

Alteraciones del bulbo olfatorio identificadas por resonancia magnética en una cohorte de pacientes con anosmia tras COVID-19

Olfactory bulb abnormalities identified using magnetic resonance in a cohort of patients with anosmia after COVID-19

Luciana A. Ferrari^{1*}, Lizeth Guardo¹, Daniela Jaramillo¹, Pilar Rodríguez², Nual Hatamleh¹, Javier Vallejos¹

¹Departamento de Diagnóstico por Imágenes; ²Departamento de Medicina Familiar. Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Buenos Aires, Argentina

Resumen

Dentro de los síntomas que presentaron los pacientes que cursaron COVID-19 se documentó una importante incidencia de anosmia, asociada muchas veces a alteraciones en el gusto, sin una base fisiopatológica concluyente. La resonancia magnética proporciona datos estructurales morfológicos sobre el nervio olfatorio, el bulbo olfatorio y las cortezas primarias y secundarias. En esta serie de pacientes con anosmia posterior a COVID-19 se identificaron alteraciones estructurales de los bulbos olfatorios principalmente con elevación de la señal en secuencias T2, y en menor medida aumento de su volumen. Dichas características fueron interpretadas en probable relación con edema e inflamación posterior a la infección viral, observando en ciertos casos, además, asimetría de los bulbos olfatorios.

Palabras clave: Vía olfatoria. Inflamación. Infección viral. Imágenes.

Abstract

Anosmia, a frequent symptom among patients affected by COVID-19 and often associated with alterations in taste, does not have a clear pathophysiological basis in this context. Magnetic resonance imaging enables the structural assessment of the olfactory nerve, olfactory bulb, and primary and secondary cortices. In this group of patients with post-COVID anosmia, were identified structural abnormalities at the level of the olfactory bulb mainly depicted as elevation of the signal in T2-weighted sequences, and to a lesser extent as an increase in their volume. These characteristics were interpreted in probable relation to edema and inflammation after the viral infection, showing in certain cases asymmetry of the olfactory bulbs.

Keywords: Olfactory pathway. Inflammation. Viral infection. Imaging.

*Correspondencia:

Luciana A. Ferrari
E-mail: lucianaailin@gmail.com

Fecha de recepción: 17-10-2022
Fecha de aceptación: 13-12-2023
DOI: 10.24875/RAR.22000087

Disponible en internet: 30-05-2024
Rev Argent Radiol. 2024;88(2):66-70
www.revistarar.com

1852-9992 / © 2023 Sociedad Argentina de Radiología (SAR) y Federación Argentina de Asociaciones de Radiología, Diagnóstico por Imágenes y Terapia Radiante (FAARDIT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Se han esbozado múltiples hipótesis acerca de los potenciales mecanismos vinculados a la pérdida del olfato en el COVID-19, siendo algunas de ellas la obstrucción inflamatoria de las hendiduras olfatorias (como causa conductiva), el edema de los bulbos olfatorios (como causa neurosensorial) e incluso la posibilidad de fenómenos de afectación microvascular (como microsangrados) de los bulbos olfatorios¹⁻⁴. Por otro lado, existe evidencia según la cual los receptores cerebrales de la enzima convertidora de angiotensina 2, receptores diana del SARS-CoV-2, que se encuentran sobre células gliales y neuronales, son objetivo potencial del virus, pudiendo causar daño directo y muerte neuronal, recorriendo el trayecto desde las neuronas periféricas hasta el bulbo olfatorio a través de la lámina cribosa².

La anosmia fue reportada en una alta proporción de pacientes hospitalizados con COVID-19, así como también en pacientes que no han requerido internación, siendo en muchos casos el único síntoma referido durante la infección activa que incluso persiste una vez concluida esta^{5,6}.

A pesar de los mecanismos y de las hipótesis propuestos, no existe en la actualidad evidencia concluyente de la afectación específica que genera este virus para causar anosmia, siendo la misma prolongada en algunos pacientes. Por lo tanto, el objetivo de nuestro estudio fue evaluar mediante resonancia magnética (RM) la presencia de alteraciones estructurales y morfológicas, así como la señal de la vía olfatoria del trayecto intracraneal del nervio olfatorio y bulbo olfatorio, tomando en cuenta características como cambios en su volumen, señal y simetría en pacientes con anosmia posterior a COVID-19.

Método

Población

Se incluyeron pacientes adultos de ambos sexos, previamente sanos, quienes presentaron anosmia (pérdida total del olfato) tras cursar con COVID-19 confirmado mediante prueba de reacción en cadena de la polimerasas, habiendo completado el periodo de aislamiento correspondiente (siete días), con indicación clínica de RM cerebral con secuencias para el estudio de los bulbos olfatorios en un hospital universitario entre septiembre de 2020 y julio de 2021.

Los pacientes con sintomatología olfatoria previa al COVID-19 y aquellos con patologías de base con afectación del nervio olfatorio fueron excluidos del estudio, así como aquellos con hiposmia o disgeusia, sin pérdida absoluta del olfato, y los que no realizaron secuencias completas de los bulbos olfatorios en la RM cerebral. De los 28 pacientes que se realizaron RM tras el COVID 19, 20 cumplieron los criterios de inclusión antes mencionados.

Adquisición y análisis de las imágenes

Todas las RM fueron adquiridas con el mismo resonador de 1,5 Tesla (Philips Achieva, Países Bajos). Se incluyeron secuencias para el estudio del encéfalo (axiales DWI, T2 FFE, T2 TSE y FLAIR, coronal T2 y sagital T1), con el agregado de secuencias orientadas a la evaluación del bulbo olfatorio, las cuales incluyeron los siguientes planos y parámetros: plano coronal secuencia STIR, TR/TE = 2650/90 ms, 16 cortes, 0,5 mm de espesor; plano coronal secuencia B-FFE, TR/TE = 6.3/3.1, 150 cortes, 0,5 mm de espesor; y volumétrico 3D, T1 FFE, TR/TE = 7,5/3,4, 200 cortes, 1 mm de espesor. Dichas secuencias no requirieron la administración de material de contraste intravenoso y se realizaron a discreción del médico tratante en el contexto clínico de anosmia.

Las imágenes fueron evaluadas de forma individual y a continuación consensuadas por dos médicas especialistas en diagnóstico por imágenes, dedicadas al área de neurorradiología, objetivando los cambios de señal que comprometían las vías olfatorias, así como los bulbos olfatorios, definiendo como aumento de señal aquella superior a la señal de la corteza en pulsos T2, valorando además la simetría de los bulbos olfatorios y el aumento del volumen de alguno de ellos, definiendo el mismo con diámetro > 5 mm⁷. La concordancia entre ambas fue del 100% (Fig. 1).

Este estudio contó con el aval y la aprobación del comité de ética de la institución, cumpliendo con los principios de la Declaración de Helsinki original y sus posteriores adendas. Se obtuvo el consentimiento informado para el uso anónimo de datos de los pacientes.

Metodología estadística

Las variables continuas con distribución normal se reportan como media y desviación estándar, y las categóricas como frecuencia y porcentaje. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante test t de Student de muestras independientes. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significancia estadística. Los análisis se realizaron con el software SPSS versión 22.0 (Armonk, NY, USA).

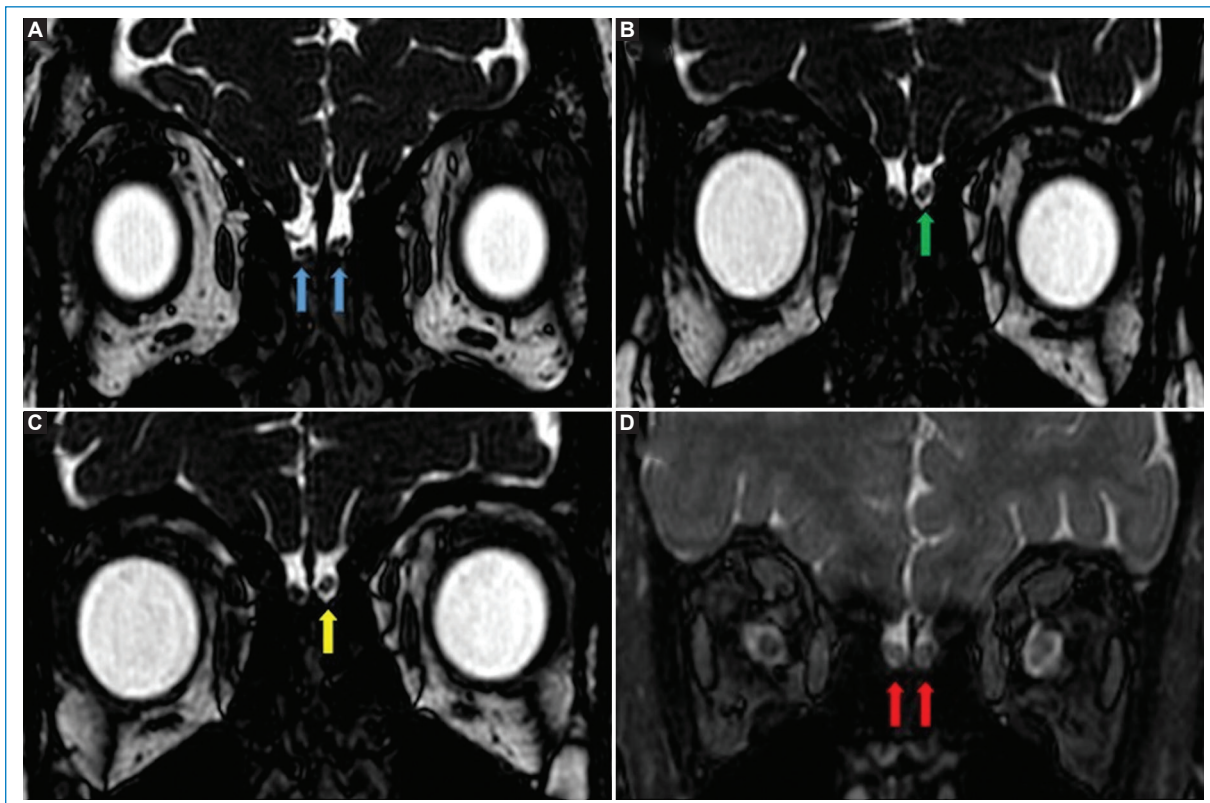


Figura 1. RM en plano coronal, secuencia ponderada en T2, cortes finos sin contraste. **A:** bulbos olfatorios normales (flechas azules). **B:** aumento de la señal del bulbo olfatorio izquierdo (flecha verde). **C:** asimetría de ambos bulbos olfatorios evidenciando aumento de la señal con sutil incremento de volumen del bulbo olfatorio izquierdo (flecha amarilla). **D:** RM en plano coronal, secuencia STIR, cortes finos sin contraste, que muestra aumento de volumen de ambos bulbos olfatorios con ligero incremento en su señal (flechas rojas).

Resultados

En esta serie de casos ($n = 20$) de pacientes adultos, con una edad media de $33,6 \pm 7,8$ años, el 85% mujeres, sin patología olfatoria previa y con anosmia posterior a COVID-19, identificamos alteraciones estructurales de los bulbos olfatorios en 6 (30%) pacientes. No se identificaron cambios en la corteza cerebral, así como tampoco en la topografía del nervio olfatorio en ningún paciente, siendo el restante estudio de características normales o con hallazgos no significativos que no estuvieron relacionados con la vía olfatoria. La media del tiempo entre los síntomas y la RM fue de $14,0 \pm 2,5$ días. El principal hallazgo patológico reportado fue el aumento de la señal en las secuencias ponderadas en T2 de los bulbos olfatorios, presentando el 50% de los pacientes afectados compromiso bilateral y el otro 50% unilateral, y 2 (33%) de ellos aumento en el volumen y señal alterada (Fig. 2).

No se identificaron diferencias significativas entre pacientes con señal anormal respecto a edad (T2 positivo $37,7 \pm 12,2$ años vs. T2 negativo $31,9 \pm 4,7$ años,

$p = 0,132$, valor $t = 1,576$, grados de libertad = 18), síntomas (T2 positivo $2,2 \pm 1,1$ vs. T2 negativo $1,9 \pm 0,9$, $p = 0,629$, valor $t = 0,491$, grados de libertad = 18) ni duración de la anosmia (T2 positivo $4,0 \pm 1,4$ días vs. T2 negativo $4,1 \pm 1,5$ días, $p = 0,842$, valor $t = -0,202$, grados de libertad = 18).

Discusión

El coronavirus afecta principalmente el sistema respiratorio humano, pero también tiene la capacidad de propagarse desde las vías respiratorias al sistema nervioso central. Por lo tanto, los pacientes con COVID-19 pueden presentar sintomatología neurológica con repercusión en las imágenes; se han descrito infartos isquémicos, hemorragias, encefalopatía necrosante hemorrágica aguda y trombosis venosa cerebral, entre otros¹.

El principal hallazgo del estudio fue la identificación de un aumento de la señal de los bulbos olfatorios en las secuencias ponderadas en T2, encontrando

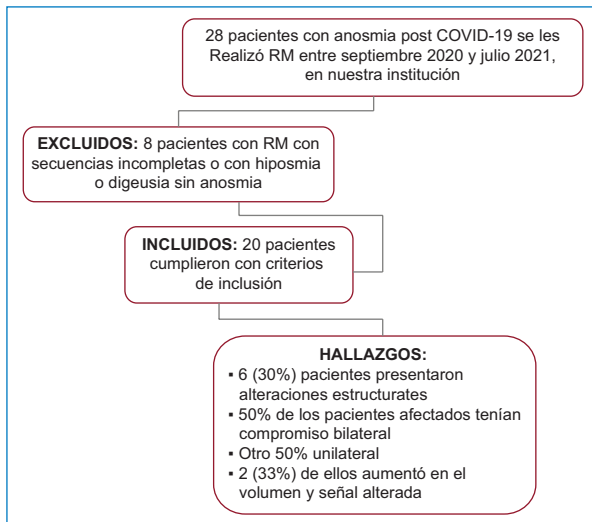


Figura 2. Flujograma de inclusión y exclusión de pacientes.

además en menor proporción un aumento de su volumen. Dichas características fueron interpretadas en probable relación con edema e inflamación posterior a la infección viral, observando en ciertos casos, además, asimetría de los bulbos olfatorios.

Estos hallazgos fortalecen la concepción de que el ingreso del SARS-CoV-2 al sistema nervioso central tendría como punto de partida la vía olfativa, originando lesiones directas en estructuras neuronales, entre ellas los bulbos olfatorios.

La presencia de cambios en la señal en los bulbos olfatorios, así como de cambios en su volumen, puede apoyar el diagnóstico etiológico de anosmia posinfecciosa.

Existen limitaciones en nuestro estudio, pues los pacientes incluidos fueron aquellos que se sometieron a imágenes de RM de cerebro como parte de la atención estándar durante la pandemia de COVID-19. Por lo tanto, nuestros hallazgos no corresponden a pacientes con síntomas leves que no fueron sometidos a imágenes debido a restricciones regulatorias ni a aquellos en el extremo más grave de la enfermedad por encontrarse en estado inestable clínicamente para someterse a imágenes de RM, lo que podría suponer un sesgo en cuanto a la selección de los pacientes. Por lo tanto, y en particular considerando el pequeño tamaño de la muestra, no podemos excluir la posibilidad de un sesgo de selección. Además, al involucrar una serie retrospectiva de pacientes con anosmia tras COVID-19 y no ser sistemática la valoración de los bulbos olfatorios en los estudios de RM, no se incluyó

un grupo control. Finalmente, la evaluación de las imágenes fue cualitativa, al no disponer de herramientas específicas.

De acuerdo con los resultados obtenidos, creemos que en los pacientes con anosmia luego de COVID-19 sería de utilidad incluir como protocolo de evaluación la realización de una RM de cerebro con secuencias de alta resolución para la vía olfatoria como método de cribado y biomarcador no invasivo de enfermedad en el COVID-19.

Conclusiones

En esta serie de casos evidenciamos compromiso estructural de la vía olfatoria en un tercio de los pacientes con anosmia tras COVID-19.

Financiamiento

Los autores declaran que este estudio fue financiado por el Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Aragão MFV, Leal MC, Cartaxo Filho OQ, Fonseca TM, Valença MM. Anosmia in COVID-19 associated with injury to the olfactory bulbs evident on MRI. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41:1703-6.

2. Sepúlveda V, Waissbluth S, González C. Anosmia y enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): ¿qué debemos saber? *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2020;80:247-58.
3. Galougahi MK, Ghorbani J, Bakhshayeshkaram M, Naeini AS, Haseli S. Olfactory bulb magnetic resonance imaging in SARS-COV-2-induced anosmia: the first report. *Acad Radiol*. 2020;27:892-3.
4. Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D, Sanli DET, Saatci Ö. (2021). Olfactory bulb MRI and paranasal sinus CT findings in persistent COVID-19 anosmia. *Acad Radiol*. 2021;28:28-35.
5. Balcom E, Nath A, Power C. Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: potential mechanisms of disease. *Brain*. 2021;144:3576-88.
6. Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, Brereton J, Denny JC. COVID 19 anosmia reporting tool: initial findings. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163:132-4.
7. Kavoi BM, Hassanali J. Comparative morphometry of the olfactory bulb, tract and stria in the human, dog and goat. *Int J Morphol*. 2011;29:939-46.