

# Encefalitis viral por Herpes virus humano tipo 6: Reporte de caso

González Saldaña N\*, Xochihua DL\*\*, Gómez Toscano V\*\*, Soto Catalán J\*\*\*

\* Jefe del Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría.

\*\*Médico adscrito al servicio de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría.

\*\*\*Médico Pediatra, Residente de Infectología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia:

Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, Deleg. Coyoacán C.P. 04530, México, D.F

## RESUMEN

Las manifestaciones clínicas de la infección primaria por herpes virus humano 6 (HHV-6) incluyen roséola (exantema súbito) en alrededor del 20% de los niños infectados, enfermedad febril indiferenciada sin exantema ni signos de localización, y otras enfermedades febriles agudas (convulsiones febriles, encefalitis y otros trastornos neurológicos, y síndromes similares a la mononucleosis), acompañadas a menudo de linfadenopatías cervicales y retrooccipitales, signos digestivos y respiratorios, y miringitis.

En el caso de afección a sistema nervioso central, se han documentado cuadros severos con secuelas neurológicas importantes a pesar de tratamiento con ganciclovir (El HHV-6 es intrínsecamente resistente al aciclovir, a diferencia de otros virus herpéticos).

A continuación se presenta el caso de una paciente con encefalitis por HHV-6 tratada con ganciclovir con respuesta parcial al mismo.

**Palabras clave:** Herpes virus humano 6, encefalitis viral.

## ABSTRACT

The clinical manifestations of human herpesvirus 6 (HHV-6) primary infection include roseola (exanthema subitum) in 20% of infected children, undifferentiated fever without focal signs, and other acute febrile diseases (febrile seizures, encephalitis and other neurological disorders, and mononucleosis-like syndromes), frequently accompanied by cervical and retrooccipital lymphadenopathies, digestive and respiratory signs, and myringitis.

In case of central nervous system involvement, there have been severe cases documented with important neurological sequelae despite treatment with ganciclovir (HHV-6 is intrinsically resistant to acyclovir, unlike other herpes virus).

Next, we present a case of a patient with HHV-6 encephalitis treated with ganciclovir with partial response to it.

**Keywords:** Human herpes virus 6, viral encephalitis.

## Reporte de caso

Paciente femenino de 1 año 2 meses de vida con esquema de vacunación al corriente y sin antecedentes patológicos referidos. Inició su padecimiento actual 5 días previos a su ingreso con irritabilidad alternante con euforia y tendencia a autoagresión. Dos días previos cursó con picos febriles de hasta 40°C en número de 2 al día, los cuales remitían parcialmente con paracetamol. Un día previo a su ingreso presentó supravversión de la mirada

y movimientos clónicos de extremidades superiores de 5 minutos de duración. Acudieron con médico particular quien al referir crisis convulsivas envió a valoración a este hospital.

A su ingreso se le encontró muy irritable, con adecuado estado de hidratación y leve palidez de piel y tegumentos, febril de 38.6°C, indiferente al medio, pupilas isocóricas, con lenta reacción al estímulo luminoso, fondo de ojo no

valorable por irritabilidad, superversión de la mirada con desviación a la izquierda, simetría facial, coeleopalpebral dudoso, elevación simétrica de paladar, úvula central, reflejo nauseoso presente y rigidez de nuca. Tórax sin compromiso pulmonar. Precordio con frecuencia cardíaca de 200 lpm, sin agregados. Abdomen sólo con resistencia muscular voluntaria. Extremidades con adecuado trofismo, hipertonia generalizada, reflejos osteotendinosos incrementados, respuesta plantar flexora bilateral. Sin lograr sedestación. Se solicitó a su ingreso una biometría hemática que se reportó con hemoglobina 12.7 g/dL, hematocrito 37.2%, leucocitos 9700 /mm<sup>3</sup>, neutrófilos 63%, linfocitos 34%, monocitos 3%, plaquetas 369,000 /mm<sup>3</sup>. VSG 34 mm/hr. Se realizó punción lumbar, el citoquímico se reportó traumático con microproteínas 70 mg/dL, células 53 /mm<sup>3</sup>, polimorfonucleares 22%, mononucleares 78% y glucosa 79 mg/dL. Con esto se integró un síndrome encefálico y síndrome convulsivo, diagnosticándose encefalitis viral con epilepsia parcial compleja secundariamente generalizada motora sintomática. Se solicitó entonces PCR para virus herpes simple tipos 1, 6 y enterovirus, así como serología para VEB.

Durante su estancia en urgencias presentó crisis de 5 minutos de duración tónico clónico generalizada, en ausencia de fiebre, por lo que fue necesario administrar diazepam a 0.25mg/kg/dosis y se indicó además impregnación con fenitoína a 20mg/kg/dosis y mantenimiento a 7mg/kg/día.

Continuó presentando crisis convulsivas, por lo que se agregó infusión de midazolam y un segundo fármaco an-

tiepiléptico (levetiracetam con impregnación a 20mg/kg/dosis y mantenimiento a 20mg/kg/día).

Al tercer día de internamiento se le encontró hipoactiva aunque irritable a la exploración, con reflejo coeleopalpebral ausente bilateral, hipertonia generalizada, con movimientos desordenados, rápidos e involuntarios, sin correlacionar cambio en el estado de alerta o diámetro pupilar: distónicos de miembro superior izquierdo y discinesias faciales. Dado que se consideró la posibilidad de movimientos no epilépticos del tipo distonía por probable lesión a nivel de la vía extrapiramidal secundaria al proceso infeccioso, se inició disminución paulatina de la infusión de midazolam con suspensión de la misma 3 días posterior a su inicio, se incrementó el levetiracetam a 40 mg/kg/día y se sustituyó la fenitoína por ácido valproico a 20 mg/kg/dosis impregnación y mantenimiento a 15 mg/kg/día. También se inició aciclovir a 1,500 mg/m<sup>2</sup>SC/día ante la posibilidad de etiología por herpesvirus simple tipo 1.

Un día después se realizó EEG que mostró actividad de base lenta por frecuencias delta generalizada, aislada actividad epileptiforme en la región occipital derecha, y movimientos de boca y extremidades que no se correlacionaban con la actividad epileptiforme. Se agregó clonazepam a 0.02 mg/kg/día para manejo de sus distonías. Se realizó también tomografía axial de cráneo simple y contrastada, la cual mostró edema cerebral leve con intenso realce meníngeo (figura 1). Inició entonces manejo con dexametasona a 0.25mg/kg/dosis c/6 h, la cual recibió con disminución progresiva por 1 mes.

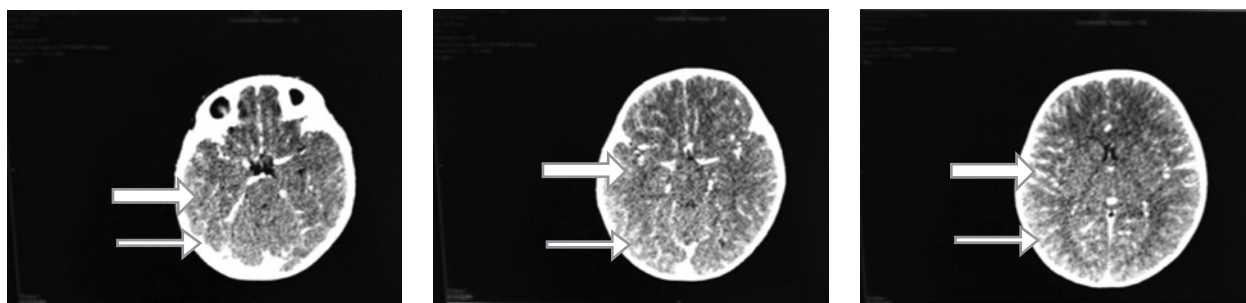


Fig. 1. TAC de cráneo contrastada que evidencia edema cerebral leve generalizado (flecha gruesa) asociado a intenso realce meníngeo (flecha delgada), apoyando el diagnóstico de meningoencefalitis.

Cursó con persistencia de la fiebre, aislándose 7 días posterior a su ingreso en hemocultivo *E. coli* sensible a cefalosporinas de 3ª generación, por lo que se indicó ceftriaxona a 75 mg/kg/día. El mismo día se recibió reporte de serología para VEB y PCR para enterovirus y herpesvirus simple tipo 1 negativas, pero PCR positiva para herpesvirus simple tipo 6, por lo que se cambió aciclovir por ganciclovir a 6mg/kg/dosis IV c/12 h, completando 21 días del mismo.

También se realizó resonancia magnética cerebral, la cual mostró atrofia cortico subcortical y gliosis periatrinal bilateral (figura 2).

Se realizó gastrostomía y funduplicatura Nissen, ya que en serie esofagogastroduodenal se reportó reflujo gastroesofágico grado II y alteración en la mecánica de la deglución.

Finalmente se egresó 53 días posterior a su ingreso con doble esquema antiepiléptico a base de levetiracetam a 40mg/kg/día y ácido valproico a 20mg/kg/día, sin crisis convulsivas. A la exploración física alerta pero indiferente al medio, pupilas isocóricas y normorreflécticas, respuesta copleopalpebral disminuida, tono y trofismo conservados, normorreflexia generalizada, sin Babinski, logrando seguimiento visual y sostén cefálico, pero no sedestación.

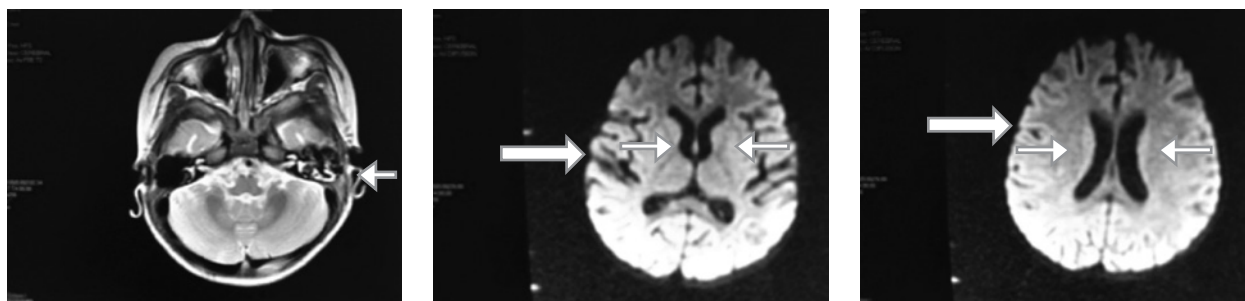


Fig. 2. RMN cerebral que muestra atrofia cortico subcortical (flecha gruesa), probable gliosis periatrinal bilateral de tipo inespecífico (flechas delgadas) y algunas celdillas mastoideas ocupadas por líquido en el lado izquierdo (flecha corta).

Quince días posterior a su ingreso, había persistencia de movimientos anormales secundarios al síndrome extrapiramidal, sin corresponder a crisis convulsivas, por lo que se incrementó dosis de clonazepam a 0.05mg/kg/día y se agregó risperidona 0.25mg c/12h.

Fue valorada además por el servicio de rehabilitación, encontrándose deficiencia neuromuscular que generaba limitación moderada para la movilidad y severa para la marcha, indicando asimismo terapia física y ocupacional.

Se realizaron también potenciales visuales, reportando dentro de la normalidad para la aferencia izquierda, y afección de la vía visual del lado derecho por disminución de la amplitud del potencial cortical. En cuanto a potenciales auditivos, se reportó hipoacusia superficial para tonos altos del lado derecho y audición normal para tonos altos del lado izquierdo.

## Discusión

En algunas series, aproximadamente el 20% de las consultas en urgencias de niños febriles de 6 a 12 meses de edad son atribuibles a HHV-6.<sup>1</sup> Sobrevienen convulsiones durante el período de hipertermia en alrededor del 10 al 15% de las infecciones primarias, como en este caso. El virus persiste y puede reactivarse. Se desconocen las circunstancias clínicas y las manifestaciones de la reactivación en personas sanas. Esta ocurre sobre todo en pacientes inmunosuprimidos, asociada con manifestaciones como fiebre, exantema, hepatitis, supresión de la médula ósea, neumonía y encefalitis.<sup>1</sup>

El HHV-6 es un agente linfotrópico de la familia herpesviridae. Las cepas de HHV-6 pertenecen a 1 de 2 grupos principales, variantes A y B. Casi todas las infecciones primarias en niños son producidas por cepas de la variante B, pero se ha sugerido que la variante A tiene mayor patogenicidad neurológica. Los humanos son los únicos

huéspedes naturales de HHV-6. La transmisión a un lactante se debe a la eliminación asintomática del virus en secreciones de un miembro de la familia u otro contacto cercano con infección persistente. Durante la fase febril de la infección primaria, se puede aislar HHV-6 en linfocitos de sangre periférica y saliva, y se puede detectar en líquido cefalorraquídeo mediante PCR. El anticuerpo materno específico contra el virus está presente en el suero de los recién nacidos en el momento del nacimiento y confiere protección transitoria. A medida que disminuye la concentración del anticuerpo materno durante el primer año de vida, aumenta con rapidez la tasa de infección, que alcanza su valor máximo entre los 6 y los 24 meses de vida.<sup>1</sup> Por lo general los niños contraen infección primaria por HHV-6 y son seropositivos antes de los 4 años de edad. Las infecciones se producen todo el año, sin un patrón estacional. El HHV-6 se puede integrar en los cromosomas del huésped, y por tanto, es posible la transmisión hereditaria de DNA viral integrado, lo que determina persistencia de por vida de DNA viral en las células huésped. El período de incubación medio del HHV-6 puede ser de 9 a 10 días.<sup>1,2</sup>

Es más frecuente que aquel paciente menor de 1 año con crisis convulsivas, crisis de larga duración, crisis parciales y parálisis postictal, tenga infección primaria por HHV-6. Así, el HHV-6 puede invadir el SNC ó reactivarse en el SNC durante alguna enfermedad neurológica en la infancia.<sup>3</sup>

Las manifestaciones clínicas de encefalitis por HHV-6 incluyen insomnio (probablemente es el síntoma más asociado con encefalitis específicamente por HHV-6), encefalopatía severa con alteración de la alerta que va desde confusión hasta coma, signos neurológicos focales, cambios conductuales, alteraciones en el lenguaje, crisis convulsivas, ataxia, agitación, alucinaciones, pérdida de la memoria y opsoclonos-mioclonos. La exploración neurológica revela neuropatías craneales, disfunción cerebelar y debilidad de las extremidades.<sup>4,5</sup> En el caso de nuestra paciente precisamente se encontraron algunos datos de los previamente referidos como encefalopatía severa, signos neurológicos focales, cambios conductuales y crisis convulsivas, que si bien son parte de las manifestaciones clínicas de encefalitis por HHV-6, no son específicos de este agente y por ello inicialmente se sospechó más bien de herpesvirus simple tipo 1 como agente etiológico, dando tratamiento con aciclovir.

En la tomografía de cráneo realizada de manera temprana generalmente no se encuentran anomalías en la encefalopatía por HHV-6, contrario a hallazgos encontrados en la encefalitis por virus herpes simple tipo 1 ó 2, (como edema del parénquima cerebral y reforzamiento anormal de los surcos).<sup>6</sup> Sin embargo, en nuestro caso sí se encontró edema cerebral.

Las imágenes por encefalitis por HHV-6 encontradas en la resonancia magnética nuclear incluyen anormalidades localizadas en la región tuberal del hipotálamo (exclusivo de HHV-6), cerebelo, ganglios basales, tálamo, hipocampo (generalmente correlacionando con alucinaciones), amígdala (generalmente correlacionando con pérdida de la memoria), estructuras límbicas y hemisferios cerebrales.<sup>4,5</sup> En el período a corto y mediano plazo, los pacientes con encefalopatía por HHV-6 generalmente tienen involucro exclusivo de los lóbulos temporales, mientras que los pacientes con encefalitis por otros virus herpéticos tienen involucro tanto de los lóbulos temporales como de las regiones extratemporales. Además, los pacientes con encefalopatía por HHV-6 generalmente cursan con resolución de imágenes hiperintensas observadas en T2 y FLAIR, contrario a aquellos con infección por virus herpes simple tipo 1 ó 2.<sup>6</sup> En esta modalidad de imagen del caso aquí presentado no hubo similitud a los hallazgos descritos en la literatura, pues sólo presentó hallazgos inespecíficos como gliosis peritrial y atrofia corticosubcortical.

Algunos pacientes con encefalitis por HHV-6 también presentan anomalías electroencefalográficas, y otros presentan secuelas neurológicas permanentes<sup>3</sup>, ambos presentes en nuestra paciente.

El diagnóstico puede realizarse a través de la medición de anticuerpos, el aislamiento del virus, la detección del antígeno viral y la detección de DNA viral por PCR en tiempo real sérica y de LCR, encontrando generalmente mayor número de copias en aquellos pacientes postransplantados.<sup>3,7</sup>

La técnica original de identificación del HHV-6 fue mediante su aislamiento, sin embargo este método es más difícil de realizar que aquellos empleados comúnmente para la mayoría de los herpesvirus.<sup>1</sup>

La medición de anticuerpos requiere muestras séricas en la fase aguda y de convalecencia para determinar una cuadruplicación en el título de anticuerpos IgG específicos, aunque esto no indica necesariamente infección nueva, porque también puede haber un aumento del título en caso de reactivación y asociación con otras infecciones. Sin embargo, la seroconversión de negativa a positiva en sueros pareados es buena evidencia de infección primaria reciente. Un IgM positivo podría indicar infección aguda en un lactante aunque tampoco es fiable, porque puede estar presente en algunas personas asintomáticas previamente infectadas.<sup>1,3</sup>

El genoma viral puede ser detectado mediante técnicas de hibridación de DNA, en gel de electroforesis,<sup>3</sup> o PCR en muestras de sangre y de LCR, como en este caso. Sin embargo, la integración cromosómica del DNA del HHV-6 siempre determinará un resultado positivo de la PCR con una alta carga viral, lo que puede confundir la interpretación de un resultado positivo. No se debe diagnosticar infección activa por HHV-6 sin descartar primero integración cromosómica por determinación de la carga de DNA en suero o en LCR y comparación con la carga de DNA en sangre entera.<sup>1,2</sup>

Se ha desarrollado un método de detección simultánea y diferenciación de las 2 variantes de HHV-6, empleando PCR en tiempo real específica de subtipo basado en sondas, con una sensibilidad de 95% y especificidad de hasta 99%.<sup>2</sup>

El tratamiento en el caso de enfermedad leve es de sostén en pacientes inmunocompetentes, ya que la recuperación es completa en algunos días. Sin embargo, la infección por HHV-6 en inmunocomprometidos puede ser persistente o severa, por lo que amerita tratamiento antiviral. En el caso de encefalitis en todo tipo de pacientes, es esencial iniciar tratamiento antiviral, como en este caso. Se ha analizado la sensibilidad in vitro a 4 antivirales: aciclovir, ganciclovir, foscarnet y cidofovir. Éstos se han empleado en el tratamiento de otras infecciones herpéticas. La multiplicación del HHV-6 en cultivo celular se inhibe por el ganciclovir a una concentración de 2 a 10 mcg/mL, lo cual es aplicable en la práctica y fue administrado en nuestra paciente.<sup>1,3</sup> Desafortunadamente, el tratamiento con ganciclovir no correlaciona con la resolución de los síntomas neurológicos, similar a lo sucedido

con nuestra paciente, a pesar de que el HHV-6 se vuelva indetectable.<sup>4</sup> El foscarnet a una concentración de 6 mcg/mL también parece ser efectivo. El HHV-6 se inhibe por el aciclovir sólo a concentraciones de 50 mcg/mL (dosis muy superiores a las requeridas para inhibir al VHS-1, VHS-2 y VVZ, y probablemente tóxicas). Es por ello que no se le considera como tratamiento para este virus. El cidofovir es más tóxico que el ganciclovir, por lo que no está recomendado.<sup>1,3</sup>

### Conclusión

El HHV-6 ocasiona diversos cuadros clínicos, incluyendo cuadros severos con secuelas neurológicas importantes. Este virus se inhibe por el aciclovir sólo a concentraciones probablemente tóxicas, por lo que no se le considera como tratamiento. Si bien el HHV-6 se vuelve indetectable con ganciclovir a dosis terapéuticas, esto desafortunadamente no correlaciona con la resolución de los síntomas neurológicos como en el caso presentado.

### Referencias:

1. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS. Red Book. Enfermedades Infecciosas en Pediatría. 28ª ed. Editorial Médica Panamericana. 2011; 449-450.
2. Lou J, Wu Y, Cai M, Wu X, Shang S. Subtype-specific, probe-based, real-time PCR for detection and typing of human herpesvirus-6 encephalitis from pediatric patients under the age of 2 years. *Diagn Microbiol Inf Dis*. 2011; 70: 223-229.
3. Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL. Human Herpesviruses 6, 7 and 8, In: Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2009; p. 2071-2076.
4. Crawford JR. Human herpesvirus 6 rhombencephalitis in immunocompetent children. *J Child Neurol*. 2007; 22(11): 1260-8.
5. Provenzale JM, Landingham K, White LE. Clinical and imaging findings suggesting human herpesvirus 6 encephalitis. *Pediatr Neurol*. 2010; 42: 32-39.
6. Noguchi T, Yoshiura T, Hiwatashi A, Togao O, Yamashita K, Nagao E, *et al*. CT and MRI findings of human herpesvirus 6-associated encephalopathy: Comparison with findings of herpes simplex virus encephalitis. *Neuroradiology/Head and Neck Imaging*. 2010; 194: 754-760.
7. Kawamura Y, Sugata K, Ihira M, Mihara T, Mutoh T, Asano Y, *et al*. Different characteristics of human herpesvirus 6 encephalitis between primary infection and viral reactivation. *J Clin Virol*. 2011; 51: 12-19.