

Encefalopatía por virus herpes 6 como complicación de exantema súbito

Encephalopathy due to human herpesvirus 6 infection as exanthema subitum complication

Dra. Irene Baquedano Lobera^a, Dra. Raquel Bernadó Fonz^a, Dra. Sara Laliena Aznar^a,
Dra. Matilde Bustillo Alonso^b y Dr. Carmelo Guerrero Laleona^b

RESUMEN

La principal manifestación clínica del herpesvirus 6 es el exantema súbito (también conocido como roséola o sexta enfermedad) y el síndrome febril. Las manifestaciones en el sistema nervioso central no son infrecuentes en la infección por herpesvirus 6, y su fisiopatología no está esclarecida, pero precisan diagnóstico y tratamiento temprano para evitar secuelas potencialmente graves.

Se presenta el caso de una niña inmunocompetente de 2 años con cuadro de encefalitis como complicación de infección por herpesvirus 6. Se destaca la importancia del diagnóstico oportuno a fin de instaurar un adecuado tratamiento y seguimiento para evitar complicaciones secundarias a la afectación del sistema nervioso central.

Palabras clave: encefalitis, encefalopatías, herpesvirus humano 6, exantema súbito.

ABSTRACT

The main clinical manifestation of human herpesvirus 6 is exanthema subitum (also known as roseola infantum) and febrile syndrome. Central nervous system manifestations are not unusual in herpesvirus 6 infection, and even though the pathophysiology is not clear, they need to be early diagnosed and treated in order to avoid potentially serious damage.

We present the case of an immunocompetent 2-year-old girl with encephalitis as a complication of herpesvirus 6 infection. We want to emphasize the significance of an early diagnosis and treatment in order to prevent further complications due to the central nervous system extension.

Key words: encephalitis, encephalopathies, human herpesvirus 6, exanthema subitum.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e312>

Cómo citar: Baquedano Lobera I, Bernadó Fonz R, Laliena Aznar S, et al. Encefalopatía por virus herpes 6 como complicación de exantema súbito. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(2):e312-e314.

a. Servicio de Pediatría.

b. Unidad de Infectología Pediátrica.

Hospital Materno-Infantil Miguel Servet, Zaragoza. España.

Correspondencia:

Dra. Irene Baquedano Lobera: irenebaquedano.l@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 30-6-2017

Aceptado: 13-9-2017

INTRODUCCIÓN

La principal manifestación clínica de la infección por herpesvirus 6 (HV6) es el exantema súbito (también conocido como roséola o sexta enfermedad) y el síndrome febril con o sin exantema. También se puede presentar como síntomas respiratorios, otitis media aguda o diarrea. La encefalitis es una manifestación infrecuente de la enfermedad y puede ocurrir como complicación del exantema súbito en niños inmunodeprimidos y, más raramente, en inmunocompetentes.

Se presenta el caso de una niña de dos años con exantema súbito y encefalopatía aguda debida a HV6, con detección de ácido desoxirribonucleico (ADN) de HV6 mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en la sangre.

CASO CLÍNICO

Niña de 2 años, sin antecedentes personales de interés, con embarazo, parto y cribado metabólico neonatal sin alteraciones. Calendario vacunal al día y desarrollo psicomotor normal. Presentó un cuadro febril con vómitos, y se diagnosticó otitis media aguda e inició tratamiento ambulatorio con amoxicilina (80 mg/kg/día). Ante la persistencia de la fiebre y el decaimiento, se realizó una radiografía de tórax, que fue normal, y analítica sanguínea, con reactantes de fase aguda ligeramente aumentados, por lo que ingresó con tratamiento intravenoso con cefotaxima (200 mg/kg/día). A las 48 horas de su ingreso, presentó súbitamente exantema eritematoso macular generalizado, que desaparecía con la vitropresión, sin afectación de las palmas ni las plantas. Al mismo tiempo, comenzó con manifestaciones clínicas neurológicas consistentes en decaimiento, somnolencia e hipoactividad, con escasa respuesta a estímulos, mutismo, aumento de la base de sustentación en la marcha, torpeza motora, edema palpebral importante y

meningismo, por lo que fue trasladada a nuestro centro. Se repitió la analítica, que evidenció un aumento de los parámetros de infección con proteína C reactiva (7,4 mg/dl) y procalcitonina (3,43 ng/ml). Ante la sintomatología neurológica, se realizó una punción lumbar y se observó LCR claro con presión de salida aumentada, cuyo análisis evidenció 800 hematíes/mm³, 0 células nucleadas/mm³, 0,56 g/L de glucosa y 0,21 g/L de proteínas. Ante dichos hallazgos y la persistencia de clínica neurológica, se inició un tratamiento con aciclovir intravenoso (60 mg/kg/día) por la sospecha de encefalopatía aguda, a la espera de los resultados de los estudios microbiológicos del LCR, y se mantuvo el tratamiento con cefotaxima (200 mg/kg/día).

Se realizó un electroencefalograma, que mostró ritmo enlentecido, y una tomografía computarizada craneal, con signos de otomastoiditis derecha, que precisó miringotomía y drenaje transtimpánico, y se añadieron al tratamiento cloxacilina intravenosa y ciprofloxacino ótico. Tras el drenaje del contenido del oído medio derecho, se constató una mejoría clínica parcial, y persistió el decaimiento, la disartria y el aumento de la base de sustentación.

Se obtuvo una PCR para ADN de HV6 positiva en el LCR y en el plasma, y una PCR para ADN de herpes simplex negativa. Por este motivo, se suspendió el aciclovir y se inició ganciclovir intravenoso (10 mg/kg/día). El estudio serológico inicial mostró inmunoglobulina M (IgM) para HV6 positiva, con inmunoglobulina G (IgG) negativa.

En el exudado ótico, se aisló *Streptococcus pneumoniae*, por lo que se suspendió la cloxacilina y se mantuvo el tratamiento con cefotaxima.

Luego, permaneció afebril y hemodinámicamente estable. Presentó una mejoría clínica progresiva, con resolución del edema palpebral, el exantema y las alteraciones neurológicas. Se realizó un electroencefalograma de control, con normalización del registro, y una resonancia magnética cerebral, que demostró la persistencia de la ocupación de celdillas mastoideas derechas, sin otras alteraciones. Debido a la evolución favorable, recibió el alta hospitalaria tras 7 días de tratamiento con ganciclovir intravenoso, con indicación de continuar el tratamiento oral con amoxicilina-clavulánico (80 mg/kg/día) y valganciclovir (15 mg/kg/dosis) durante 7 días.

En el control, dos semanas después del alta, se observó la negativización de la PCR de ADN de HV6 en el plasma y la positividad

en la serología de IgG para HV6 y persistió la IgM positiva. Posteriormente, la paciente permaneció asintomática y sin reaparición de clínica neurológica.

DISCUSIÓN

El HV6 es un virus linfotrofo y citopático de la familia *Herpesviridae*. Existen 2 subtipos de HV6, A y B. El HV6-B es el más frecuente y es el causante del exantema súbito, mientras que el HV6-A es más neurotrofo y causa infecciones más graves, con clínica neurológica asociada, en pacientes inmunocomprometidos y en niños.¹ La principal célula diana de HV6 es el linfocito T CD4, pero también infecta otras células, como los linfocitos T CD8, las células asesinas naturales, los macrófagos, los megacariocitos y las células gliales y epiteliales. La infección por HV6 es muy común en la edad pediátrica; en adultos, se puede encontrar una seroprevalencia de hasta el 90%.²

La infección por HV6 es habitual en los dos primeros años de vida; la manifestación más frecuente es el exantema súbito, aunque también puede ocurrir de forma asintomática. El exantema súbito se presenta, característicamente, como síndrome febril de unos 3 días de duración, con presentación brusca del exantema generalizado al desaparecer la fiebre. Se relaciona con otras manifestaciones, como síntomas respiratorios y gastrointestinales.

Puede haber síntomas neurológicos asociados a esta infección. Los más frecuentes son las convulsiones febriles, que pueden observarse hasta en un 10-20% de los casos, y los porcentajes son variables en función de los estudios consultados.^{3,4}

La encefalitis aguda por HV6 debe sospecharse en niños con deterioro del nivel de conciencia, cambios en el carácter o foco neurológico de más de 24 horas de evolución, con exclusión de otras causas. Suele acompañarse de fiebre, cefalea y náuseas, y puede presentarse sin el exantema.

Se han publicado casos de encefalitis, romboencefalitis, síndrome opsoclonus-mioclonus, esclerosis múltiple, estatus epiléptico o corea, como complicaciones infrecuentes de la infección por HV6,³⁻⁷ además de una discutida relación con el desarrollo de epilepsia.^{6,7}

El HV6 (como otros virus herpes) tiene la capacidad de permanecer latente en el organismo, generalmente, en las células epiteliales del árbol bronquial y en las glándulas salivares.² Por este motivo, la encefalitis aguda por HV6 puede deberse tanto a una infección

primaria como a una reactivación en pacientes inmunodeprimidos y se describe, con frecuencia, en pacientes trasplantados de órganos o células hematopoyéticas.^{8,9}

En el estudio realizado por Yoshikawa et al., en el año 2009, se estudiaron 86 casos que presentaron exantema súbito y clínica compatible con encefalitis en un período de un año; de todos ellos, se detectó ADN de HV6 en el LCR en 21 pacientes.¹⁰ En el estudio multicéntrico llevado a cabo por Flores-González et al., en el que participaron 14 unidades de cuidados intensivos pediátricos de España, se incluyeron 80 pacientes con diagnóstico de encefalitis vírica por un período de 3 años, de los cuales, únicamente en un paciente, se demostró HV6 como causante del cuadro, lo cual indicó una baja incidencia.¹¹

El diagnóstico de infección por HV6 es difícil debido a la alta prevalencia de seropositivos en mayores de 3 años, la reacción cruzada de las serologías con otros virus, como el citomegalovirus o el herpesvirus 7, la posibilidad de persistencia de ADN después de la infección primaria y de integración del ADN en los cromosomas (aproximadamente, en el 1% de la población). Para el diagnóstico, es necesaria la detección de ADN en muestras biológicas o la positividad de las serologías específicas. Debido a que el ADN viral tiene la capacidad de integrarse en las células mononucleares de sangre periférica, el uso de la PCR para diferenciar el estado de latencia o infección activa del virus es limitado.¹² Además, otra dificultad del diagnóstico etiológico de las encefalitis causadas por HV6 radica en el retraso de las manifestaciones neurológicas, que suelen presentarse después de la resolución del exantema típico de la enfermedad, con la consiguiente disminución del ADN viral en las muestras.¹³ Es, por ello, importante la realización del estudio serológico; una IgM positiva con una IgG inicialmente negativa que se positiviza con la evolución orienta hacia una infección primaria como causa de la sintomatología.

El tratamiento ante una encefalitis por HV6 administrado tempranamente ha demostrado buenos resultados, tanto en la disminución de la carga viral como en el desarrollo de secuelas. El ganciclovir y el foscarnet son los fármacos recomendados. El cidofovir se considera un fármaco de segunda línea ante esta patología.¹⁴ La dosis de ganciclovir recomendada es de 5 mg/kg cada 12 horas durante el período de inducción, seguido de 5 mg/kg cada 24 horas; el ganciclovir endovenoso puede sustituirse por valganciclovir

para continuar el tratamiento por vía oral.¹⁴ La dosis de foscarnet es de 60 mg/kg cada 8 horas o de 90 mg/kg cada 12 horas y debe administrarse, preferiblemente, por vía endovenosa por la baja biodisponibilidad del fármaco administrado por vía oral.¹⁵ Aunque no existen recomendaciones estandarizadas en cuanto a la duración del tratamiento en pacientes inmunocompetentes, en la mayoría de los pacientes con encefalitis por HV6, se recomienda mantener el tratamiento antiviral entre 14 y 21 días. ■

REFERENCIAS

1. Boutolleau D, Duros C, Bonnafous P, et al. Identification of human herpesvirus 6 variants A and B by primer-specific real-time PCR may help to revisit their respective role in pathology. *J Clin Virol* 2006;35(3):257-63.
2. Zamora M. DNA viruses (CMV, EBV, and the Herpesviruses). *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32(4):454-70.
3. Mamishi S, Kamrani L, Mohammadpour M, et al. Prevalence of HHV-6 in cerebrospinal fluid of children younger than 2 years of age with febrile convulsion. *Iran J Microbiol* 2014;6(2):87-90.
4. Crawford JR, Kadom N, Santi MR, et al. Human herpesvirus 6 rhombencephalitis in immunocompetent children. *J Child Neurol* 2007;22(11):1260-8.
5. Pulickal AS, Ramachandran S, Rize P, et al. Chorea and developmental regression associated with human herpes virus-6 encephalitis. *Pediatr Neurol* 2013;48(3):249-51.
6. Theodore WH, Epstein L, Gaillard WD, et al. Human herpes virus 6B: a possible role in epilepsy. *Epilepsia* 2008;49(11):1828-37.
7. Niehusmann P, Mittelstaedt T, Bien CG, et al. Presence of human herpes virus 6 DNA exclusively in temporal lobe epilepsy brain tissue of patients with history of encephalitis. *Epilepsia* 2010;51(12):2478-83.
8. Bhanushali MJ, Kranick SM, Freeman AF, et al. Human herpes 6 virus encephalitis complicating allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Neurology* 2014;80(16):1494-500.
9. Ongrádi J, Ablashi DV, Yoshikawa T, et al. Roseolovirus-associated encephalitis in immunocompetent and immunocompromised individuals. *J Neurovirol* 2017; 2(1)3:1-19.
10. Yoshikawa T, Ohashi M, Miyake F, et al. Exanthem subitum-associated encephalitis: nationwide survey in Japan. *Pediatr Neurol* 2009;41(5):353-8.
11. Flores-González JC, Jordán-García I, Turón-Viñas E, et al. Etiología, presentación clínica y evolución neurológica de las encefalitis víricas graves en la edad pediátrica (estudio ECOVE). *Rev Neurol* 2015;61(1):7-13.
12. Tremblay C, Brady MT. Human herpesvirus 6 infection in children: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *UptoDate*. [Acceso: 27 de septiembre de 2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/human-herpesvirus-6-infection-in-children-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment>.
13. Virtanen JO, Herrgard E, Valmari P, et al. Confirmed primary HHV-6 infection in children with suspected encephalitis. *Neuropediatrics* 2007;38(6):292-7.
14. Zachary K. Ganciclovir and valganciclovir: an overview. *UptoDate*. [Acceso: 27 de septiembre de 2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/ganciclovir-and-valganciclovir-an-overview>.
15. Rodríguez M, Zachary KC. Foscarnet: an overview. *UptoDate*. [Acceso: 27 de septiembre de 2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/foscarnet-an-overview>.