

# Meningoencefalitis por herpes virus humano 6 (HHV-6) en un paciente pediátrico: reporte de caso y revisión de la literatura

Human herpesvirus 6 (HHV-6) meningoencephalitis in a pediatric patient: case report and review of the literature

María Vanessa Martínez Astudillo,\* Nancy Evelyn Aguilar Gómez\*

\* Infectólogo Pediatra, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, CDMX.

## RESUMEN

Lactante de nueve meses, previamente sano, proveniente de Ciudad de México, quien cursa con cuadro clínico de ocho días de evolución. Recibe varios tratamientos sintomáticos de manera ambulatoria, persiste con fiebre de alto grado (39.0 °C) y presenta estado epiléptico 24 horas previas a su ingreso en nuestra institución. A su llegada al examen físico destaca paciente somnoliento, hiporreactivo con rigidez de nuca y dolor a la movilización. Tras su valoración se integra diagnóstico de meningoencefalitis iniciando tratamiento antibiótico empírico y esteroide. Se realizan estudios de laboratorio reportándose 637 copias/mL de herpes virus humano tipo 6 (HHV-6) en líquido cefalorraquídeo; se suspende antibioticoterapia y se inicia ganciclovir por 14 días. Paciente egresa en buenas condiciones generales. El herpes virus humano tipo 6 (HHV-6) es un beta herpesvirus aislado por primera vez en líquido cefalorraquídeo (LCR) en el año 1990; causa una amplia gama de manifestaciones clínicas desde su presentación más común como la roséola (25-30%) hasta manifestaciones neurológicas como cuadros de meningoencefalitis que en 2.2% de los casos se presentan en niños previamente sanos. Su diagnóstico sigue siendo un reto, ya que se requiere la exclusión cuidadosa de otras etiologías; sin embargo, al confirmarse el diagnóstico es imperativo iniciar tratamiento antiviral de manera oportuna para prevenir secuelas neurológicas e incluso la muerte.

**Palabras clave:** Herpes virus humano tipo 6, meningoencefalitis, estado epiléptico, pediatría.

## ABSTRACT

*Nine-month-old infant, previously healthy, from Mexico City, who presented with clinical of eight days of evolution receiving various symptomatic treatments on an outpatient basis, persisting with high-grade fever (39.0 °C) and presenting status epilepticus 24 hours prior admission to our institution, upon arrival at the physical examination, the patient was drowsy, hyporeactive with neck stiffness and pain on movement. After evaluating him, a diagnosis of meningoencephalitis was made, starting empirical antibiotic and steroid treatment; laboratory studies were performed, reporting 637 copies/ml of human herpes virus type 6 (HHV-6) in cerebrospinal fluid, antibiotic therapy was suspended, and ganciclovir was started for 14 days; patient is discharged in good general condition. Human herpesvirus type 6 (HHV-6) is a beta herpesvirus isolated for the first time in cerebrospinal fluid in 1990; it causes a wide range of clinical manifestations from its most common presentation such as roseola (25-30%) to neurological manifestations such as meningoencephalitis, which in 2.2% of cases occur in previously healthy children. Its diagnosis remains a challenge since careful exclusion of other etiologies is required; however, once the diagnosis is confirmed, it is imperative to start antiviral treatment in a timely manner to prevent neurological sequelae and even death.*

**Keywords:** Human herpes virus type 6, meningoencephalitis, status epilepticus, pediatrics.

www.medigraphic.org.mx

**Citar como:** Martínez AMV, Aguilar GNE. Meningoencefalitis por herpes virus humano 6 (HHV-6) en un paciente pediátrico: reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Latin Infect Pediatr. 2022; 35 (2): 74-80. <https://dx.doi.org/10.35366/106658>

Recibido: 03-05-2022. Aceptado: 02-06-2022.



## INTRODUCCIÓN

El herpes virus humano tipo 6 (HHV-6) fue aislado por primera vez en 1986, pertenece al género *Roseolovirus*, familia *Herpesviridae* y subfamilia  $\beta$ -*Herpesviridae*;<sup>1,2</sup> se han descrito dos variantes: HHV-6A (1986) y HHV-6B (1988); sin embargo, no fue hasta 2014 por estudios filogenéticos que se diferenciaron y se identificó que el receptor de unión celular es distinto, siendo el CD46 para HHV-6A y CD134 para HHV-6B.<sup>3</sup> La seroprevalencia es de 90-100% en el grupo de edad entre uno y cuatro años,<sup>2</sup> con un pico entre los 12 y 23 meses, disminuyendo a 78.6% entre los dos y ocho años y 32.1% en la adolescencia.<sup>4</sup>

El HHV-6 es el agente etiológico de 9.7% de los niños que ingresan a urgencias por fiebre, de los cuales 15% van a requerir hospitalización. En cuanto a la meningoencefalitis en niños, 52.5% son de etiología viral y de éstos, 2.2-38% es por HHV-6 (aislado en 1990 en líquido cefalorraquídeo). Dentro de las manifestaciones neurológicas se describen crisis convulsivas febriles en 10-20% de los casos llegando a desarrollar estatus epiléptico en 5.8%.<sup>4</sup>

El diagnóstico es un reto, ya que los métodos auxiliares tanto de laboratorio como de imagen deben limitarse a escenarios donde la infección sintomática es plausible y para ayudar a guiar las decisiones en su tratamiento y seguimiento; requiere la exclusión cuidadosa de otras etiologías.

Al confirmarse el diagnóstico es necesario iniciar tratamiento de manera urgente para prevenir secuelas neurológicas (50%) a largo plazo o muerte (25%).<sup>5</sup>

## CASO CLÍNICO

Presentamos a un lactante, sexo masculino, de nueve meses de edad, originario y residente de Ciudad de México, sin antecedentes de relevancia. Inicia padecimiento actual ocho días previos a su ingreso con fiebre cuantificada en 38.8 °C, rinorrea hialina y tos seca, acude a médico particular, quien prescribe metamizol y penicilina con mejoría de la fiebre. Dos días después muestra exantema maculopapular que inicia en tronco extendiéndose a dorso, cara y cuatro extremidades con duración de dos días. Cuatro días posteriores 21/06/2021 presenta vómito, dolor abdominal, evacuaciones disminuidas en consistencia con moco sin sangre por cuatro ocasiones y fiebre cuantificada en 39.0 °C, se establece diagnóstico de gastroenteritis

viral, recibe tratamiento con paracetamol y butil-hioscina con mejoría parcial. Un día previo a su ingreso persiste con fiebre (39.0 °C) y se agrega crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, acude a hospital cercano y dan tratamiento con midazolam e impregnan con fenitoína sin lograr control de crisis convulsivas presentando estado epiléptico de 48 minutos, por lo que es derivado a nuestra institución. A la exploración física: signos vitales: FC 138 lpm, FR 37 rpm, TA 90/47 mmHg, SatO<sub>2</sub> 96% y T 38.3 °C, se encuentra somnoliento e hiporreactivo, normocéfalo, pupilas isocóricas y normorreactivas, faringe normal, cuello simétrico, rigidez de nuca y dolor a la movilización, murmullo vesicular conservado, ruidos cardiacos rítmicos, no se auscultan soplos, abdomen blando, depresible, no doloroso, no visceromegalias, ruidos hidroaéreos presentes normales, extremidades simétricas, sin alteración, llenado capilar de dos segundos y examen neurológico sin signos de focalización.

Con los datos de síndrome febril, manifestaciones neurológicas y estatus epiléptico se integra diagnóstico de meningoencefalitis, se inicia tratamiento empírico con cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona), glucopéptido (vancomicina) y esteroide (dexametasona); además, por antecedente de estatus epiléptico se inicia anticonvulsivante (levetiracetam).

Dentro del abordaje a su ingreso se solicita biometría hemática en la que se reporta: leucocitos 32.200 (10<sup>3</sup>/ $\mu$ L), neutrófilos 24.200 (10<sup>3</sup>/ $\mu$ L), linfocitos 4.700 (10<sup>3</sup>/ $\mu$ L), monocitos 3.100 (10<sup>3</sup>/ $\mu$ L), hemoglobina 9.7 g/dl, hematocrito 29.5%, plaquetas 389.000 (10<sup>3</sup>/ $\mu$ L); química sanguínea: glucosa 88 mg/dL, sodio 140 mmol/L, potasio 4.4 mmol/L, cloro 107 mmol/L, calcio 9.3 mmol/L, magnesio 1.9 mmol/L, reactante de fase aguda (proteína C reactiva) en 14.8 mg/dL; citoquímica de líquido cefalorraquídeo: aspecto turbio, glucosa 61 mg/dL, microproteínas 540.1 mg/dL, sin película, 252 células  $\times$  mm<sup>3</sup>, polimorfonucleares 66%, mononucleares 34%, tinción de Gram negativo; cultivo de LCR negativo a los siete días de incubación y panel meníngeo (reacción en cadena de la polimerasa multiplex punto final) identificándose HHV-6 con 637 copias/mL.

Tras estos resultados se da diagnóstico definitivo de meningoencefalitis por el herpes virus humano tipo 6, se suspende antibioticoterapia (ceftriaxona y vancomicina) y se inicia antiviral análogo acíclico nucleósido (ganciclovir).

Se realizan estudios adicionales: electroencefalograma en el que se reporta actividad de base enlentecida sin actividad epileptiforme; tomografía simple y contrastada de cráneo, donde se observa hacia la región frontal espacio subaracnoideo amplio, y realce frontal en el tentorio del lado derecho y resonancia magnética simple y contrastada de cerebro observándose discreto reforzamiento aracnoideo basal.

Paciente permanece somnoliento y con rigidez de nuca por 72 horas, mioclonías por 48 horas y se egresa en buenas condiciones generales tras completar 14 días con ganciclovir intravenoso.

## DISCUSIÓN

**Características del virus.** Es un virus de ADN de doble cadena, rodeado de nucleocápside icosaédrica que mide entre 160 y 200 nm y que a su vez está cubierta por una capa de proteínas llamada tegumento, que finalmente se encuentra dentro de una capa bilipídica con diversas proteínas y glicoproteínas embebidas en ella.<sup>1,2</sup> Las variantes de HHV-6 entran a la célula por interacción de sus glicoproteínas (gH, gL, gQ y gB), que se ubican en la bicapa lipídica, con su receptor CD46 para HHV-6A y CD134 para HHV-6B, estos receptores se encuentran en varias células como glándulas salivales, amígdalas, hígado, riñones, ganglios linfáticos, células endoteliales, leucocitos, entre otros. Tras la adhesión y fusión de la envoltura viral con la membrana celular, la nucleocápside se transporta hacia complejos nucleares de poros donde se libera el genoma viral; una vez ahí, el virus utiliza la maquinaria proteica de la célula para su replicación. Después de su ensamblaje y maduración, las nuevas nucleocápsides salen del núcleo por gemación hacia el citoplasma donde adquieren el tegumento y son transportadas hacia la membrana para la exocitosis de partículas virales maduras. Un ciclo replicativo se realiza en aproximadamente 72 horas. En el interior de las células el HHV-6 predispone liberación de quimiocinas como interferón alfa, interleucina 6, interleucina 10 conllevando a un estrés oxidativo.<sup>1,2</sup>

Su periodo de incubación es de nueve a 10 días y sus principales mecanismos de transmisión son a través de secreciones nasales y saliva. Se ha descrito transmisión perinatal en 10% de los casos y la reactivación ocurre principalmente en niños postrasplantados de órganos sólidos y con mayor proporción en aquellos postrasplantados de células progenitoras hematopoyéticas.<sup>6</sup>

## Integración cromosómica

Las dos variantes del HHV-6 tienen la capacidad de insertar sus genomas completos en los telómeros del huésped, como resultado alrededor de 1% de los seres humanos nacen con todo el genoma del virus dentro de cada célula que se denomina integración o heredado cromosómico, ocurre con mayor frecuencia en el cromosoma 17p13 porque el telómero del brazo p es precisamente más corto que el resto de los cromosomas en humanos y puede ser vulnerable a arreglos. Durante la infección primaria el virus se integra a una pequeña proporción de las células somáticas (monocitos, macrófagos, células T, células progenitoras hematopoyéticas, entre otras) permitiendo que el virus se mantenga en latencia; a su vez puede integrar su genoma a células germinales, aunque no se sabe si esto ocurre durante la infección primaria o durante la reactivación, si esta integración no ocurre no existe posibilidad de transmisión vertical, mientras que si ocurre existe 50% de probabilidad de transmisión.<sup>1</sup>

## Neurotropismo

Una característica notable de muchos herpesvirus es su neurotropismo, que se lleva a cabo por diversos mecanismos como son: a través de axones periféricos, transporte directo a través de la barrera hematoencefálica y diseminación hematogena. Se ha propuesto que el HHV-6 ingresa al cerebro a través de un mecanismo de «caballo de Troya» mediante linfocitos T CD4+. Existen varios mecanismos por los cuales puede inducir neuroinflamación y el principal es mediante la producción de citocinas proinflamatorias (interleucina 1 e interferón alfa) que genera hiperexcitabilidad neuronal, lo que se traduce en crisis convulsivas.<sup>6</sup>

## Cuadro clínico

Se han descrito dos formas de presentación de la infección por HHV-6: primoinfección que ocurre en 11.3% y reactivación en 88.7%.<sup>5</sup>

Algunas manifestaciones clínicas de la primoinfección se describen en la *Figura 1*. Otros datos menos frecuentes son: hepatitis, neumonitis, miocardiopatía o miocarditis, síndrome hemofagocítico, histiocitosis de células de Langerhans, síndrome de Gianotti-Crosti, púrpura fulminans, síndrome de Guillain

Barré, parálisis facial y síndrome de mononucleosis infecciosa *like*.

La roséola, exantema súbito o sexta enfermedad se presenta en 25-30% de los niños y sus manifestaciones clínicas incluyen fiebre de alto grado (39.5 °C) de tres a siete días, el exantema aparece entre las 24 y 48 horas de la defervescencia de la fiebre o durante la misma e históricamente se ha descrito como «el sarpullido de rosas» y tiende a aparecer en el tronco con diseminación a cara y extremidades; como complicación se pueden presentar manifestaciones clínicas a nivel del sistema nervioso central (SNC) a las 72 horas de iniciado el cuadro clínico.<sup>7</sup>

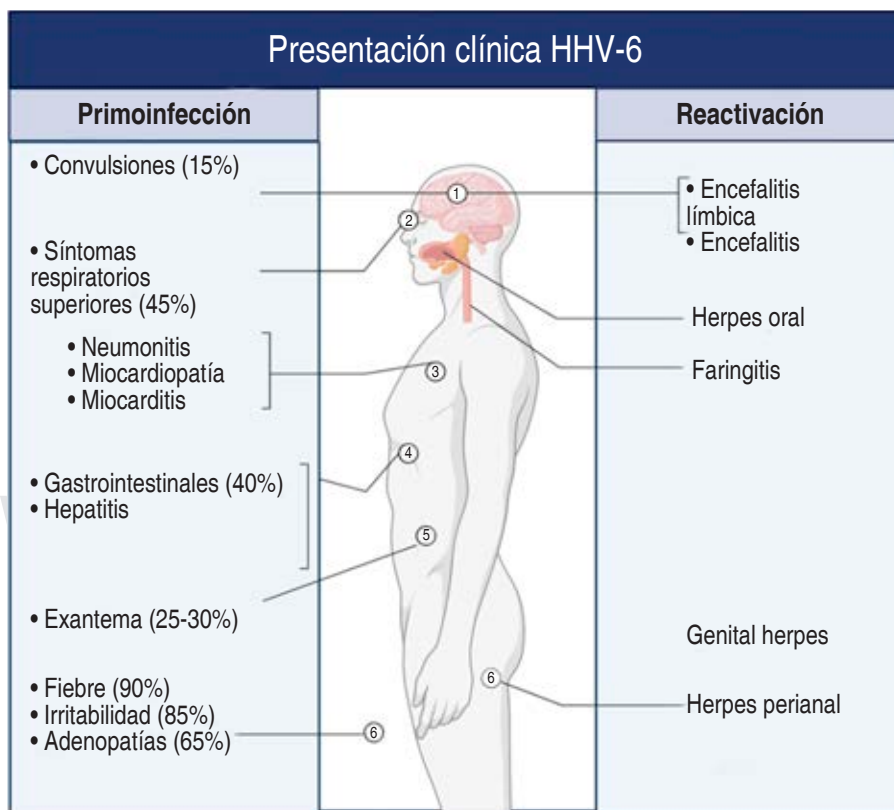
La reactivación del virus ocurre en mayor proporción en los niños con diagnóstico de error innato en la inmunidad o en aquéllos postrasplantados de células progenitoras hematopoyéticas cuyas manifestaciones clínicas se observan entre las dos y seis semanas postrasplante en 38-60% de los casos y su presentación más frecuente es la encefalitis límbica postrasplante cuyas características clínicas son: somnolencia, afasia, amnesia, insomnio, alucinaciones, alteraciones

conductuales, crisis convulsivas, fiebre, malestar general y confusión (*Figura 1*).<sup>8</sup>

### Manifestaciones en sistema nervioso central

Entre las manifestaciones clínicas a nivel del sistema nervioso central se describen: crisis convulsivas, alteración del estado de conciencia, alucinaciones, amnesia a corto plazo, hemiparesia, ataxia, mioclonías y como complicaciones: epilepsia del lóbulo temporal mesial (11%), esclerosis múltiple (20%), esclerosis hipocampal, enfermedad de Alzheimer y encefalitis anti-NMDA.<sup>9</sup>

Las crisis convulsivas relacionadas al HHV-6 son febriles en 10-20% de los casos llegando a desarrollar estatus epiléptico en 5.8%, representan 25% de los estatus epilépticos en la infancia y 70% se manifiestan hacia el segundo año de vida. En un estudio realizado entre 1995-2012 se detectó que 26% de las crisis convulsivas febriles tienen como agente etiológico el HHV-6.<sup>10</sup> En niños inmunocompetentes únicamente se han descrito reportes de casos de meningoencefalitis por HHV-6 en países



**Figura 1:**

Presentación clínica de la infección por HHV-6 en pacientes con primoinfección y reactivación.<sup>6-8</sup>

como Estados Unidos, México, Colombia, Argentina, Finlandia y Corea del Sur.<sup>11-17</sup>

### Diagnóstico

En general, las pruebas de diagnóstico para HHV-6 deben limitarse a escenarios donde la infección sintomática es plausible y para ayudar a guiar las decisiones de tratamiento se requiere la exclusión cuidadosa de otras etiologías. Entre las pruebas diagnósticas que se pueden utilizar tenemos: citoquímico de LCR, reacción en cadena de la polimerasa, cultivo viral, serología, estudios de imagen y electroencefalograma.<sup>10</sup>

En cuanto a las características citoquímicas del LCR, se ha documentado elevación de proteínas con ligera pleocitosis linfocítica.<sup>18</sup> En un estudio en el que se determinaron las características citoquímicas del LCR en ocho niños inmunocompetentes se encontró rango de 0-9 células/mL con excepción de un niño que tenía 320 células/mL, proteínas con rango entre 17.7-24.3 mg/dL con excepción de dos niños que presentaron hiperproteinorraquia (196.5 y 219 mg/dL).<sup>19</sup> Por lo tanto, nos cuestionamos si las convulsiones epilépticas focales, convulsiones epilépticas generalizadas o el estado epiléptico pueden causar por sí mismas recuentos elevados de leucocitos o proteínas en el líquido cefalorraquídeo; sin embargo, los informes han diferido sobre esto. En un estudio de niños entre dos y 24 meses que ingresaron por convulsiones idiopáticas no febriles, convulsiones febriles complejas y estatus epiléptico, en quienes se realizó punción lumbar a las primeras 24 horas de ingreso, se observó que en el estado epiléptico el rango de celularidad es de 0-9 células/mL, proteínas de 0-116 mg/dL y glucosa de 7-175 mg/dL.<sup>20</sup>

En relación a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) detecta ADN viral en sangre, líquido cefalorraquídeo, otros líquidos corporales o en muestras de tejido, su blanco genómico usual es el gen U38 y U77, tiene la desventaja de no diferenciar entre las dos variantes de HHV-6 y cabe recalcar que el virus tiene la característica de su integración cromosómica al ADN celular en 0.7-1.5% (1%) de la población y por lo tanto, la positividad de esta prueba por sí sola sin cuadro clínico relacionado debe analizarse con precaución.<sup>10</sup>

El nivel mínimo de detección de la mayoría de los ensayos de PCR en tiempo real es extremadamente bajo (dos copias por reacción), mientras que el nivel umbral para el desarrollo de meningoencefalitis por

HHV-6 es de alrededor de  $10^4$  copias/mL de plasma; es importante destacar que las cargas virales pueden ser mucho más altas en plasma que en LCR (16.400 versus 57 copias), pero pueden estar más tiempo presentes en LCR que en plasma. El virus puede estar latente en LCR por hasta un mes aproximadamente, pero puede volverse indetectable dentro de una semana. Varios estudios han concluido que un cuadro clínico característico asociado a detección de 10.000 copias/mL en plasma o 600-600.000 (11.000-16.000) copias/mL en LCR son determinantes diagnósticas de meningoencefalitis por HHV-6.<sup>21</sup> La detección de HHV-6 por este método diagnóstico requiere una interpretación cautelosa, ya que puede tratarse de infección primaria, reactivación, latencia o falso positivo (integración cromosómica).<sup>21,22</sup>

El aislamiento viral en cultivo celular es muy específico para diagnóstico de infección activa, su desventaja es que no está ampliamente disponible en la mayoría de laboratorios y por lo tanto, no se recomienda de forma rutinaria.<sup>10</sup>

En cuanto a la serología, incluso un aumento de cuatro veces la concentración de anticuerpos séricos por sí solos no indica necesariamente una nueva infección, la seroconversión documentada se considera evidencia de infección primaria reciente en lactantes y niños pequeños; en pacientes inmunodeprimidos es necesario realizar una prueba de avididad, ya que los títulos de anticuerpos pueden haber disminuido hasta el punto de seronegatividad.<sup>22</sup>

### Estudios de imagen y gabinete

La resonancia magnética nuclear cerebral está indicada en todos los pacientes con sospecha de meningoencefalitis por HHV-6, los cambios se observan dentro de las primeras 24 horas y son anormales en 62% de los casos, se evidencia difusión restringida subcortical que evoluciona a hiperintensidades generalizadas, con mayor frecuencia se detectan anomalías en la región tuberal del hipotálamo; sin embargo, no hay una imagen patognomónica de esta etiología y se pueden detectar además anomalías en cerebelo, ganglios basales, hipocampo, amígdala, estructuras límbicas y hemisferios cerebrales.<sup>10,16</sup>

El electroencefalograma se observa anormal en 75% de los casos, se caracteriza por enlentecimiento de las ondas, focalización temporal sin evidencia de actividad epileptiforme; al igual que la resonancia magnética, no hay un patrón electroencefalográfico característico.<sup>23</sup>

**Tabla 1: Antivirales, mecanismo de acción y selectividad *in vitro* para HHV-6.**<sup>6,25</sup>

Fármaco	Mecanismo de acción	Actividad	Selectividad <i>in vitro</i> HHV-6	Penetración SNC	Efectos secundarios
<b>Ganciclovir o valganciclovir</b> Análogos acíclicos nucleósidos	Inhibición de ADN polimerasa viral	Requiere fosforilación a monofosfato por una proteína cinasa (U69) y posteriormente a di y trifosfato por cinasas celulares	Moderada	Sí	Supresión medular
<b>Cidofovir</b> Análogo nucleótido	Inhibición de ADN polimerasa viral	Compite con la deoxicitosina-trifosfato para su incorporación	Buena	Mínima	Toxicidad renal
<b>Foscarnet</b> Análogo pirofosfato	Inhibición de ADN polimerasa viral y transcriptasas inversas en el sitio de unión del pirofosfato	No requiere fosforilación intracelular	Excelente	Sí	Toxicidad renal

ADN = ácido ribonucleico, SNC = sistema nervioso central, HHV-6 = herpes virus humano 6 (HHV-6).

### Tratamiento

Hasta el día de hoy no existen pautas aprobadas internacionalmente para el tratamiento de infecciones agudas causadas por HHV-6. *The International Herpesvirus Management Forum* y la Sociedad Estadounidense de Trasplantes recomiendan iniciar tempranamente en casos de miocarditis y meningoencefalitis teniendo en consideración la capacidad del fármaco para atravesar la barrera hematoencefálica. Oficialmente no se han desarrollado agentes antivirales específicos para HHV-6 y se han estudiado *in vitro* tres antivirales activos contra citomegalovirus (ganciclovir, valganciclovir y cidofovir), ya que tienen 67% de homología con HHV-6 en sus dos variantes.<sup>6,24</sup> De estos agentes antivirales foscarnet y ganciclovir tienen buena penetración a sistema nervioso central, a diferencia de cidofovir cuya capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica es mínima (*Tabla 1*).<sup>14,25</sup>

### Resistencia antiviral

La incidencia de resistencia del HHV-6 a los antivirales previamente nombrados se ha reportado en 3%, siendo más frecuente a ganciclovir y en pacientes con reactivación de HHV-6; 5-10% de la resistencia ocurre dentro de los primeros tres meses y en 30% a los nueve meses del tratamiento. Hasta la fecha no se han documentado resistencias en niños. Las cepas resistentes se han relacionado con replicación activa del virus, exposición prolongada a los antivirales y dosis subterapéuticas.<sup>6</sup>

Se ha propuesto el uso de un pulso de esteroides como terapia coadyuvante en las primeras 24 horas de instauración de los síntomas por tener menos secuelas posterior a meningoencefalitis por HHV-6; sin embargo, es de notar que se ha evidenciado reactivación del HHV-6 en la presencia de corticosteroides *in vitro* y en pacientes con altas dosis como en el síndrome de DRESS (reacción a las drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos) en los que se ha evidenciado incremento de la carga viral en tres logaritmos.<sup>10,26</sup>

La evidencia en cuanto a utilizar gammaglobulina es limitada, dentro de la revisión que realizamos sólo encontramos reportes de casos donde se describe como desenlace menos secuelas neurológicas en comparación con otros pacientes que no la recibieron; sin embargo, cabe destacar que los pacientes reportados, además de esta terapia, recibieron tratamiento antiviral.<sup>16,27</sup>

### Secuelas

Las secuelas neurológicas son comunes, se presentan en 40-50% de los casos, entre las más frecuentes se reportan: retraso en el neurodesarrollo, retraso mental, mioclonías, cuadriparesia espástica, déficit de atención, hiperactividad, paresias, muerte, entre otras.<sup>27</sup>

### CONCLUSIÓN

La meningoencefalitis por HHV-6 se debe sospechar en niños (con mayor frecuencia en menores de dos

años) con cuadro clínico sugerente (por lo general asociado a crisis convulsivas o estatus epiléptico). Las pruebas diagnósticas se deben interpretar con cautela y con exclusión de otros posibles agentes etiológicos. Una vez identificada la infección se debe iniciar el tratamiento de manera precoz (lo ideal es en las primeras 24 horas) con el fin de disminuir las secuelas neurológicas a largo plazo.

## REFERENCIAS

- Caselli E, Accolti M, Caccuri F, So I, Gentili V, Bortolotti D et al. The U94 gene of human herpesvirus 6: a narrative review of its role and potential functions. *Cells*. 2020; 9 (12): 2608.
- Press D. The role of herpesviruses in ocular infections. *Dovepress*. 2010; 2: 115-123.
- Aimola G, Beythien G, Aswad A, Kaufer BB. Current understanding of human herpesvirus 6 (HHV-6) chromosomal integration. *Antiviral Res*. 2020; 176: 85-99.
- Tanaka-Taya K, Kondo T, Mukai T, Miyoshi H, Yamamoto Y, Okada S et al. Seroepidemiological study of human herpesvirus-6 and -7 in children of different ages and detection of these two viruses in throat swabs by polymerase chain reaction. *J Med Virol*. 1996; 48 (1): 88-94.
- Komaroff AL, Pellett PE, Jacobson S. Human herpesviruses 6a and 6b in brain diseases: association versus causation. *Clin Microbiol Rev*. 2021; 34 (1): 1-36.
- Dewhurst S, Skrincoy D, Van loon N. Human herpesvirus 6. *Expert Rev Mol Med*. 1997; 1 (1): 1-17.
- Manthiram K, Edwards K, Long S. Prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes. *Princ Pract Pediatr Infect Dis*. 2018; 117-128.e3.
- Perruccio K, Sisinni L, Perez-Martinez A, Valentin J, Capolsini I, Massei MS et al. High incidence of early human herpesvirus-6 infection in children undergoing haploidentical manipulated stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018; 24 (12): 2549-2557. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.07.033>
- DeRisi J, Penland LBPO, Tyagi S, Kramer FR, Group NP, DeRisi Joseph, Penland Lolita BPO. © 199 7 Nature Publishing Group <http://www.nature.com/naturemedicine>. Group [Internet]. 1996; 4: 303-308.
- Eliassen E, Hemond CC, Santoro JD. HHV-6-associated neurological disease in children: epidemiologic, clinical, diagnostic, and treatment considerations. *Pediatr Neurol*. 2020; 105: 10-20.
- Isaacson E, Glaser C, Forghani B, Amad Z, Wallace M, Armstrong R et al. Evidence of human herpesvirus 6 infection in 4 immunocompetent patients with encephalitis. *Clin Infect Dis*. 2005; 40 (6): 890-893.
- Crawford JR, Kadom N, Santi MR, Mariani B, Lavenstein BL. Human herpesvirus 6 rhombencephalitis in immunocompetent children. *J Child Neurol*. 2007; 22 (11): 1260-1268.
- Mannonen L, Herrgård E, Valmari P, Rautiainen P, Uotila K, Aine MR et al. Primary human herpesvirus-6 infection in the central nervous system can cause severe disease. *Pediatr Neurol*. 2007; 37 (3): 186-191.
- You S. Human herpesvirus-6 may be neurologically injurious in some immunocompetent children. *J Child Neurol*. 2020; 35 (2): 132-136.
- Oliveros O, Feijoó Hidalgo J, Corredor V. Encefalitis por herpes virus humano 6 en pediatría. Reporte de caso. *Revista Colombiana Salud Libre*. 2018; 13 (2).
- González S, Xochihua D, Gómez V, Catalán J. Encefalitis viral por herpes virus humano tipo 6: reporte de caso. *Rev Enfermedades Infecc en Pediatría*. 2014; 2728 (107): 420-424.
- Lobera L, Bernad R, Aznar S, Alonso M, Laleona C. Encefalopatía por virus herpes 6 como complicación de exantema súbito. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116 (2): 2017-2019.
- Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K, Suga S, Matsubara T, Furukawa S et al. Invasion by human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 of the central nervous system in patients with neurological signs and symptoms. *Arch Dis Child*. 2000; 83 (2): 170-171.
- Cosme I, Ramírez MA, Peñata C, Beltrán-Arroyave C, Florez ID. Human herpes virus 6 detection in children with suspected central nervous system infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39 (12): E469-471.
- Rider L, Thapa P, Gale J, Foy H, Farwell J. Cerebrospinal fluid analysis in children with seizures. *Pediatr Emerg Care*. 1995; 11: 226-229.
- Pellett Madan R, Hand J. Human herpesvirus 6, 7, and 8 in solid organ transplantation: guidelines from the American Society of Transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant*. 2019; 33 (9): 1-13.
- Leber A, Everhart K, Balada-Liasat J, Cullison J, Daly J, Holt A et al. Multi-center clinical evaluation of a multiplex meningitis/encephalitis PCR panel for simultaneous detection of bacteria, yeast, and viruses in cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Microbiol*. 2016; 54 (9): 2251-2261.
- Al-Asmar R, Carroll R, Ranavaya J, Mozahem N, Thiesfeldt S, Willenburg K. A rare case of recurrent HHV6 encephalitis in an immunocompetent adult. *IDCases*. 2021; 25: e01195.
- Pritchett JC, Naesens L, Montoya J. Treating HHV-6 infections: the laboratory efficacy and clinical use of anti-HHV-6 agents. The laboratory efficacy and clinical use of anti-HHV-6 agents. *Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7*, Third Edition. Elsevier B.V.; 2014. 311-331. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-62703-2.00019-7>
- Ablashi D, Agut H, Alvarez-Lafuente R, Clark DA, Dewhurst S, DiLuca D et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Arch Virol*. 2014; 159 (5): 863-870.
- Olli-Lahdesmaki T, Haataja L, Parkkola R, Waris M, Bleyzac N, Ruuskanen O. High-dose ganciclovir in HHV-6 encephalitis of an immunocompetent child. *Pediatr Neurol*. 2010; 43 (1): 53-56.
- Karam C, Revuelta M, MacGowan D. Human herpesvirus 6 meningoradiculitis treated with intravenous immunoglobulin and valganciclovir. *J Neurovirol*. 2009; 15 (1): 108-109.

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de interés:** Ninguno.

*Correspondencia:*

Nancy Evelyn Aguilar Gómez

E-mail: [nancyevelyn\\_061004@hotmail.com](mailto:nancyevelyn_061004@hotmail.com)