

Presentación de casos

Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay"

Encefalitis por herpes virus tipo 6

Dr. Ramón Coronado Mestre,¹ Dra. Luisa Gutiérrez Gutiérrez,² Dra. Damaris Durán Acosta,³ Dr. Oscar Illodo Hernández⁴ y Dr. Carlos Cruz Torán⁵

RESUMEN

Se presenta un caso de encefalitis por herpes virus humano tipo 6 que se atendió en el Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay", con un cuadro febril agudo de 3 días de evolución asociado con lesiones vesiculosas, alteraciones de la consciencia y signos de focalización neurológica. Se realizó una punción lumbar; el estudio citoquímico mostró meningoencefalitis bacteriana, por lo que se indicó tratamiento específico. La evolución en terapia intensiva fue tórpida, con ventilación mecánica, *status* convulsivo, hipotensión y sepsis pulmonar multigermen. Se realizaron nuevos estudios en el líquido cefalorraquídeo y una resonancia magnética nuclear de cráneo que confirman una infección por herpes virus humano tipo 6. Se indicó el tratamiento con ganciclovir durante 20 días. La evolución fue satisfactoria. Se revisó bibliografía sobre la entidad y se discutieron las particularidades del caso.

Palabras clave: Encefalitis, herpes virus tipo 6, reacción en cadena de la polimerasa, ganciclovir, evolución.

El herpes virus humano tipo 6 (HVH-6), aislado por primera vez en 1986 de linfocitos de células periféricas en un paciente afectado por un síndrome linfoproliferativo, es un virus de la familia Herpes viridae, linfotropo y citopático al cual se le imputa el agente causal del exantema súbito, manifestación clínica de la infección primaria¹

Se conocen, actualmente, 2 variantes; la variante A es más citolítica y de mayor virulencia.² Hoy día se sabe que infecta principalmente a los linfocitos TCD4, cosmopolita,^{3,4} la infección se adquiere normalmente en la infancia, antes de los 3 años.⁵ Los anticuerpos IgG antiHVH-6 están presentes en el 80-90 % de los adultos y pueden desaparecer con la edad; los anticuerpos IgM antiHVH-6 se consideran marcadores de infección recientes o reactivación⁶. Es probable que la saliva desempeñe una función importante en la transmisión. En los niños la infección es normalmente sintomática.⁵

En el adulto es un evento raro pero cuando sucede cursa con enfermedad hepática activa del tipo de la mononucleosis (fiebre, linfadenopatías y hepatitis o encefalitis).⁵ Se le ha relacionado con otras enfermedades: síndrome de fatiga crónica, Guillain Barré, síndrome linfoproliferativo, síndrome de Sjogren, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico y recientemente con esclerosis múltiple.⁷⁻¹¹

Esta infección ocurre en adultos inmunodeprimidos, receptores de transplante o VIH positivo.¹²⁻¹⁴

El diagnóstico indirecto (serología) es el más utilizado, demuestra seroconversión de la IgG o por la existencia de anticuerpos IgM durante la fase aguda. De ellos el enzimoimmunoanálisis (ELISA) es el más sensible y específico, pero todos tienen la limitación en diferenciar entre la infección primaria y la reactivación.^{2,3,15}

El cultivo viral es el patrón de oro para detectar el HVH-6 y con las técnicas actuales de cultivos se pueden obtener resultados entre 1-3 días. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se realiza en muestras celulares y acelulares para detectar el genoma del HVH-6, aunque este último es más útil en huéspedes inmunodeprimidos.^{2,3,8}

Por su similitud con el citomegalovirus el espectro antiviral con actividad contra este virus es similar; ganciclovir y foscarnet tienen buena actividad, es resistente al aciclovir. Sin embargo, la función de la terapia antiviral en esta infección permanece sin determinar.¹⁶

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente KAN de 18 años de edad, de la raza blanca con antecedentes personales de salud, atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay" con un cuadro de alteración de la consciencia, donde alternaban períodos de somnolencia y excitación. Se refiere historia anterior de lesiones vesiculosas frontoorbicular izquierda con signos inflamatorios locales de 21 días de evolución; se aplicaron varios tratamientos con antibióticos. Tres días antes de su ingreso aparece fiebre asociada con cefalea, visión borrosa, fotofobia, y toma marcada del estado general.

Al examen físico neurológico se constata rigidez nucal importante, anisocoria derecha, paresia del tercer par del mismo lado con hemiparesia contralateral, rigidez de descerebración, reflejo cutáneo plantar en extensión positivo y clonus bilateral. El resto del examen físico fue normal. El estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró líquido turbio con 1 438 células a predominio de polimorfos nucleares, sin otras características descritas. La tomografía axial computadorizada (TAC) de cráneo fue normal (fig. 1).

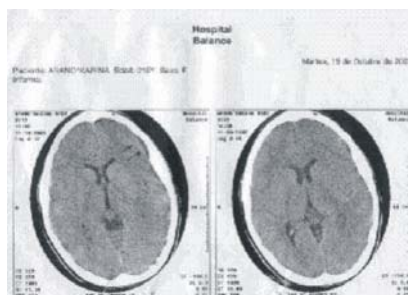


Fig. 1. Imagen tomográfica del cráneo.

Con estos resultados se interpreta el cuadro como una meningoencefalitis bacteriana (MEB) de posible origen estafilocócico por la presencia de lesiones vesiculosas infectadas y se comienza tratamiento con vancomicina, ceftriaxona y dexametasona a las dosis recomendadas. La paciente cae en coma en las primeras 12 h de su ingreso,

con patrón respiratorio atáxico, hipotensión arterial y estado convulsivo, se decide intubar, ventilación mecánica, soporte con aminos y coma barbitúrico.

Se rediscute el caso a las 24 h, en un colectivo multidisciplinario y se decide realizar nueva punción lumbar y una resonancia magnética nuclear (RMN) así como comenzar tratamiento empírico con ganciclovir a 5 mg/kg/d. El estudio citoquímico del LCR resultó: leucocitos 317 x mm³, P-26 %, L-74 %, H-0 %, glicemia-2,8 mmol/L, PT-214 mg%. Se realiza la PCR y esta evidenció un herpes virus tipo 6. El VIH fue negativo y el Doppler oftálmico reveló un flujo invertido bilateral. La RMN mostró lesiones hiperintensas en T2 y EFLAIR localizadas en lóbulos frontales y temporales izquierdos, así como occipital derecha e hipocampo bilateral. En T1 no hubo hipodensidades, lo que indicó ausencia de necrosis (fig. 2).

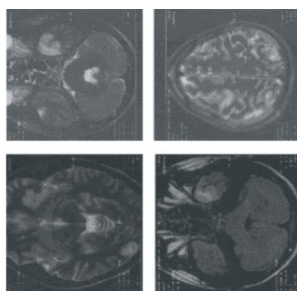


Fig. 2. Lesiones hipodensas cerebrales apreciadas por RMN.

Con estos resultados y el cuadro clínico actual se confirma el diagnóstico de una encefalitis por HVH-6 y se justifica el tratamiento antiviral empírico. A los 8 días de su ingreso comenzó mejoría neurológica; consciente, cumple órdenes sencillas, desaparecen las crisis clónicas, persisten la hemiparesia izquierda y la parálisis del III par derecho. Cumple 21 días del tratamiento con ganciclovir y se traslada al Servicio de Neurología para su rehabilitación.

COMENTARIOS

La infección por HVH-6 es la mayor causa de visita al Departamento de Emergencia atribuible a convulsiones y otros síntomas neurológicos en la población pediátrica¹⁷ y se considera una emergencia neurológica por la necesidad de un diagnóstico precoz, para indicar el tratamiento oportuno.¹⁸ La infección primaria en el adulto es muy rara como consecuencia del elevado porcentaje de infección en la infancia y se presenta en pacientes con inmunodepresión primaria o secundaria,^{5,19} elementos no demostrados en esta paciente. El VIH fue negativo. Desde el punto de vista clínico faltaba el cuadro típico mononucleósico aunque había una ligera elevación de las enzimas hepáticas, por lo que se presenta como un cuadro atípico de lesiones vesiculosas de varios días de evolución y fiebre, pero clásico en sus manifestaciones neurológicas que cursaron con toma de consciencia, convulsiones, rigidez nuchal y signos focales. Las complicaciones y secuelas ocurren en alrededor del 50 % de los pacientes y las más frecuentes son el déficit motor, las convulsiones y los cambios mentales con deficiencias cognitivas y de memoria.¹⁸

En esta paciente inicialmente se consideró su origen bacteriano por la presencia de un cuadro febril agudo con signos meníngeos y LCR turbio con predominio de

polimorfonucleares; la asociación a un cuadro vesiculoso facial de varios días de evolución orientaba a su origen estafilocócico, de ahí el tratamiento antibiótico inicial.

Los resultados del LCR inicial no correspondían a lo característico descrito en esta entidad, de infiltrado mononuclear con mínima elevación de las proteínas, glucosa normal y muy característica la presencia de hematíes.¹⁸ En la fase temprana de la enfermedad puede encontrarse un número considerable de células polinucleares por este motivo; se recomienda repetir el estudio del LCR a las 24 h²⁰ como se realizó en este caso, ya el segundo estudio citoquímico demuestra la pleocitosis a predominio linfocítico.

En relación con el diagnóstico definitivo, se confirmó la importancia de la PCR, ya que el aislamiento viral tiene un bajo rendimiento en la encefalitis herpéticas.²¹ Este estudio no solo permite el diagnóstico precoz que no es posible con otras técnicas actuales, sino la secuencia completa del genoma, el conocimiento de datos moleculares implicados en la neurovirulencia, la respuesta del hospedero frente al virus herpes simple, la correlación genotípica y fenotípica de la resistencia a los antivirales, con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 94-100 %, hoy es imprescindible para excluir otras infecciones agudas del SNC.¹⁸⁻²¹

La RMN ha demostrado ser el mejor examen en las etapas iniciales al localizar lesiones en los lóbulos temporales y oculotemporales,^{18,20} hay una estrecha relación entre el diagnóstico precoz, el inicio del tratamiento y el número de complicaciones y secuelas.^{18,19,20,21} En esta paciente con una evolución atípica para una meningoencefalitis bacteriana desde el punto de vista clínico, poca respuesta al tratamiento antibiótico inicial, los hallazgos de la RMN orientó al colectivo multidisciplinario al uso de antivirales de forma empírica, lo que permitió ganar en tiempo, pues limitó las secuelas neurológicas e incidió en la rápida recuperación neurológica. El tratamiento empírico es planteado por otros autores sobre todo cuando hay evidencia clínica de focalización en el examen físico y los resultados de los estudios de neuroimagen.²¹

En relación con el medicamento antiviral utilizado a pesar de que la mayoría de los autores señalan al aciclovir como el tratamiento de elección en las encefalitis virales, ya que ha demostrado ser eficiente, menos tóxico, reduce especialmente la letalidad y en menor grado la mortalidad sobre todo en la encefalitis por herpes simple, con experiencia más limitada en la causada por HVH-6 y como la función de la terapia antiviral en esta infección permanece sin determinar, se prefirió el uso del ganciclovir porque hay estudios que demuestran mayor efectividad en esta afección.¹⁶⁻¹⁸ La evolución posterior de la paciente evidenció lo acertado de la decisión tomada.

Se considera que las particularidades de este caso es el hecho de ser una encefalitis atípica del adulto, donde inicialmente impresionó ser bacteriana por las manifestaciones clínicas y el resultado del LCR, y cuando la evolución no fue favorable y aparecieron signos focalizadores asociados con convulsiones y toma progresiva de consciencia se decide de forma empírica tratar como una encefalitis viral hasta tanto se recibieran los resultados de otros estudios, esto debería ser tenido en cuenta por los médicos que trabajan en los servicios de urgencia, dada la alta tasa de secuelas neurológicas y mortalidad de las encefalitis viral, asumiendo que del tratamiento precoz depende la evolución final de estos pacientes, así como la importancia de la reevaluación diagnóstica precoz cuando los hallazgos clínicos no están en correlación con los

resultados de los complementarios. Se resalta la importancia del PCR y la RMN. Por último y fundamental en este caso fue el trabajo en equipo donde fueron convocados varios especialistas y se realizaba una discusión diaria del caso para decidir la conducta diagnóstica y terapéutica de forma colegiada.

SUMMARY

Human herpesvirus 6 encephalitis

A case of human herpesvirus 6 encephalitis seen at "Dr Carlos J. Finlay" Military Hospital, characterized by acute febrile condition for 3 days associated to vesicle lesions, altered state of consciousness and signs of neurological focalization. A lumbar puncture and a cytochemical study were performed on the patient; this study showed bacterial meningoencephalitis for which a specific treatment was indicated. The progression of the patient's condition at the intensive care unit was torpid, with mechanical ventilation, convulsive status, hypotension and multigerm pulmonary sepsis. New studies of cerebrospinal fluid and nuclear magnetic resonance of the brain confirmed human herpesvirus 6 infection. The patient was treated with Ganciclovir for 20 days. The recovery was satisfactory. A literature review on this entity was made and the particularities of this case were debated.

Key words: Encephalitis, herpesvirus 6, polymerase chain reaction, Ganciclovir, progression.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dockrell DH, Smith TF, Paya CV. Human Herpesvirus 6. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:163-70.
2. Braun DK, Dominguez G, Pellett PE. Human Herpesvirus 6. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10:521-67.
3. Stewart JA, Patton JL. Human Herpesvirus 6 and other Herpesvirus. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 6th ed. Washington: ASM Press; 1995. p. 911-7.
4. Gimeno G, Navarro D, García de Lomas J. Herpesvirus humano tipo 6: un nuevo virus linfotrópico. *Enf Infecc Microbiol Clin.* 1990;8:457-61.
5. Hall CB, Long CE, Schnabel KC. Human herpesvirus-6 infection in children: a prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med.* 1994;331:432-8.
6. Brown NA, Smaya CV, Liu CR. Fall in Human Herpesvirus 6 seropositivity with age. *Lancet.* 1988;13:396-7.
7. Reeves WC, Stamey FR, Black JB, Mawle AC, Stewart JA, Pellett PE. Human Herpesvirus 6 and 7 in chronic fatigue syndrome: a case-control study. *Clin Infect Dis.* 2000 Jul;31(1):48-52.
8. Secchiero P, Zella D, Crowley RW, Gallo RC, Lusso P. Quantitative PCR for human herpesvirus 6 and 7. *J Clin Microbiol.* 1995 Aug;33(8):2124-30.
9. Alvarez-Lafuente R, Martin-Estefania C, de Las Heras V, Castrillo C, Picazo JJ, Varela de Seijas E. Active human herpesvirus 6 infection in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2002 Jun;59(6):929-33.
10. Caselli E, Boni M, Bracci A, Rotola A, Cemelli C, Castellazzi M, Di Luca D, Cassai E. Detection of antibodies directed against human herpesvirus 6

- U94/REP in sera of patients affected by multiple sclerosis. *J Clin Microbiol.* 2002 Nov;40(11):4131-7.
11. Luppi M, Barozzi P, Garber R. Expression of human herpesvirus 6 antigens in benign and malignant lymphoproliferative diseases. *Am J Pathol.* 1998;153:315-23.
 12. Doniger J, Muralidhar S, Rosenthal LI. Human cytomegalovirus and human herpesvirus 6 genes that transform and transactivate. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12:367-82.
 13. Santoro F, Kennedy PE, Locatelli G. CD46 is a cellular receptor for human herpesvirus 6. *Cell.* 1999;99:817-27.
 14. Caserta MT, Hall CB. A practitioner's guide to human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7. *AIDS Patient Care STDS.* 1998;12:833-42.
 15. Suga S, Yoshikawa T, Asano Y. Clinical and virological analyses of 21 infants with exanthem subitum (roseola infantum) and central nervous system complications. *Ann Neurol.* 1993;33:597-603.
 16. Burns WH, Sandford GR. Susceptibility of human herpesvirus 6 to antiviral drugs. *J Infect Dis.* 1990;162:634-7.
 17. Ahtiluoto S, Mannonen L, Paetau A, Vaheri A, Koskiniemi M, Rautiainen P, et al. In situ Hybridization Detection of Human Herpesvirus 6 in Brain Tissue From Fatal Encephalitis. *J Infect Dis.* 2000;108:223-9.
 18. Antonio Banfi P. Encephalitis: Which are and how to treat? *Rev Chil Infect.* 2003;20(supl 1):S28-33.
 19. Chaudhuri A, Kennedy PGE. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. *Postgrad Med J.* 2002;78:575-83.
 20. Whitley R J, Gnann JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet.* 2002;359(9305):507-13.
 21. Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K. 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):170-1.

Recibido: 12 de abril de 2006. Aprobado: 15 de mayo de 2006.

Dr. *Ramón Coronado Mestre*. Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay". Avenida 114 y 31, Marianao, Ciudad de La Habana, Cuba.

¹Master en Toxicología Clínica. Profesor Asistente.

² Doctora en Ciencias de Médicas. Profesora Asistente.

³Especialista en Medicina General Integral Militar. Instructora.

⁴Especialista en Medicina General Integral.

⁵Diplomado en Medicina Intensiva.