

# Infecciones por herpes virus humano tipo 7 en pediatría

## Human herpes virus -7 in pediatrics

Napoleón González Saldaña,\* Nancy Evelyn Aguilar Gómez,\*  
 Ernesto Rafael Rivera Macías,\*\* Claudia Alix Hernández Castellanos\*\*\*

\* Médico adscrito al Departamento de Infectología.

\*\* Infectólogo Pediatra.

\*\*\* Médico Pediatra.

Instituto Nacional de Pediatría.

### RESUMEN

El herpes virus humano tipo 7 (VHH-7) es un virus ubicuo que pertenece a la subfamilia de los virus de herpes  $\beta$  (junto con el citomegalovirus y el herpes virus humano 6). La infección primaria por VHH-7 generalmente ocurre durante la niñez y puede causar varias manifestaciones clínicas: sobre todo, un exantema súbito (*roseola infantum*), seguido de un estado latente de por vida con posible reactivación en caso de inmunodeficiencia. Por lo mencionado, decidimos hacer una revisión de la literatura de los datos clínicos asociados a la infección por VHH-7 en pediatría.

**Palabras clave:** Herpes virus humano 7, pediatría.

### ABSTRACT

*Human herpesvirus-7 (HHV-7) is a ubiquitous virus that belongs to the subfamily of  $\beta$ -herpesviruses (together with cytomegalovirus and human herpesvirus-6). Primary HHV-7 infection usually occurs during childhood and may cause several clinical manifestations: mainly exanthem subitum (roseola infantum), followed by a lifelong latent state with possible reactivation in case of immunodeficiency. Considering what is mentioned above, we decided to present a systematic review of the clinical manifestation of HHV-7 in the pediatric population.*

**Keywords:** Human herpesvirus 7, pediatrics.

### AGENTE ETIOLÓGICO

El herpes virus humano tipo 7 (VHH-7) es un  $\beta$ -herpesvirus que infecta a los linfocitos T CD4 +; fue aislado por primera vez en la sangre periférica de un individuo sano por Frenkel y sus colaboradores en 1990.<sup>1</sup>

El VHH-7 pertenece a la familia *Herpesviridae*, subfamilia  $\beta$ -herpesvirus y al género *Roseolovirus*.<sup>2</sup> El genoma es de ADN, lineal de doble cadena con 145 kb y mide de 160-200 nm; tiene homología con el herpes virus humano tipo 6 (VHH-6) y citomegalovirus (CMV).<sup>3</sup>

Posteriormente a su descubrimiento, Wyatt, Frenkel (1992) y Yashikawa (1993) reportaron el aislamiento del VHH-7 en muestras de saliva de niños y adultos sanos.<sup>4</sup> Tanaka y su grupo aislaron en 1994 el VHH-7 de la sangre periférica de dos pacientes con exantema súbito.<sup>4</sup>

### EPIDEMIOLOGÍA

La seroprevalencia es muy alta en la población adulta y se detectan anticuerpos IgG específicos contra el VHH-7 en más de 95% de los adultos.<sup>5</sup> Las infecciones por el VHH-7 se producen principalmente durante los primeros años de vida; el virus permanece latente en linfocitos CD4 y glándulas salivales; alrededor de 18-20% de los niños adquieren la infección en el primer año de vida, 53-65% hacia los dos años y 75% a los cinco años; en la edad adulta, más de 95% son seropositivos.<sup>6,7</sup> En México, desde edades tempranas se reporta seropositividad contra VHH-7.<sup>8</sup>

### TRANSMISIÓN

El mecanismo de transmisión principal es a través de la saliva; 75-90% de los adultos sanos secretan VHH-7 por la saliva en algún momento de la vida.<sup>9</sup>

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Estudios han demostrado la presencia de ADN de VHH-7 detectada por reacción en cadena de la polimerasa en la leche materna en 10.3% de las muestras extraídas de madres entre dos y 24 días después del parto<sup>9</sup> y en secreciones del cérvix,<sup>10</sup> por lo que se especula como posible vía de transmisión.<sup>4</sup> Sin embargo, hasta la fecha, la transfusión de sangre y la lactancia materna no se han identificado como responsables de las infecciones primarias por VHH-6 o VHH-7.<sup>11</sup>

Aproximadamente en 50% de los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas y en 20% de los receptores de trasplantes de órganos sólidos se reactiva el VHH-7, demostrado por la presencia de ADN viral en la sangre periférica.<sup>12,13</sup> Se ha detectado ADN de VHH-7 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de algunos pacientes con y sin enfermedad neurológica en muestras de tejido cerebral en adultos.<sup>10,14,15</sup>

EIADN de VHH-7 también se ha detectado en 50% de las muestras de médula ósea de 18 individuos sanos a quienes se les ha realizado una artroplastia y en el líquido de lavado broncoalveolar de 32 y 21% de los adultos trasplantados hospitalizados y no trasplantados, respectivamente.<sup>9</sup>

## CUADRO CLÍNICO

La infección primaria por VHH-7 es generalmente asintomática y se asocia a múltiples entidades clínicas en la infancia temprana, incluyendo exantema súbito, enfermedad febril sin exantema, crisis convulsivas febriles, estado epiléptico febril y encefalitis.<sup>12</sup> Las manifestaciones clínicas más frecuentes y sus porcentajes se encuentran descritos en la [tabla 1](#).

Con base en la literatura de las manifestaciones clínicas de VHH-7, la reportada con mayor frecuencia fue la convulsión febril.<sup>2,16</sup> La segunda presentación más común de la viremia por VHH-7 fue la fiebre inespecífica, con una temperatura media de 40.1 °C. Actualmente, la asociación con la pitiriasis rosada todavía está en debate.

**Infección primaria:** Algunos estudios sugieren que la infección por VHH-7 comparte características clínicas con la infección por VHH-6. En un estudio prospectivo de 71 pacientes pediátricos, 15 (21%) de 71 niños que acudieron por un cuadro respiratorio febril con y sin exantema estaban infectados por VHH-7. Los 15 pacientes presentaron fiebre persistente por 2.9 días, se observó exantema papular, macular o maculopapular en 14 de 15 pacientes en cara, tronco y extremidades. De forma simultánea

**Tabla 1: Hallazgos clínicos y de laboratorio en pacientes con infecciones primarias causadas por herpes virus humano tipo 7 (VHH-7) y herpes virus humano tipo 6 (VHH-6).**

	VHH-7	VHH-6
Media en meses (rango)	26 (3-34)	9 (1-28)
Media de temperatura (rango)	39.8 (38.9-40.4)	39.8 (37.8-40.6)
Convulsiones (%)	75	17
Irritabilidad (%)	88	69
Vómito o diarrea (%)	38	34
Exantema (%)	13	48
Promedio de fiebre (días)	3	4
Media de glóbulos blancos	7,440	6,310

Tomado de: Caserta T, Hall CB, Schnabel KC et al. Primary human herpesvirus 7 infection: a comparison of human herpesvirus 7 and human herpesvirus 6 infections in children. *J Pediatr*. 1998; 133: 386-389.

presentaron incremento de títulos de anticuerpos de VHH-6 ocho (53%) de 15 pacientes durante la infección primaria de VHH-7.<sup>17</sup>

**Sistema nervioso central:** La posibilidad de que el VHH-7 cause encefalitis en niños se describió por primera vez en dos individuos con exantema súbito acompañado de encefalopatía y hemiplejía.<sup>18</sup> Las manifestaciones en el sistema nervioso central fueron estudiadas en 57 pacientes pediátricos de cero a 18 años y se encontraron los siguientes síndromes clínicos: meningitis (n = 18; 32), encefalitis (n = 15; 26%) y desórdenes desmielinizantes (n = 12; 21%) — estos últimos incluyeron encefalitis desmielinizantes (n = 6), neuritis óptica (n = 3), mielitis transversa (n = 2) y parálisis del nervio craneal VI (n = 1)—. Otra manifestación clínica encontrada fue síndrome de Guillain-Barré (n = 12; 21%).<sup>8</sup>

Los pacientes con encefalitis se presentaron con alteración del nivel de consciencia de > 24 horas (100%), fiebre (78%), cefalea (67%) y crisis convulsivas (56%). En el LCR se encuentra pleocitosis leve con predominio de linfocitos (60-100%). En el caso de meningitis, los signos clínicos fueron fiebre (100%), cefalea (63%), signos meníngeos (50%) y exantema (25%).<sup>8</sup>

**Dermatológico:** Las manifestaciones cutáneas incluyen roséola, pitiriasis rosada, liquen plano, *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) y enfermedad de huésped contra injerto.<sup>19,20</sup>

El VHH-7 se detectó con más frecuencia en muestras de biopsia de pacientes con pitiriasis rosada que en controles y se aisló de las células mononucleares de la sangre periférica de individuos con pitiriasis rosada durante una enfermedad aguda.<sup>21</sup>

**Inmunológico:** Se ha observado la relación de la infección de VHH-7 con la presencia de anticuerpos a nivel del sistema nervioso central, principalmente causa autoinmunidad contra los receptores anti-NMDA, genera síntomas y signos encefálicos, los cuales pueden estar presentes semanas, o incluso meses, después de la infección aguda.<sup>22</sup> El espectro de la encefalitis incluye síntomas que se instalan por etapas, progresiva desde la psicosis, alteraciones en la memoria, crisis convulsivas y alteraciones en el lenguaje, llegando hasta el estado catatónico, inestabilidad autónoma y respiratoria. Este trastorno es más frecuente en pacientes pediátricos y adultos jóvenes.<sup>23</sup>

**Inmunocomprometidos:** El papel del VHH-7 en los inmunodeprimidos es menos claro que el del VHH-6, aunque a menudo los dos se reactivan simultáneamente. En estos pacientes, la infección por VHH-7 es la reacción más probable de una infección endógena latente, considerando la alta prevalencia de infección por VHH-7 a una edad temprana.<sup>5</sup>

## DIAGNÓSTICO

Existen diversas pruebas diagnósticas para detectar la presencia de la infección por VHH-7; sin embargo, no determinan la correlación con las manifestaciones clínicas agudas debido a que estas pruebas no son suficientes para diferenciar la infección primaria, pasada, latente y reactivación.<sup>6</sup>

La confirmación del diagnóstico se realiza con la presencia de síntomas compatibles, detección de ADN de VHH-7 por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y serología, con la medición de la avidéz.<sup>8</sup>

**Infección primaria:** Se define como la presencia de ADN de VHH-7 por PCR con serología positiva y baja avidéz.<sup>18</sup>

**Infección pasada:** Se detectan anticuerpos, pero el resultado no cumple con los criterios de infección primaria. En este caso, la infección primaria ocurrió algunas semanas antes del inicio de la enfermedad. Esto aplica particularmente a los casos donde se detecta avidéz alta de IgG en suero o plasma, tomando en cuenta que se requieren en promedio

seis semanas de la infección primaria para que la avidéz cambie de baja a alta.<sup>18</sup>

**Infección descartada:** Se define por la ausencia de anticuerpos y ADN de VHH-7.<sup>8</sup>

## TRATAMIENTO

En general, no se necesita tratamiento antiviral específico porque la mayoría de las infecciones primarias y secundarias a reactivación son asintomáticas o leves en pacientes sanos e inmunocompetentes.<sup>7</sup>

Los compuestos que inhiben al VHH-6 tienen actividad variable *in vitro* en HHV-7. Sin embargo, el beneficio de los agentes antivirales para la infección por HHV-7 no se ha determinado adecuadamente y no existen estudios controlados. Hay limitada experiencia que sugiere que el ganciclovir no tiene impacto en la reactivación de VHH-7 en los receptores de órganos sólidos.<sup>7</sup>

El abordaje antiviral no está recomendado para el tratamiento ni para la profilaxis. Las medidas más efectivas son la reducción de la inmunosupresión y, más importante, las manifestaciones asociadas con infecciones virales oportunistas como CMV.<sup>7</sup>

## REFERENCIAS

1. Frenkel N, Schirmer E, Wyatt L et al. Isolation of a new herpesvirus from CD4+ T cells. Proc Natl Acad Sci USA. 1990; 87: 748-752.
2. Sadayoshi T, Kumamoto T, Koide W. Clinical manifestation associated with humanherpes virus 7 infection. Archives of Disease in Childhood. 1995; 72: 518-519.
3. Dewhurst S, Skrinicosky D, Van Loon N. Human herpesvirus 7. Expert Reviews in Molecular Medicine. 1997; 1-12.
4. Ablashi D, Berneman Z, Kramarsky B. Human herpesvirus-7 (HHV-7): current status. Clinical Diagnostic Virology. 1995; (4): 1-13.
5. Bruns R, Muller C, Wiersbitzky W. Clinical presentation of infection by the human herpesvirus-7. Pediatric Hematology and Oncology. 2000; 17: 247-252.
6. Ward KN. The natural history and laboratory diagnosis of human herpesviruses-6 and -7 infections in the immunocompetent. J Clin Virol. 2005; 32: 183-199.
7. Razonable RR. Human herpesviruses 6, 7 and 8 in solid organ transplant recipients. Am J Transplant. 2013; 13 (suppl 3): 67-77.
8. Krueger GR et al. Comparison of seroprevalences of human herpesvirus-6 and -7 in healthy blood donors from nine countries. Vox Sang. 1998; 75 (3): 193-197.
9. Fujisaki H, Tanaka-Taya K, Tanabe H, Hara T, Miyoshi H, Okada S et al. Detection of human herpesvirus 7 (HHV-7) DNA in breast milk by polymerase chain reaction and prevalence of HHV-7 antibody in breast-fed and bottle-fed children. J Med Virol. 1998; 56 (3): 275.

10. Okuno T, Oishi H, Hayashi K et al. Human herpesviruses 6 and 7 in cervixes of pregnant women. *J Clin Microbiol.* 1995; 33: 1968-1970.
11. Dockrell DH, Paya CV. Human herpesvirus-6 and -7 in transplantation. *Rev Med Virol.* 2001; 11: 23-36.
12. Chan PKS, Li CK, Chik KW et al. Risk factors and clinical consequences of human herpesvirus 7 infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Med Virol.* 2004; 72: 668-674.
13. Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC et al. Characteristics and acquisition of human herpesvirus (HHV) 7 infections in relation to infection with HHV-6. *J Infect Dis.* 2006; 193: 1063-1069.
14. Ward KN, Andrews NJ, Verity CM et al. Human herpesviruses-6 and -7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland. *Arch Dis Child.* 2005; 90: 619-623.
15. Chan PK, Ng HK, Hui M, Ip M, Cheung JL, Cheng AF. Presence of human herpesviruses 6, 7, and 8 DNA sequences in normal brain tissue. *J Med Virol.* 1999; 59 (4): 491-495.
16. Chan PK, Ng HK, Cheung JL, Ng KC, Cheng AF. Prevalence and distribution of human herpesvirus 7 in normal brain. *J Med Virol.* 2000; 62 (3): 345-348.
17. Hung L, Lee C, Liu M. Primary infections of human herpesvirus-7 and herpesvirus-6: a comparative, longitudinal study up to 6 years of age. *Acta Paediatr.* 1997; 86: 604-608.
18. Ward K, Andrew J, Verity M. Human herpesviruses-6 and 7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland. *Arch Dis Child.* 2005; 90: 619-623.
19. Wolz M, Gabriel F, Pittelkow M. Human herpesvirus 6, 7 and 8 from a dermatologic perspective. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87 (10): 1004-1014.
20. Schwartz K, Richardson S, Ward K. Delayed primary HHV-7 infection and neurologic disease. *Pediatrics.* 2014; 133: e1541-e1547.
21. Rebora A, Drago F, Broccolo F. Pityriasis rosea and herpesviruses: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010; 28: 497-501.
22. Venâncio P, João M, Pereira G. Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis with Positive Serum Antithyroid Antibodies, IgM Antibodies Against Mycoplasma pneumoniae and Human Herpesvirus 7 PCR in the CSF. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2014; 33 (8): 50-58.
23. Dalmau J, Lancaster E, Martinez E. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 63-74.

Correspondencia:

Nancy Evelyn Aguilar Gómez

E-mail: nancyevelyn\_061004@hotmail.com