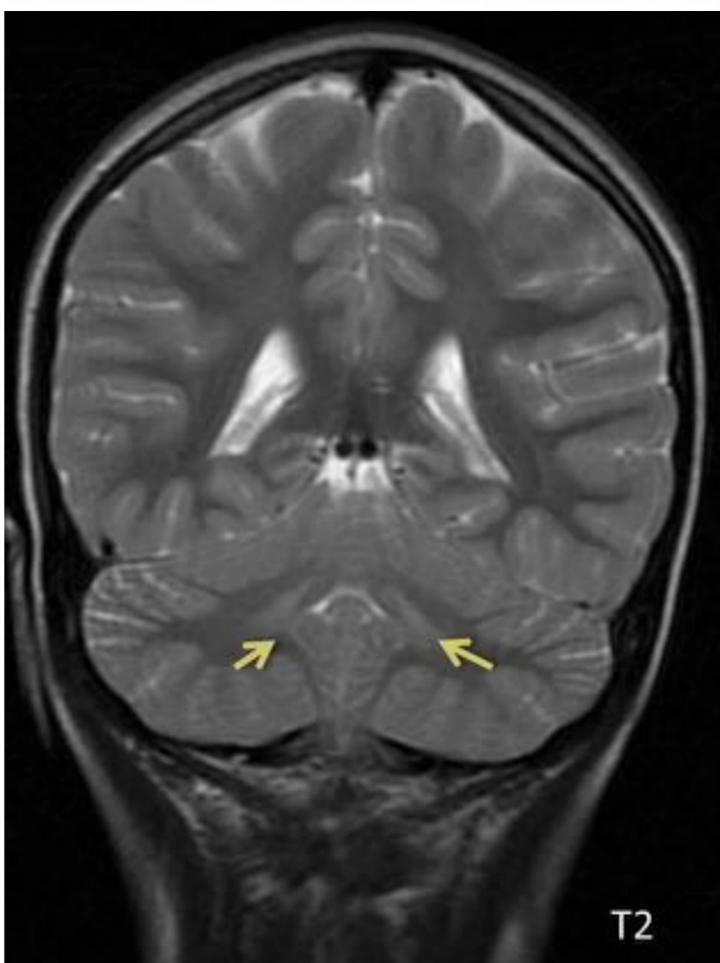
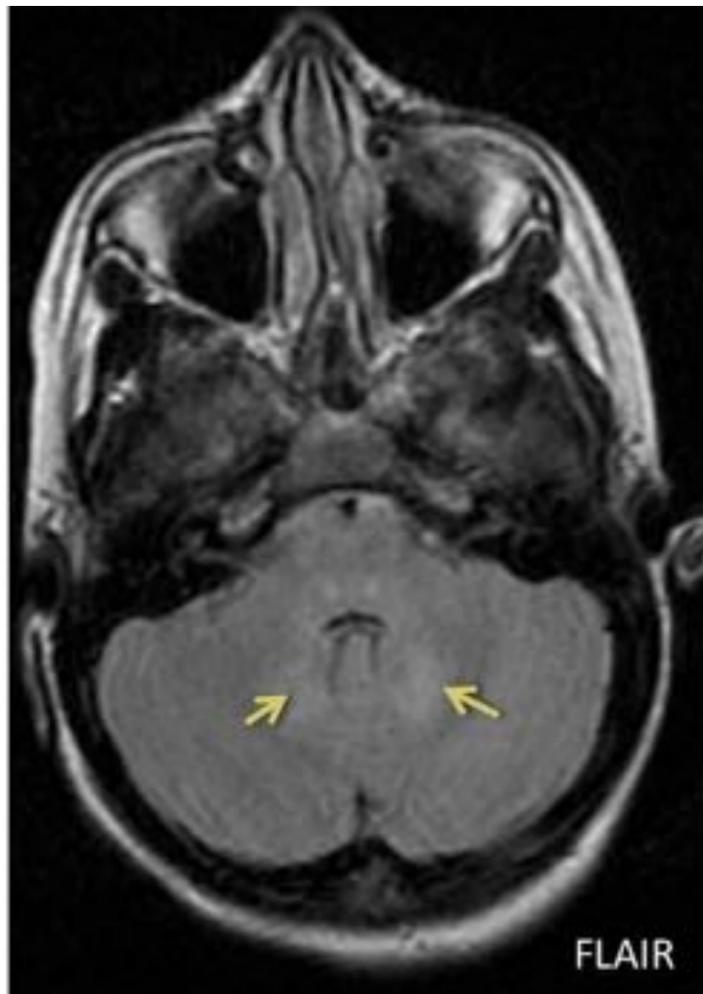
Lesión en hemisferio cerebeloso derecho, hipointensa en T1, hiperintensa en T2, con área hiperintensa en T1 y restricción de la difusión, compatible con **infarto hemorrágico agudo**.

Niño 18 meses que desde hace 6 meses mantiene la cabeza inclinada hacia la derecha.



Lesión expansiva en pedúnculo cerebeloso medio izquierdo, hiperintenso en secuencias de TR largo y con realce parcheado tras la administración de contraste. **Tumor glial de bajo grado.**

Paciente de 10 años con tuberculosis pulmonar en tratamiento. Ataxia de la marcha y cefalea.



Incremento de señal en los núcleos dentados, bilateral y simétrico en secuencias de TR largo. Hallazgo descrito en tratamiento con **etambutol** para tuberculosis. Tras sustitución del fármaco se confirma la desaparición de estas lesiones.

CONCLUSIÓN:

- La romboencefalitis por enterovirus es una enfermedad potencialmente grave, cuyo diagnóstico requiere la combinación de datos clínicos, microbiológicos y de neuroimagen.
- La finalidad del artículo es alertar sobre una presentación infrecuente de una enfermedad, que cada vez es más común.
- Los hallazgos radiológicos son determinantes para confirmar la sospecha clínica y el radiólogo debe estar familiarizado con ellos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Lee KY. Enterovirus 71 infection and neurological complications. *Korean Journal of Pediatrics*. 2016;59(10):395-401..
2. Mohamed Saied Abdelgawad, Abd El Aziz El Nekidy. MRI findings of enteroviral encephalomyelitis. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2016; 47 (3): 1031-1036.
3. Maloney JA, Mirsky DM, Messacar K, Dominguez SR, Schreiner T, Stence NV. MRI Findings in Children with Acute Flaccid Paralysis and Cranial Nerve Dysfunction Occurring during the 2014 Enterovirus D68 Outbreak. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(2):245-250.
4. Huang C.C. Liu C.C. Chang Y.C. Chen C.Y. Wang S.T. Yeh T.F (1999) Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *New Engl. J. Med*. 341, 936–942.
5. Teoh, H. L. *et al*. Clinical Characteristics and Functional Motor Outcomes of Enterovirus 71 Neurological Disease in Children. *JAMA Neurol*, 19, 1–8 (2016).
6. Chen CY, Chang YC, Huang CC, et al. Acute flaccid paralysis in infants and young children with enterovirus 71 infection: MR imaging findings and clinical correlates. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:200–5.
7. Chen F, Li JJ, Liu T, et al. Clinical and neuroimaging features of enterovirus71 related acute flaccid paralysis in patients with hand–foot–mouth disease. *Asian Pac J Trop Med* 2013;6:68–72
8. Shen WC, Chiu HH, Chow KC, et al. MR imaging findings of enteroviral encephalomyelitis: an outbreak in Taiwan. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:1889–95.
9. Chen F, Liu T, Li J, Xing Z, Huang S, Wen G. MRI characteristics and follow-up findings in patients with neurological complications of enterovirus 71-related hand, foot, and mouth disease. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(9):2696–704.
10. Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, et al. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71. *Lancet Neurol* 2010;9:1097–105.