



ORIGINAL

Asociación entre neuroimagen y secuelas neurológicas en pacientes con infección congénita por citomegalovirus[☆]



M. Escobar Castellanos^{a,*}, S. de la Mata Navazo^a, M. Carrón Bermejo^a,
M. García Morín^a, Y. Ruiz Martín^b, J. Saavedra Lozano^c, M.C. Miranda Herrero^a,
E. Barredo Valderrama^a, P. Castro de Castro^a y M. Vázquez López^a

^a Sección de Neuropediatría, Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Sección de Radiología, Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Madrid, España

^c Sección de Infectología, Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 19 de julio de 2018; aceptado el 15 de noviembre de 2018

Accesible en línea el 8 de marzo de 2019

PALABRAS CLAVE

Calcificaciones;
Citomegalovirus;
Congénito;
Ecografía;
Neuroimagen;
Pediatría;
Pronóstico;
Resonancia
magnética;
Retraso psicomotor;
Sordera
neurosensorial;
Ventriculomegalia;
Quistes
periventriculares

Resumen

Introducción: La infección congénita por citomegalovirus (CMV) supone una importante causa de discapacidad. Existen escasas evidencias acerca del valor pronóstico de las lesiones presentes en los estudios de neuroimagen.

Objetivo: Analizar la gravedad de las lesiones en la resonancia magnética (RM) y la ecografía transfontanelar, y su relación con déficits neurológicos a largo plazo.

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo de 36 pacientes con infección congénita por CMV. Se revisaron los estudios de neuroimagen y se clasificaron según la escala de Noyola et al. modificada. Se relacionaron los hallazgos de neuroimagen con la afectación neurológica en su última visita en la consulta de neuropediatría.

Resultados: Un total de 36 pacientes fueron estudiados, habiéndose realizado ecografía transfontanelar en 30 y RM cerebral en 29. La ecografía transfontanelar estuvo alterada en 20/30 pacientes, de los cuales, 11 tuvieron alteración en la RM ($p = 0,04$) y 10 afectación neurológica ($p = 0,008$). Tuvo una sensibilidad del 83,3%, IC 90%: 58-100 y una especificidad del 44,4%, IC 90%: 18,7-70,2 para la predicción de secuelas neurológicas. La RM estuvo alterada en 20/29 pacientes. Dieciséis de ellos tuvieron afectación neurológica ($p < 0,001$), teniendo una sensibilidad del 94%, IC 95%: 80-100 y una especificidad del 66,6%, IC 95%: 36-97,5 para la predicción de secuelas neurológicas. Una escala de Noyola et al. ≥ 2 se asoció a retraso psicomotor ($p < 0,001$).

[☆] Este trabajo fue presentado como comunicación oral en la XLI Reunión de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica, SENEP, celebrada en Girona del 14 al 16 de junio de 2018.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariaescobarcastellanos121091@gmail.com (M. Escobar Castellanos)

Conclusión: Nuestro trabajo valida los estudios previos en los que se encuentra correlación estadísticamente significativa entre la extensión de las lesiones en neuroimagen y la gravedad de los déficits neurológicos.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Calcification;
Cytomegalovirus;
Congenital;
Ultrasound;
Neuroimaging;
Paediatrics;
Prognosis;
Magnetic resonance
imaging;
Psychomotor
retardation;
Sensorineural
deafness;
Ventriculomegaly;
Periventricular cysts

Association between neuroimaging findings and neurological sequelae in patients with congenital cytomegalovirus infection

Abstract

Background: Congenital cytomegalovirus (CMV) infection is an important cause of disability. There is little evidence on the prognostic value of lesions identified in neuroimaging studies.

Aim: The study aimed to assess the severity of lesions detected with brain MRI and transfontanellar ultrasound and their relationship with long-term neurological deficits.

Patients and methods: We performed a retrospective, analytical, observational study of 36 patients with congenital CMV infection. Neuroimaging studies were reviewed and classified according to the modified Noyola' scale. Imaging findings were compared with neurological alterations in the patients' most recent follow-up evaluation at the paediatric neurology department.

Results: Thirty-six patients were studied (transfontanellar ultrasound: 30; brain MRI: 29). Twenty of 30 patients showed ultrasound abnormalities; of these, 11 showed alterations on brain MR images ($P=.04$) and 10 had neurological impairment ($P=.008$). Transfontanellar ultrasound had a sensitivity of 83.3%, 90% CI: 58-100 and a specificity of 44.4%, 90% CI: 18.7-70.2 for predicting neurological sequelae. Brain MRI displayed abnormalities in 20 of 29 patients, of whom 16 had neurological impairment ($P<.001$). MRI had a sensitivity of 94%, 95% CI: 80-100 and a specificity of 66.6%, 95% CI: 36-97.5 for predicting neurological sequelae. Modified Noyola' scale values >2 were correlated with psychomotor retardation ($P<.001$).

Conclusions: Our findings validate previous studies reporting a statistical significant correlation between the extension of neuroimaging lesions and severity of neurological deficits.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La infección congénita por citomegalovirus (CMV) es una de las infecciones prenatales más frecuentes en países desarrollados, afectando entre el 0,3 y el 0,6% de los recién nacidos de Europa¹. Es la causa más frecuente de retraso psicomotor y sordera de origen infeccioso².

Solo el 10% de los recién nacidos tendrá clínica al nacimiento (crecimiento intrauterino retardado, hepatosplenomegalia, trombocitopenia, ictericia, petequias, microcefalia o exploración neurológica alterada)³, siendo el 90% asintomáticos, aunque el 13% de estos pacientes asintomáticos tendrán secuelas a lo largo de su vida¹.

La afectación del sistema nervioso central (SNC) ocurre en el 50% de los niños con infección sintomática¹, dando lugar a alteraciones del desarrollo psicomotor, sordera neurossensorial y coriorretinitis³⁻⁷.

Las alteraciones de las pruebas de neuroimagen realizadas a los pacientes afectos solo se objetivan en 2/3 de estos, siendo las más frecuentes la presencia de calcificaciones cerebrales, ventriculomegalia, alteraciones de la sustancia blanca periventricular, alteraciones de la migración

neuronal, atrofia cortical, quistes periventriculares e hipoplasia cerebelosa^{8,9}.

La mayoría de los estudios sobre la afectación cerebral del CMV están basados en los hallazgos presentes en la tomografía axial computarizada (TAC), sin embargo, esta se trata de una técnica que produce radiaciones ionizantes y no es superior a los ultrasonidos para la detección de ventriculomegalia, quistes subependimarios, calcificaciones y vasculopatía lenticuloestriada (VLE)^{2,7,10-13}.

Estudios recientes han intentado establecer el papel pronóstico de la ecografía transfontanellar y la resonancia magnética (RM) en la afectación cerebral del CMV congénito¹⁴, sin embargo, son necesarios más estudios para determinar el papel pronóstico exacto de la RM cerebral, particularmente cuando aparecen lesiones de sustancia blanca².

El objetivo de este estudio es analizar la relación entre las alteraciones de las pruebas de imagen (ecografía prenatal, ecografía transfontanellar y RM) y la afectación neurológica de los pacientes con infección congénita por CMV.

Pacientes y métodos

Tipo de estudio: estudio analítico observacional retrospectivo.

Lugar: servicio de neuropediatría con la colaboración de los servicios de radiología pediátrica e infectología pediátrica de un hospital terciario de la Comunidad de Madrid, España.

Periodo: enero de 2003-agosto 2017.

Criterios de selección: se incluyeron los pacientes con seguimiento en neuropediatría y diagnóstico de infección congénita por CMV. En esta consulta se realiza seguimiento de todos los pacientes con infección confirmada, ya sean sintomáticos o asintomáticos. Se definió infección congénita por CMV el hallazgo de PCR o cultivo de orina positivos para CMV durante los primeros 15 días de vida, o aquellos con PCR positiva para CMV en sangre seca de papel de filtro (Guthrie card), extraída en las primeras 48 h de vida.

La infección fue considerada sintomática al nacimiento cuando los pacientes presentaron: crecimiento intrauterino retardado (definido como un peso al nacimiento menor de 2 DE), petequias, hepatomegalia, esplenomegalia, microcefalia (definida como un perímetro cefálico al nacimiento menor de 2 DE), sordera neurosensorial (alteración de las otoemisiones acústicas, confirmada con potenciales evocados auditivos), coriorretinitis, trombocitopenia (menos de 100.000 plaquetas/mcl), elevación de enzimas hepáticas (alanina transferasa > 100 U/l [nivel de referencia: 5-50 U/l]) o de colestasis (bilirrubina directa > 3 mg/dl [rango: 0-0,3 mg/dl]).

Estudios de neuroimagen y score utilizado

Ecografía cerebral: se consideró patológica si se objetivaban calcificaciones intracraneales, ventriculomegalia (como un diámetro de las astas posteriores a nivel del atrio de > 10 mm), quistes germinolíticos y/o vasculopatía lenticuloestriada. Los modelos de ecógrafo empleados fueron Toshiba Xario y Toshiba Aplio.

RM cerebral de 1,5 T: se realizaron cortes sagital, axial y coronal en secuencias T1 y T2. Las imágenes fueron interpretadas por un radiólogo pediátrico. Un segundo radiólogo pediátrico revisó las imágenes, asignando un valor de gravedad según la escala de Noyola et al.⁹ modificada¹⁴ según se expone en la [tabla 1](#).

Evaluación del neurodesarrollo

Se evaluó la afectación neurológica en la última consulta teniendo en cuenta los siguientes ítems: microcefalia (considerada como perímetro cefálico < 2 DE según las tablas de Fernández et al. España 2002)¹⁵, retraso psicomotor de acuerdo a la escala de Denver (según la valoración de un neuropediatra experimentado), alteración motora (clasificada en leve, moderada o grave), alteración del comportamiento, alteración de la cognición, del lenguaje y convulsiones. Se evaluó si había alteración de la audición (considerándose alterado una pérdida de más de 20 dB) y la presencia o no de coriorretinitis.

Tabla 1 Escala de Noyola modificada

Clasificación	Hallazgos encontrados
0	Ninguno de los siguientes.
1	Calcificaciones periventriculares únicas, vasculopatía lenticuloestriada, germinolisis caudotalámica, ventriculomegalia ^a (excepto grave) y/o anomalías unifocales/multifocales de la sustancia blanca.
2	Calcificaciones periventriculares múltiples, quistes germinolíticos paraventriculares, ventriculomegalia grave, alteración difusa de la sustancia blanca y/o afectación del lóbulo temporal.
3	Calcificaciones extensas, atrofia cerebral, alteraciones de la migración neuronal, malformaciones corticales, disgenesia del cuerpo calloso y/o hipoplasia cerebelosa.

^a Se definió ventriculomegalia como un diámetro de las astas posteriores a nivel del atrio de > 10 mm.

Fuente: Noyola et al.⁹ modificada por Alarcon et al.¹⁴.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron como número y porcentaje. Las variables continuas se expresaron como media $\pm$ DE si tenían una distribución normal, y como mediana $\pm$ rango intercuartílico si no la tenían. Las variables cualitativas se compararon usando el test de Chi-cuadrado o Fisher. Las variables continuas se compararon usando la t de Student o la U de Mann-Whitney. Los análisis estadísticos fueron realizados con el programa SPSS®. Un valor de p menor de 0,05 fue considerado significativo.

Resultados

De un total de 36 pacientes analizados, 17 (47,2%) eran varones. Seis (16,7%) de los pacientes fueron prematuros y 10 de ellos (27%) presentaron bajo peso al nacimiento. El peso medio al nacimiento fue de $2.775,6 \pm 622,8$ g y el perímetro cefálico medio de $33,1 \pm 2,0$ cm. Ocho (22%) de los pacientes analizados presentaron microcefalia al nacimiento.

En 24 (66,7%) de los pacientes existía sospecha prenatal de infección congénita por CMV. En 13 pacientes (36%) se objetivaron alteraciones en la ecografía prenatal, siendo los principales hallazgos en esta la presencia de crecimiento intrauterino retardado y la ventriculomegalia objetivada en el tercer trimestre de gestación.

Veinte de los pacientes (55,6%) presentaron clínica compatible con infección congénita por CMV al nacimiento, siendo las presentaciones clínicas más frecuentes las que se exponen en la [tabla 2](#).

Se administró tratamiento antiviral a 20 de los pacientes (55,6%), siendo el fármaco de elección valganciclovir vía oral. Dieciséis de los pacientes (66,7%) recibieron el tratamiento antes del primer mes de vida.

La revisión más reciente en la consulta de neuropediatría se realizó teniendo los pacientes una edad media de $49,6 \pm 40,0$ meses (4 años). Dieciocho (50%) de los pacientes

Tabla 2 Presentación clínica al nacimiento

Hipoacusia	13 pacientes (36,1%)
CIR	9 pacientes (25%)
Microcefalia	5 pacientes (13,9%)
Trombocitopenia	4 pacientes (11,1%)
Petequias	3 pacientes (8,3%)
Hepatoesplenomegalia	3 pacientes (8,3%)
Hepatitis	Un paciente (2,8%)
Hiperbilirrubinemia	Un paciente (2,8%)
Coriorretinitis	Un paciente (2,8%)

CIR: crecimiento intrauterino retardado.

estudiados se encontraban asintomáticos, y en los 18 restantes se objetivaron secuelas neurológicas: 15 pacientes (41,7%) presentaban retraso psicomotor, siendo grave únicamente en 2 pacientes. Once (30%) de los pacientes presentaban alteraciones cognitivas y 12 pacientes (33%) tenían alteración del lenguaje. Únicamente 2 pacientes (5,6%) presentaron convulsiones. Doce de los pacientes del estudio (33,3%) presentaban alteraciones de la audición y 3 de ellos (25%) necesitaron implante coclear. Dos de los pacientes (5,6%) presentaron alteraciones de la visión secundaria a coriorretinitis. Ninguno de los 36 pacientes analizados falleció en el periodo del estudio.

Quince (83,3%) de los pacientes con alteraciones neurológicas en la última revisión habían presentado clínica al nacimiento ($p=0,001$). Diez de ellos (55,6%) presentó alteraciones en la ecografía transfontanelar realizada en los primeros meses de vida ($p=0,013$) y 16 (88,9%) presentaban alteraciones en la RM cerebral ($p<0,001$).

Técnicas de neuroimagen

En todos los pacientes del estudio se realizó al menos una prueba de imagen (ecografía transfontanelar, RM cerebral o ambas).

Los principales hallazgos en las pruebas de neuroimagen se exponen en la [tabla 3](#).

Ecografía y RM prenatal

En 13 pacientes del estudio se encontraron anomalías en la ecografía prenatal compatibles con infección congénita por CMV. De estos pacientes, 11 (84,6%) presentaron clínica al nacimiento ($p=0,008$). Diez de ellos (79,6%) presentaron posteriormente alteraciones en la RM cerebral ($p=0,07$). Doce de los pacientes con alteraciones compatibles con infección por CMV en ecografía prenatal (92,3%) presentaban alteraciones neurológicas en la revisión más reciente en la consulta de neurología ($p<0,001$).

Se realizó RM prenatal a 4 de los pacientes del estudio, y en 3 de ellos se encontraron alteraciones de la misma (ventriculomegalia, atrofia cortical y/o alteraciones de la sustancia blanca).

Ecografía transfontanelar

Se realizó ecografía transfontanelar a 30 de los pacientes (83,3%), estando alterada en 20 de ellos (66%).

Once (55%) de los 20 pacientes con ecografía transfontanelar alterada habían presentado clínica al nacimiento

Tabla 3 Hallazgos en las pruebas de neuroimagen

Ecografía transfontanelar N= 30 (normal n= 10, alterada n= 20)

Alteraciones de la sustancia blanca	8 pacientes (22,2%)
Vasculopatía lenticuloestriada	8 pacientes (22,2%)
Ventriculomegalia	6 pacientes (16,7%)
Calcificaciones	5 pacientes (13,9%)
Atrofia cortical	Un paciente (2,8%)

RM cerebral N= 29 (normal n= 9, alterada n= 20)

Alteraciones de la sustancia blanca	18 pacientes (50%)
Quistes	9 pacientes (25%)
Ventriculomegalia	7 pacientes (19,4%)
Vasculopatía	6 pacientes (16,7%)
Atrofia cortical	4 pacientes (11,1%)
Calcificaciones	3 pacientes (8,3%)
Atrofia cerebelosa	Un paciente (2,7%)

Clínica neurológica en pacientes con alteración de RM cerebral (n= 20)

Retraso psicomotor	13 pacientes (65%) ($p=0,007$)
Sordera	11 pacientes (57,9%) ($p=0,004$)
Alteraciones cognitivas	10 pacientes (50%) ($p=0,009$)
Alteraciones lenguaje	10 pacientes (50%) ($p=0,046$)
Convulsiones	Un paciente (5%) ($p=0,495$)
Coriorretinitis	Un paciente (5%) ($p=0,548$)

RM: resonancia magnética.

compatible con infección congénita por CMV ($p=0,024$). Once de los 20 pacientes con ecografía transfontanelar alterada (55%) presentaron asimismo anomalías en la RM cerebral ($p=0,044$), siendo el 50% de estas anomalías de tipo grave. Ocho de 10 pacientes con ecografía transfontanelar sin alteraciones tuvieron desarrollo psicomotor normal ($p=0,003$). Diez de los 20 pacientes con ecografía transfontanelar alterada tuvieron un desarrollo psicomotor alterado ($p=0,001$).

En 8 de 30 ecografías transfontanelares se encontró VLE. No se encontró asociación entre la presencia de VLE y clínica al nacimiento ($p=0,108$), de los 8 pacientes con VLE, 5 (62,5%) tuvieron desarrollo psicomotor alterado ($p=0,045$).

En la predicción de secuelas neurológicas la ecografía transfontanelar tuvo una sensibilidad del 83,3%, IC 90%: 58-100; una especificidad del 44,4%, IC 90%: 18,7-70,2; un valor predictivo positivo del 50%, IC 90%: 25,6-74,4, y un valor predictivo negativo del 80%, IC 90%: 50,2-100.

RM cerebral

Se realizó RM cerebral a 29 (80%) de los pacientes, siendo la edad promedio de realización de la prueba de 19,25 meses (0,23-111,41 meses). La RM estaba alterada en 19 de los casos (70%), y las alteraciones más frecuentemente encontradas se detallan en la [tabla 3](#) ([fig. 1](#)).

Se encontró una correlación positiva entre el hallazgo de anomalías en la RM cerebral, la clínica al nacimiento y la presencia de alteraciones neurológicas. Trece de los pacientes con alteraciones compatibles con CMV congénito en la RM cerebral (68,4%) habían presentado clínica al nacimiento ($p=0,25$). Dieciséis (84,2%) de los pacientes con RM

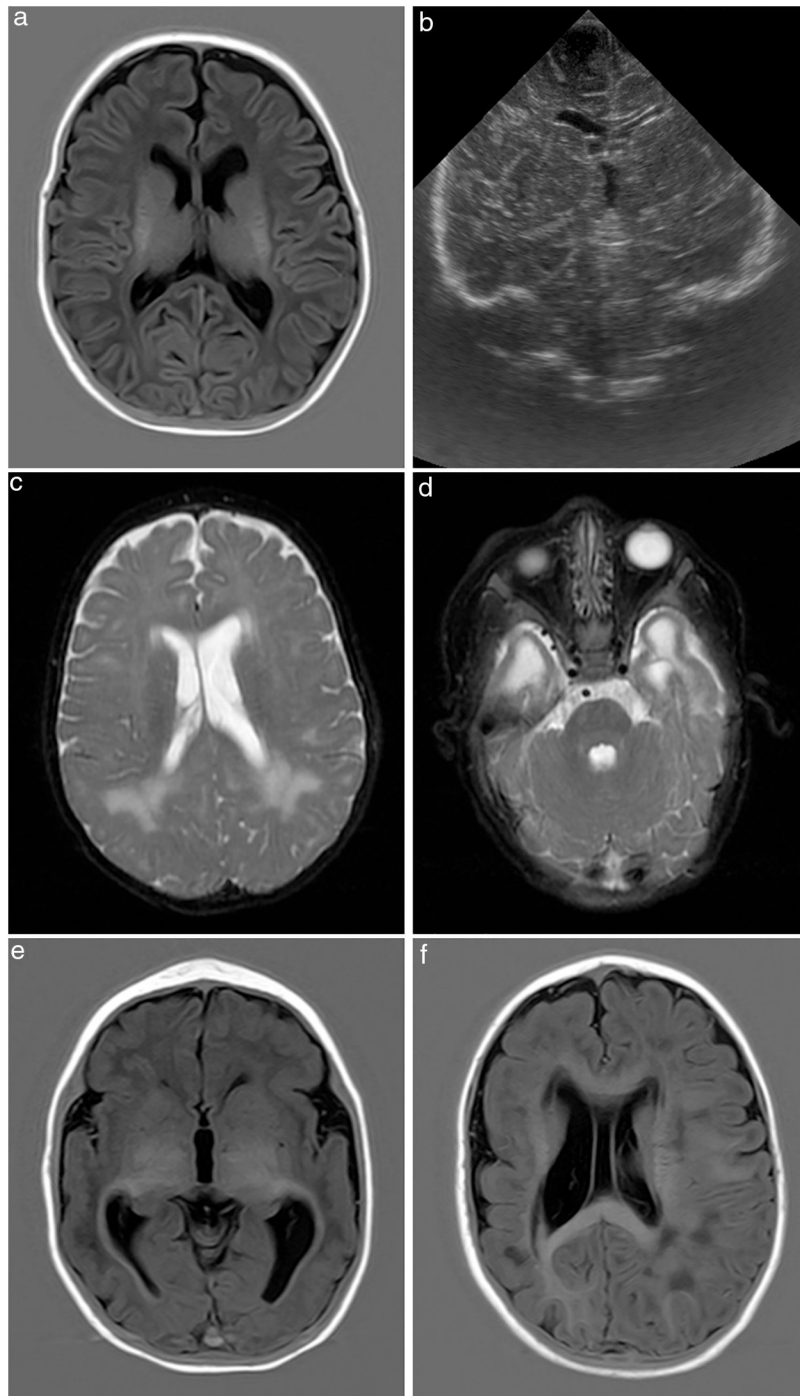


Figura 1 Hallazgos de neuroimagen correspondientes a cada estadio de la escala de Noyola et al. modificada: a y b) Corte axial T1 de la RM cerebral y ecografía transfontanelar del paciente de 43 días de vida, clasificado como grado 1 en la escala de Noyola modificada: se objetiva la presencia de un quiste germinolítico de 6 mm en el surco talamocaudado izquierdo, así como ventriculomegalia leve del ventrículo lateral izquierdo; c y d) RM cerebral, corte axial T2. Paciente de 2 meses de vida, clasificado como grado 2. Encefalopatía multiquística; e) RM cerebral, corte axial T1. Paciente de 4 meses de vida, clasificado como grado 3 en la escala de Noyola modificada. Extensa pérdida de la diferenciación corticosubcortical de la sustancia gris cortical perisilviana. Hipoplasia del cuerpo calloso. Anomalías de la migración neuronal y/o heterotopia en banda. Aumento de señal de la sustancia blanca subcortical de ambos polos temporales por gliosis o malacia. Ventricúlos en el límite alto de la normalidad, y f) RM cerebral, corte axial secuencia FLAIR. Paciente de 6 meses, clasificado como grado de 3 en la escala de Noyola modificada. Alteración parcheada de la señal de la sustancia blanca de ambos hemisferios y asimetría hemisférica con menor tamaño de hemisferio derecho y ventriculomegalia asociada. Pérdida de la diferenciación córtico-subcortical y aumento de la sulcación compatible con polimicrogiria.

cerebral alterada presentaban afectación neurológica en el momento de su última revisión en la consulta de neuropediatría ($p < 0,001$), siendo los principales déficits neurológicos los que se enumeran en la [tabla 3](#).

Según la clasificación de Noyola et al. modificada, hubo 14 pacientes (38,9%) con alteraciones de tipo 0, 6 pacientes (16,6%) con alteraciones tipo 1, 12 pacientes (33,3%) con alteraciones tipo 2 y 4 pacientes (11,1%) con alteraciones tipo 3, se objetivó una correlación positiva entre la presencia de alteraciones graves en las pruebas de neuroimagen y la afectación neurológica: el 100% de los 4 pacientes con alteraciones de tipo 3 presentaban retraso psicomotor ($p = 0,002$) y alteraciones cognitivas ($p = 0,001$).

Presentaron alteraciones en la RM de tipo 2-3, 12 de los 18 pacientes (66%) con retraso psicomotor ($p < 0,001$), 6 de 6 pacientes con alteración del comportamiento ($p = 0,003$), 10 de 11 pacientes (90%) con alteración de la cognición ($p < 0,001$), 10 de 12 pacientes (83%) con alteración del lenguaje ($p = 0,001$) y 10 de los 12 pacientes (83%) con sordera ($p = 0,001$).

La RM tuvo una sensibilidad del 94%, IC 95%: 80-100; una especificidad del 66,6%, IC 95%: 36-97,5; un VPP del 80%, IC 95%: 60-100, y un VPN del 88%, IC 95%: 68-100.

Discusión

La infección por CMV durante el periodo prenatal puede dar lugar a alteraciones del neurodesarrollo muy variadas, que serán diferentes en función del trimestre en el que se produjo la infección. La infección al inicio de la gestación puede dar lugar a importantes malformaciones del SNC como lisencefalia, polimicrogiria, esquisencefalia, calcificaciones, hipoplasia cerebelosa e hipoplasia/agenesia del cuerpo calloso. La infección en los últimos meses de la gestación da lugar a alteraciones menos prominentes como alteraciones de la sustancia blanca o alteraciones de la mielinización^{16,17}.

Aunque la TAC craneal es útil para detectar algunas alteraciones relacionadas con retraso en el neurodesarrollo de estos pacientes^{8,16,18}, no es la mejor herramienta para detectar alteraciones de la migración neuronal ni alteraciones de la sustancia blanca, además de exponer a los pacientes a altos niveles de radiaciones ionizantes². En nuestro estudio no se realizó TAC cerebral a ninguno de los pacientes, siendo el primer trabajo en el que todos los pacientes diagnosticados de CMV congénito tienen realizada ecografía transfontanelar, RM o ambas.

En el periodo neonatal, la RM y la ecografía son los métodos de elección para detectar alteraciones cerebrales como los quistes periventriculares, la hipoplasia cerebelosa y la displasia de hipocampo¹⁰. Actualmente, existe un interés creciente en el papel de la RM en el pronóstico de la infección congénita por CMV^{3,11,14,19,20}. El beneficio de dar un diagnóstico preciso y temprano del riesgo de desarrollo neurológico alterado ayuda a aconsejar correctamente a los padres y hacer un seguimiento y tratamiento individualizado de los pacientes¹¹.

La ecografía transfontanelar es una herramienta muy útil en la evaluación de los hallazgos típicos de la afectación cerebral por el CMV, como la ventriculomegalia, los quistes

periventriculares y las calcificaciones cerebrales². Además, presenta los beneficios de no exponer a los pacientes a radiación y no requerir sedación^{2,10,20}. El estudio de Alarcón confirma que la ecografía transfontanelar es comparable al TAC en la capacidad para detectar la mayoría de las lesiones cerebrales por CMV, y demuestra que la clasificación de Noyola originalmente realizada para el TAC es aplicable asimismo para la ecografía transfontanelar¹¹. Al igual que en nuestro estudio, la presencia de alteraciones grado 2-3 tuvieron un alto valor predictivo en la asociación con alteraciones del desarrollo psicomotor.

El papel de los hallazgos de la ecografía transfontanelar y, en especial, la VLE, han sido ampliamente estudiados^{21–23}. En nuestro estudio se realizó ecografía transfontanelar en el 83,3% de los pacientes, objetivándose que de los que tenían una ecografía transfontanelar normal, la mayoría tuvieron un desarrollo neurológico adecuado, mientras que en aquellos pacientes que tuvieron ecografía transfontanelar alterada hubo el mismo número de pacientes con desarrollo neurológico normal y alterado. Estos resultados no concuerdan con otros estudios como el de Capretti et al.², en que se correlacionaron los hallazgos de neuroimagen y la evolución neurológica en 40 pacientes con CMV congénito, teniendo la ecografía transfontanelar una sensibilidad del 57%. Sin embargo, esto puede ser debido a que no se consideraron patológicos hallazgos como la ventriculomegalia leve o la VLE.

Por otro lado, el papel de la VLE como signo ecográfico de CMV congénito está discutido. En el estudio de Giannattasio et al. se vio que la presencia de VLE no estaba asociada a mal pronóstico, teniendo alteración del desarrollo neurológico el 39% de los pacientes con VLE, así como el 54% de los pacientes que no presentaban dicha alteración²⁰. Estos datos concuerdan con los resultados obtenidos en nuestro estudio.

En el estudio de Alarcon et al.¹⁴, realizado de forma prospectiva con 26 pacientes con CMV congénito se llegó a la conclusión de que una ecografía transfontanelar normal era suficiente para predecir un desarrollo neurológico favorable. Sin embargo, en nuestro estudio hubo 2 pacientes con ecografía transfontanelar normal y desarrollo neurológico alterado; haciendo necesaria la realización de RM cerebral para descartar afectación cerebral en los pacientes diagnosticados de infección congénita por CMV.

En algunos estudios se ha objetivado que la RM aporta información adicional en el 20% de los pacientes, especialmente en el diagnóstico de desórdenes del desarrollo cerebral¹⁴ como daño del lóbulo temporal, malformaciones corticales y alteraciones de la sustancia blanca². Sin embargo, escasos estudios demuestran la asociación entre las alteraciones de la ecografía transfontanelar y la RM, y el pronóstico neurológico en los pacientes con infección congénita por CMV.

Las alteraciones de la sustancia blanca son en muchas ocasiones la única manifestación de la infección por CMV, pudiendo estar relacionadas con alteración del desarrollo psicomotor^{9,24,25}. En nuestro estudio se realizó RM en el 75% de los pacientes, siendo la afectación radiológica más frecuentemente encontrada las alteraciones de la sustancia blanca, seguido de los quistes periventriculares. De estos pacientes, el 84,2% presentó afectación neurológica en la última revisión en neuropediatría.

En el estudio de Kwak et al.²⁶ se encontró que el volumen de sustancia blanca afectada en la RM cerebral realizada a los 2 años de edad estaba relacionado con el cociente intelectual. Sin embargo, en ocasiones es difícil distinguir la lesión de la sustancia blanca con un retraso en la mielinización^{10,27}.

Los quistes periventriculares son sugestivos de infección viral por la vulnerabilidad de la matriz germinal a la infección: en nuestro estudio en el 25% de los pacientes en los que se realizó RM se objetivó la presencia de quistes germinolíticos.

En nuestra serie hemos obtenido unos resultados similares a los de Alarcón et al.¹⁴, encontrando una correlación positiva entre la gravedad de las alteraciones en la neuroimagen y la afectación neurológica. Además, la presencia de alteraciones grado 2-3 tuvo un alto valor predictivo en la asociación con alteraciones del desarrollo psicomotor.

El beneficio de dar un diagnóstico preciso y temprano del riesgo de desarrollo neurológico alterado ayuda a aconsejar correctamente a los padres y hacer un seguimiento y tratamiento individualizado de los pacientes¹⁴.

Los puntos fuertes de nuestro estudio son la inclusión de pacientes sintomáticos y asintomáticos, habiéndose realizado en todos ellos una prueba de imagen. Además, se ha realizado un seguimiento de los pacientes durante un largo periodo de tiempo (el paciente más mayor de nuestro estudio tenía 14,3 años). Como principales limitaciones, no se tuvieron en cuenta aquellos pacientes con infección congénita por CMV en los que no se realizó seguimiento en la consulta de neuropediatría, lo que podría sesgar la serie hacia pacientes con mayor gravedad neurológica. Por otro lado, la realización de RM cerebral no tuvo lugar a una edad concreta, por lo que parte de las lesiones pueden haberse confundido con una mielinización inmadura. Además, al no haberse realizado RM seriadas no se ha podido objetivar evolución de las lesiones.

Conclusiones

En base a los resultados de nuestro trabajo, se pueden establecer una serie de recomendaciones para el seguimiento de estos pacientes. Al nacimiento, sería recomendable realizar estudios de ecografía transfontanelar y, en caso de que esta estuviera alterada, completar el estudio con RM cerebral, así como iniciar tratamiento. En caso de que la ecografía transfontanelar fuera normal, habría que realizar RM a las 4 semanas, valorándose la necesidad de repetir la RM cerebral a los 2 años a todos los pacientes con infección congénita por CMV. El seguimiento debería continuarse hasta al menos la época escolar.

Financiación

Este trabajo ha sido redactado libremente, sin financiación por ninguna empresa o entidad pública o privada.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Baquero-Artigao F, Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Consensus document from the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) on the diagnosis and treatment of congenital cytomegalovirus infection [Article in Spanish]. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:535–47.
2. Capretti MG, Lanari M, Tani G, Ancora G, Sciutti R, Marsico C, et al. Role of cerebral ultrasound and magnetic resonance imaging in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Brain Dev*. 2014;36:203–11.
3. Inaba Y, Motobayashi M, Nishioka M, Kaneko T, Yamauchi S, Kawasaki Y, et al. Correlation Between White Matter Lesions and Intelligence Quotient in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Neurol*. 2016;55:52–7.
4. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: Neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:93–9.
5. Barbi M, Binda S, Caroppo S, Ambrosetti U, Corbetta C, Sergi P. A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:39–42.
6. Williamson WD, Demmler GJ, Percy AK, Catlin F.I. Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 1992;90:862–6.
7. Manara R, Balao L, Baracchini C, Drigo P, D'Elia R, Ruga F E.M. Brain magnetic resonance findings in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Radiol*. 2011;41:962–70.
8. Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, Hedlund G, Stagno S, Britt WJ, et al. Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 1997;99:409–14.
9. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, Griesser C, Williamson F.W.D., Atkins JT, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 2001;138:325–31.
10. De Vries LS, Gunardi H, Barth PG, Bok LA, Verboon-Macielek MA, Groenendaal F. The spectrum of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *Neuropediatrics*. 2004;35:113–9.
11. Alarcon A, Martinez-Biarge M, Cabanas F, Hernanz A, Quero J, Garcia-Alix A. Clinical, biochemical, and neuroimaging findings predict long-term neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 2013;163, 828.e1-834.e1.
12. Oosterom N, Nijman J, Gunkel J, Wolfs TF, Groenendaal F, Verboon-Macielek MA, et al. Neuro-imaging findings in infants with congenital cytomegalovirus infection: Relation to trimester of infection. *Neonatology*. 2015;107:289–96.
13. Alarcon A, Garcia-Alix A, Cabanas F, Hernanz A, Pascual-Salcedo D, Martin-Ancel A, et al. Beta2-microglobulin concentrations in cerebrospinal fluid correlate with neuroimaging findings in newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Eur J Pediatr*. 2006;165:636–45.
14. Alarcon A, Martinez-Biarge M, Cabanas F, Quero J, Garcia-Alix A. A Prognostic Neonatal Neuroimaging Scale for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Neonatology*. 2016;110:277–85.
15. Fernández C, Lorenzo H, Vrotsou K, Aresti U, Rica I, Sánchez E. Estudio de crecimiento de Bilbao. Curvas

- y tablas de crecimiento (estudio transversal). En: Fundación Faustino Orbegoza Eizaguirre [online] [consultado 15 Jun 2016]. Disponible en: www.fundacionorbegoza.com/wp-content/uploads/pdf/estudios_2011.pdf.
16. Steinlin M, Nadal D, Eich GF, Martin E, Boltshauser EJ. Late intrauterine cytomegalovirus infection: Vlinical and neuroimaging findings. *Pediatr Neurol*. 1996;15:249–53.
 17. Bosnjak VM, Dakovic I, Duranovic V, Lujic L, Krakar G, Marn B. Malformations of cortical development in children with congenital cytomegalovirus infection - A study of nine children with proven congenital cytomegalovirus infection. *Coll Antropol*. 2011;35(Suppl 1):S229–34.
 18. Barkovich A. Infections of the nervous system pediatric neuroimaging. Philadelphia: Lippcott Williams &Wilkins; 2005. p. 802–6.
 19. Zubiaurre-Elorza L, Soria-Pastor S, Junque C, Fernandez-Espejo D, Segarra D, Bargallo N, et al. Thalamic changes in a pre-term sample with periventricular leukomalacia: Correlation with white-matter integrity and cognitive outcome at school age. *Pediatr Res*. 2012;71:354–60.
 20. Kwak M, Yum MS, Yeh HR, Kim HJ, Ko TS. Brain Magnetic Resonance Imaging Findings of Congenital Cytomegalovirus Infection as a Prognostic Factor for Neurological Outcome. *Pediatr Neurol*. 2018;83:14–8.
 21. Giannattasio A, di Costanzo P, Milite P, de Martino D, Capone E, Romano A, et al. Is lenticulostriated vasculopathy an unfavorable prognostic finding in infants with congenital cytomegalovirus infection? *J Clin Virol*. 2017;91:31–5.
 22. Bilavsky E, Schwarz M, Pardo J, Attias J, Levy I, Haimi-Cohen Y, et al. Lenticulostriated vasculopathy is a high-risk marker for hearing loss in congenital cytomegalovirus infections. *Acta Paediatr*. 2015;104:e388–94.
 23. Amir J, Schwarz M, Levy I, Haimi-Cohen Y, Pardo J. Is lenticulostriated vasculopathy a sign of central nervous system insult in infants with congenital CMV infection? *Arch Dis Child*. 2011;96:846–50.
 24. Mathur AM, Neil JJ, McKinstry RC, Inder TE. Transport, monitoring, and successful brain MR imaging in unsedated neonates. *Pediatr Radiol*. 2008;38:260–4.
 25. Oliver SE, Cloud GA, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol*. 2009;46(Suppl 4):S22–6.
 26. Kwak M, Yum MS, Yeh HR, Kim HJ, Ko TS. Brain Magnetic Resonance Imaging Findings of Congenital Cytomegalovirus Infection as a Prognostic Factor for Neurological Outcome. *Pediatr Neurol*. 2018;83:14–8.
 27. Paus T, Collins DL, Evans AC, Leonard G, Pike B, Zijdenbos A. Maturation of white matter in the human brain: A review of magnetic resonance studies. *Brain Res Bull*. 2001;54:255–66.