

Nota clínica

Descripción de un caso de encefalitis neonatal por VHH-6

C. ALONSO DÍEZ, C. ROMERO GARCÍA, L. SAN FELICIANO MARTÍN, M. MATEOS POLO, E. CONSUEGRA LLAPUR

Unidad de Neonatología, Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

RESUMEN

El virus herpes humano 6 es un virus ubicuo al cual la mayor parte de la población es inmune a partir de los tres años de edad. Las infecciones en neonatos son poco frecuentes, ya que la mujer embarazada inmune transmite anticuerpos al feto. Las manifestaciones de la infección son variadas, desde *roseola* hasta hepatitis, meningitis o encefalitis. Comunicamos un caso documentado de encefalitis neonatal por virus herpes humano 6 en una recién nacida sana de 12 días de vida. Presentaba un cuadro de rechazo de tomas, decaimiento y fiebre, en un ambiente epidémico de madre con gingivostomatitis febril iniciada tras el parto. Tras una analítica con reactantes de fase aguda elevados, se realizó punción lumbar con reacción en cadena de la polimerasa en FilmArray® de líquido cefalorraquídeo, positiva para virus herpes humano 6. Se instauró monitorización con electroencefalograma continuo integrado por amplitud, con patrón normal durante el registro. Durante el ingreso, la paciente desarrolló una disminución fluctuante del nivel de conciencia, con succión débil e hiporreactividad. Ante la sospecha de encefalitis se instauró tratamiento intravenoso con ganciclovir a las dosis recomendadas en lactantes, continuándose con valganciclovir oral hasta completar 21 días. Permaneció afebril desde las 48 horas de ingreso y la clínica neurológica desapareció el quinto día de ingreso. El alta se produjo el duodécimo día de ingreso. La resonancia magnética craneal fue normal y la evolución tras el alta fue

buena. El virus herpes humano 6, aunque infrecuente, debe valorarse en el diagnóstico diferencial de encefalitis neonatal.

Palabras clave: Encefalitis; Neonato; Recién nacido; Virus herpes humano 6.

ABSTRACT

Human herpesvirus 6 is an ubiquitous virus most people is immune to since the age of three. HHV6 infections in neonates are rare because pregnant women transmit protective antibodies to the fetus. There are different kinds of manifestations of infection, from *roseola* to hepatitis, meningitis or encephalitis. We are reporting a documented case of neonatal human herpesvirus 6 encephalitis in a healthy twelve-day-old newborn. Her symptoms were feeding aversion, weakening and fever; meanwhile her mother presented a febrile gingivostomatitis that started after delivery. A lumbar puncture and a polymerase chain reaction FilmArray® of cerebrospinal fluid were performed, and human herpesvirus 6 turned out to be positive. The patient was monitored with continuous electroencephalogram integrated by amplitude, with a normal pattern throughout the recording. After admission, the patient developed a fluctuating decrease in the level of consciousness, with weak suction and hyporesponsiveness. As encephalitis was suspected, intravenous Ganciclovir was administered according to the recommended doses in infants, and the treatment was continued with

Correspondencia: Cecilia Alonso Díez. Hospital Universitario de Salamanca. Servicio de Pediatría. Paseo de San Vicente, 182. 37007 Salamanca.

Correo electrónico: calonsodi@saludcastillayleon.es

© 2021 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

oral Valganciclovir until completing 21 days. The patient remained afebrile since 48 hours after admission and the neurological clinic disappeared on the fifth day. The patient was discharged twelve days after admission. The cranial magnetic resonance imaging turned out normal and the evolution after discharge was positive. Human herpesvirus 6, although infrequent, should be considered in the differential diagnosis of neonatal encephalitis.

Key words: Encephalitis; Human herpesvirus 6; Newborn; Neonate.

INTRODUCCIÓN

El VHH-6 (virus herpes humano) es un virus ADN de la familia Herpesviridae del cual existen dos subtipos: el VHH-6A o virus linfotrópico B humano, implicado en procesos linfoproliferativos, y VHH-6B, que se relaciona con la roseola infantum o sexta enfermedad exantemática.

La clínica clásica de la roseola infantum aparece en lactantes⁽¹⁾ y consiste en fiebre alta de unos 3 a 5 días de duración, tras lo cual se manifiesta un exantema típicamente papuloso y centrífugo autolimitado en 1 a 3 días. Una de las complicaciones más conocidas de esta infección son las convulsiones febriles^(2,3). Otras complicaciones descritas y menos frecuentes son: encefalitis, hepatitis, miocarditis⁽⁴⁾ y la reactivación del virus en pacientes inmunodeprimidos, típicamente tras un trasplante de órgano sólido o progenitores hematopoyéticos⁽⁵⁾.

Es una infección altamente prevalente. Los anticuerpos IgG anti-VHH-6 están presentes en el 80-90% de la población general⁽⁶⁾. Esto produce, durante el embarazo, la transferencia de IgG anti-VHH-6 al feto. Los anticuerpos en el lactante declinan seis meses después del nacimiento y los individuos seronegativos entonces serán susceptibles a contraer la infección⁽⁷⁾. Esta infección es muy rara en los primeros meses de vida y no hay apenas casos en el periodo neonatal debido a la protección materna. Desde los 6 meses de edad y hasta la edad de dos años se encuentra una tasa de seropositividad frente a VHH-6 de un 75% de los niños al año de vida⁽⁸⁾ y un 90% a los 3 años⁽⁹⁾.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una recién nacida a término de 12 días de vida. Gestación controlada de curso normal, parto eutócico, sin factores de riesgo infecciosos e ictericia neonatal transitoria. Ingresa en la Unidad de Neonatología

TABLA I. AGENTES INFECCIOSOS PARA LOS QUE SE REALIZA ESTUDIO FILMARRAY® EN LCR EN NUESTRO CENTRO

Virus Varicela-Zoster
<i>Escherichia coli</i> K1
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Citomegalovirus
Enterovirus
Virus herpes simple 1
Virus herpes simple 2
Virus herpes simple 6
<i>Parachovirus</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>

desde el Servicio de Urgencias con diagnóstico de fiebre sin foco. Acudía por rechazo de tomas y decaimiento, constatando en el Servicio de Urgencias primer pico febril de hasta 39°C. Como ambiente epidemiológico de interés, la madre presentaba un cuadro de gingivostomatitis febril desde el puerperio inmediato de etiología no filiada. En la exploración física se constató un TEP (triángulo de evaluación pediátrica) de shock descompensado, con aspecto distrófico, cutis reticular, tinte ictérico hasta tórax, irritable a la manipulación e hipotonía axial, con resto de exploración normal. Las pruebas complementarias al ingreso presentaban una analítica sanguínea con bioquímica y hemograma normales y elevación de proteína C reactiva (PCR 1,99 mg/dl) y procalcitonina (PCT 0,69 ng/ml), así como una analítica de orina extraída mediante sondaje con leucocituria (53/ μ l) y bacteriuria (moderada). Se inició tratamiento con antibioterapia IV (intravenosa) empírica de sepsis neonatal con ampicilina y gentamicina, pendiente de resultados de hemocultivo y urocultivo.

Una vez ingresada, se realizó punción lumbar que resultó traumática, extrayendo líquido hemático que tras centrifugado presentaba color amarillento, con leucocitorraquia de 62/mm³ (polimorfonucleares 63%, mononucleares 37%), hematíes 71.300/mm³, glucorraquia de 65,8 mg/dl y proteinorraquia de 83,5 mg/dl, y FilmArray® de LCR (líquido cefalorraquídeo) (Tabla I) con positividad para reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de VHH-6, por lo que se instauró monitorización continua con aEEG (electroencefalo-

grama continuo integrado por amplitud). A las 28 horas de ingreso comenzó con un cuadro de disminución de nivel de conciencia, con succión débil, tendencia al sueño y dificultad para despertar ante estímulos, así como leve aumento de los reflejos osteotendinosos. Ante la sospecha de encefalitis neonatal por VHH-6 se instauró tratamiento intravenoso con ganciclovir 6 mg/kg/12 h y aislamiento respiratorio y de contacto y se retiró la antibioterapia empírica. Persistieron picos febriles de hasta 39,4°C hasta las 48 horas de ingreso, momento a partir del cual permaneció afebril. El resultado del urinocultivo resultó positivo para *E. coli* (60.000 UFC), instaurándose tratamiento antibiótico a partir del segundo día de ingreso con gentamicina IV. Presentó varias deposiciones líquidas, recogiendo coprocultivo, con resultado negativo.

El registro aEEG continuo permaneció con patrón y voltaje normales hasta su retirada el cuarto día de monitorización. La evolución fue favorable y la exploración neurológica se normalizó por completo el quinto día de ingreso. A lo largo del ingreso presentó hipertransaminasemia transitoria (valores máximos de AST 159 U/L y ALT 79 U/L). Se mantuvo el tratamiento con ganciclovir IV durante 8 días, tras lo cual se retiró aislamiento respiratorio y de contacto y se desescaló a valganciclovir oral 16 mg/kg/12 h (dosis equivalente a la de ganciclovir), hasta completar 21 días de tratamiento. El alta domiciliaria se produjo el duodécimo día de ingreso. Se realizó RM (resonancia magnética) craneal, compatible con la normalidad. El hemocultivo resultó negativo.

Acudió a revisión en consulta de Infectología Pediátrica a las tres semanas del alta hospitalaria, con buena evolución y ausencia de sintomatología, por lo que se decidió alta. Hasta el momento actual el neurodesarrollo ha sido normal, habiéndose logrado los hitos del desarrollo correspondientes a su edad.

DISCUSIÓN

Comunicamos este caso de sospecha de encefalitis por VHH-6, una complicación que no ha sido reportada previamente en el periodo neonatal. Para que se produzca deben concurrir, por un lado, la falta de inmunidad materna frente al virus y, por otro, la primoinfección de la madre en el periodo peri-neonatal. Resulta difícil distinguir entre la infección congénita y neonatal (intraparto o postnatal) porque se desconoce el periodo de incubación⁽¹⁰⁾. No se ha demostrado la transmisión por lactancia materna⁽¹¹⁾.

La transmisión congénita del VHH-6 se describió por primera vez en 2004⁽¹⁰⁾. Aparece en torno al 1% de los nacimientos, produciéndose en el 86% de los casos por integración

cromosómica y en el 14% por vía transplacentaria^(12,13). Este tipo de infección es generalmente asintomática en el recién nacido, aunque se pueden producir reactivaciones tras el nacimiento⁽¹⁰⁾. En el periodo neonatal⁽¹⁴⁾ se han publicado 2 casos de exantema súbito causado por VHH-6 en un niño de 14 días y un niño de 27 días que presentaron fiebre alta seguida de una erupción cutánea clásica. Sin embargo, no hemos encontrado publicados casos de infección del sistema nervioso central por VHH-6 en el periodo neonatal, salvo un caso de meningitis por VHH-6 en una niña prematura de 33 semanas de edad gestacional con hidrocefalia congénita, publicado este mismo año⁽⁷⁾.

En nuestro paciente, la gingivoestomatitis puerperal que presentó la madre podría corresponderse con la primoinfección por VHH-6 y ser la causa de transmisión postnatal al paciente, aunque tampoco hemos encontrado descrita dicha manifestación, quizás por lo infrecuente de esta primoinfección en el adulto. Las serologías para VHH-6 de la madre no se encontraron disponibles en el momento agudo de la clínica, por lo que no podemos asegurar que su etiología fuera el VHH-6.

La positividad en PCR de LCR para VHH-6 es frecuente en la edad pediátrica. Dada la latencia de este tipo de virus y su capacidad para integrar la totalidad de su genoma en la zona cromosómica próxima al telómero⁽⁶⁾⁽¹²⁾, su positividad, tanto en sangre como en LCR u otros fluidos orgánicos, no siempre se correlaciona con infección activa. Por tanto, el resultado debe interpretarse dentro del contexto clínico del paciente^(5,15,16), que consideramos compatible en nuestro paciente dada la clínica sugerente de encefalitis, que en edad neonatal puede ser muy inespecífica⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, y la buena respuesta al tratamiento dirigido al VHH-6.

Ante la sospecha de encefalitis herpética, debe solicitarse la realización de RM craneal, que puede mostrar hiperintensidad en lóbulos temporales mediales, especialmente en hipocampo y amígdala, en secuencia T2 FLAIR⁽¹²⁾. No obstante, la normalidad de la prueba de imagen no descarta la patología, como sucede en el caso presentado.

Deben tratarse todas las manifestaciones graves por infección del VHH-6^(16,20). El tratamiento ante una encefalitis por VHH-6 administrado tempranamente ha demostrado buenos resultados, tanto en la disminución de la carga viral como en el desarrollo de secuelas⁽²¹⁾. En nuestro caso, se realizó una revisión bibliográfica sobre el tratamiento de la encefalitis neonatal por VHH-6, y al no encontrar casos ni recomendaciones específicas para el periodo neonatal, tras una búsqueda bibliográfica, se decidió instaurar tratamiento intravenoso con ganciclovir, como encontramos publicado en recomendaciones para lactantes de mayor edad^(22,23). En

nuestro paciente observamos buena respuesta al tratamiento y desaparición de la fiebre y los síntomas. No se presentaron complicaciones reseñables ni en el momento del tratamiento ni en la consulta de seguimiento posterior, aunque se ha descrito que la transmisión vertical del VHH-6 podría producir alteraciones en el neurodesarrollo y se ha relacionado con el desarrollo de epilepsia⁽¹²⁾.

Con el avance de las técnicas de análisis microbiológico lograremos diagnosticar más casos de infecciones neonatales por este tipo de virus, por lo que se deberían establecer recomendaciones de tratamiento específicas para este grupo de edad.

BIBLIOGRAFÍA

- O'Grady JS. Fifth and sixth diseases: more than a fever and a rash. *J Fam Pract.* 2014; 63: E1-5.
- Hattori F, Kawamura Y, Kozawa K, Miura H, Miyake M, Yoshikawa A, Ihira M, Yoshikawa T. Clinical characteristics of Primary HHV-6B infection in children visiting the Emergency Room. *Pediatr Infect Dis J.* 2019; 38: e248-53.
- Messacar K, Breazeale G, Wei Q, Robinson CC, Dominguez SR. Epidemiology and clinical characteristics of infants with human parechovirus or human herpes virus-6 detected in cerebrospinal fluid tested for enterovirus or herpes simplex virus. *J Med Virol.* 2015; 87: 829-35.
- Das BB. A Neonate with acute heart failure: Chromosomally integrated human Herpesvirus 6-associated dilated cardiomyopathy. *J Pediatr.* 2015 ; 167: 188-92.
- Green DA, Pereira M, Miko B, Radmard S, Whittier S, Thakur K. Clinical significance of human Herpesvirus 6 positivity on the filmarray meningitis/encephalitis panel. *Clin Infect Dis.* 2018; 67:1125-8.
- Tremblay C. Virology, pathogenesis, and epidemiology of human herpesvirus 6 infection. En: UpToDate, Post TW (Ed), Waltham. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/virology-pathogenesis-and-epidemiology-of-human-herpesvirus-6-infection> (Acceso el 05/05/2020).
- Kim F, Reichman V, Hooven TA. Human Herpesvirus-6 meningitis in a premature infant with fevers: A case and literature review. *Clin Med Insights Case Rep.* 2020; 13: 1179547620912952.
- Gantt S, Orem J, Krantz EM, Morrow RA, Selke S, Huang ML, et al. Prospective characterization of the risk factors for transmission and symptoms of primary human Herpesvirus infections among ugandan infants. *J Infect Dis.* 2016; 214: 36-44.
- Hall CB, Long CE, Schnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM, Costanzo MA, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med.* 1994; 331: 432-8.
- Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC, Boetrich C, McDermott MP, Lofthus GK, et al. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). *J Pediatr.* 2004; 145: 472-7.
- Dunne WM Jr, Jevon M. Examination of human breast milk for evidence of human herpesvirus 6 by polymerase chain reaction. *J Infect Dis.* 1993; 168: 250.
- Caserta MT, Hall CB, Canfield RL, Davidson P, Lofthus G, Schnabel K, et al. Early developmental outcomes of children with congenital HHV-6 infection. *Pediatrics.* 2014; 134: 1111-8.
- Hall CB, Caserta MT, Schnabel K, Shelley LM, Marino AS, Carnahan JA, et al. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. *Pediatrics.* 2008; 122: 513-20.
- Sugimoto T, Tanaka-Taya K, Ono J, Miyoshi H, Okada S, Yamanishi K. Human herpesvirus-6 infection in neonates: not protected by only humoral immunity. *Pediatr Int.* 2002; 44: 281-5.
- Parisi SG, Basso M, Del Vecchio C, Andreis S, Franchin E, Bello FD, et al. Virological testing of cerebrospinal fluid in children aged less than 14 years with a suspected central nervous system infection: A retrospective study on 304 consecutive children from January 2012 to May 2015. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016; 20: 588-96.
- Tremblay C, Brady MT. Human herpesvirus 6 infection in children: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. En: UpToDate, Post TW (Ed), Waltham. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/human-herpesvirus-6-infection-in-children-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment> (Acceso el 05/05/2020).
- Hardarson HS. Acute viral encephalitis in children: Clinical manifestations and diagnosis. En: UpToDate, Post TW (Ed), Waltham. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/acute-viral-encephalitis-in-children-clinical-manifestations-and-diagnosis> (Acceso el 05/05/2020).
- Weisman LE. Nosocomial viral infections in the neonatal intensive care unit. En: UpToDate, Post TW (Ed), Waltham. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/nosocomial-viral-infections-in-the-neonatal-intensive-care-unit> (Acceso el 05/05/2020).
- Román Hernández C, Calvo Rey C. Encefalitis. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría.* 6ª ed. Panamericana; 2018. p. 1443-6.
- Di Pentima C. Viral meningitis: Epidemiology, pathogenesis, and etiology in children. En: UpToDate, Post TW (Ed), Waltham. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/viral-meningitis-epidemiology-pathogenesis-and-etiology-in-children> (Acceso el 05/05/2020).
- Baquedano I, Bernardo R, Laliena S, et al. Encephalopathy due to human herpesvirus 6 infection as exanthema subitum complication. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116: e312-4.
- González Saldaña N, Xochihua DL, Gómez Toscano V, Soto Catalán. Encefalitis viral por herpes virus humano tipo 6: Reporte de caso. *Rev Enferm Infecc Pediatr.* 2014; 107: 420-4.
- Huang L, Lee C, Lee P. Meningitis caused by human herpesvirus-6. *Arch Dis Child.* 1991; 66: 1443-4.