

Reporte de Caso

ENCEFALITIS RECURRENTE POR VIRUS HERPES HUMANO TIPO 6 EN UNA PACIENTE ADULTA E INMUNOCOMPETENTE CONFIRMADA POR BIOPSIA CEREBRAL

*Dr. Patricio Brand, Dra. Lucía Schottlaender,
Dra. María Inés Gaitán, Dra. Eugenia Arias, Dra. Marcela Fiol,
Dra. Andrea Mora, Dr. Marcelo del Castillo.*

DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA.

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES NEUROLÓGICAS RAÚL CARREA. FLENI

DIRECCIÓN: FLENI. MONTAÑESES 2325 C1428AQK BUENOS AIRES. // EMAIL DE CONTACTO: pbrand@fleni.org.ar

RESUMEN

El Virus Herpes Humano tipo 6 (HHV-6) es un virus ubicuo que infecta a un alto porcentaje de los niños dentro de los primeros años de vida. Las manifestaciones van desde un cuadro febril inespecífico hasta el clásico exantema súbito.

Como complicación puede presentar convulsiones febriles o encefalitis. En los adultos se ha reportado como causa de encefalitis en pacientes inmunocomprometidos, asociado a HIV/SIDA o trasplante de órganos. La encefalitis en adultos inmunocompetentes es más rara.

Presentamos el caso de una paciente adulta e inmunocompetente que presentó encefalitis recurrente por HHV-6, confirmado por biopsia cerebral, tratada exitosamente con ganciclovir.

Palabras clave: encefalitis, Virus Herpes Humano tipo 6

Human Herpes Virus-6 (HHV-6) is a ubiquitous virus that infects a large percentage of children during their first years of life. Clinical presentation ranges from an unspecific febrile illness to the classic exanthem subitum (roseola infantum).

Febrile seizures and encephalitis can be major neurological complications. It has been reported in adults as a cause of encephalitis in immunocompromised hosts, associated with HIV/AIDS or organ transplant recipients. However, HHV-6 encephalitis is very rare in immunocompetent adults.

We report a case of an adult immunocompetent female patient with recurrent HHV-6 encephalitis confirmed by brain biopsy, who was successfully treated with ganciclovir.

Key words: encephalitis, Human Herpesvirus-6

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN

El Virus Herpes Humano tipo 6 (HHV-6) pertenece a la familia Herpesviridae, subfamilia β -herpesvirus y fue aislado por primera vez en el año 1986.^{1,2} Es adquirido dentro de los primeros dos años de vida en el 70% de la población. La primoinfección por HHV-6 por lo general se asocia a un cuadro febril inespecífico, aunque algunos niños pueden presentar el clásico exantema súbito o sexta enfermedad.^{3,4}

Se reconocen dos variantes del virus, el HHV-6A y el HHV-6B. Este último es el responsable del exantema súbito en los niños, y puede asociarse en ellos a convulsiones febriles o encefalitis.^{2,3,4} El HHV-6A fue aislado principalmente en huéspedes inmunocomprometidos: pacientes con HIV/SIDA o enfermedades oncohematológicas.² ³ En forma infrecuente, se reportaron casos de afección del sistema nervioso central en pacientes inmunocompetentes²

Presentamos un caso de encefalitis recurrente por HHV-6 en una paciente adulta e inmunocompetente confirmado por biopsia cerebral.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 22 años de edad, con antecedentes de crisis parciales complejas secundariamente generalizadas de un año de evolución al momento de la consulta.

En junio de 2007 presentó un catarro de vías aéreas superiores. A los 15 días desarrolló hemiparesia y trastornos sensitivos en el hemicuerpo izquierdo. Se realizó una resonancia magnética de cerebro (**Fig. 1**) en la que se observó una lesión ténporo-mesencéfalo-protuberancial derecha hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 y Flair con refuerzo irregular con gadolinio.

Se decidió realizar biopsia a cielo abierto de la lesión. La anatomía patológica reveló un infiltrado linfocitario policlonal perivascular meníngeo con focos en corteza y sustancia blanca y signos de edema.

Se realizaron punciones lumbares seriadas, evidenciándose ligera pleocitosis en dos de ellas. El análisis citológico y de citometría de flujo del líquido cefalorraquídeo en busca de células atípicas fue negativo. Se realizaron estudios por reac-

ción en cadena de la polimerasa (PCR) en líquido cefalorraquídeo para *Herpes simplex virus* (HSV) I y II, *Varicella-Zoster virus* (VZV), *Cytomegalovirus* (CMV), *Mycobacterium tuberculosis* y enterovirus, las cuales fueron negativas.

Se obtuvo resultado de PCR positiva en líquido cefalorraquídeo para *Mycoplasma pneumoniae* e inicio tratamiento con doxiciclina. La PCR resultó negativa en la biopsia cerebral al igual que las serologías en suero. Evolucionó favorablemente, completando 14 días de tratamiento antibiótico.

En febrero de 2008 desarrolló hemiparesia derecha y trastornos sensitivos homolaterales. Se realizó una nueva resonancia magnética donde se observó una lesión gangliobasal izquierda que realzaba con gadolinio (**Fig. 2**). Recibió tratamiento con esteroides, presentando respuesta favorable.

En abril de 2008 fue internada nuevamente por presentar una oftalmoplejía internuclear izquierda. En ese momento la resonancia magnética evidenció una nueva lesión a nivel protuberancial izquierda que realzaba con gadolinio (**Fig. 3**). Recibió 3 pulsos de metilprednisolona, con buena respuesta.

Consultó nuevamente en julio del mismo año por presentar 2 episodios de crisis parciales complejas secundariamente generalizadas. Desde hacía 2 meses que se encontraba libre de tratamiento con esteroides. Se realizó una nueva resonancia magnética en la que se observó una nueva lesión temporal derecha córtico-subcortical que realzaba con gadolinio (**Fig. 4**) Inició tratamiento anticomitial con levetiracetam, sin volver a repetir crisis.

Se realizó una nueva punción lumbar, cuyo análisis fisicoquímico y citológico del líquido cefalorraquídeo resultó normal. Se solicitaron en el mismo serología para *Mycoplasma pneumoniae*, inmunodifusión para *Histoplasma capsulatum* y PCR para VZV y enterovirus, las cuales fueron negativas. En sangre también fueron negativas las serologías para *Mycoplasma pneumoniae* y fiebre Q.

Se decidió realizar una nueva biopsia de la lesión cerebral más reciente. La anatomía patológica fue informada como compatible con encefalitis (**Fig. 5**). Se realizaron PCR en el tejido cerebral para HSV I y II, VZV, CMV, virus JC, *Mycoplasma pneumoniae* y *Tropherima wipelii*, las cuales

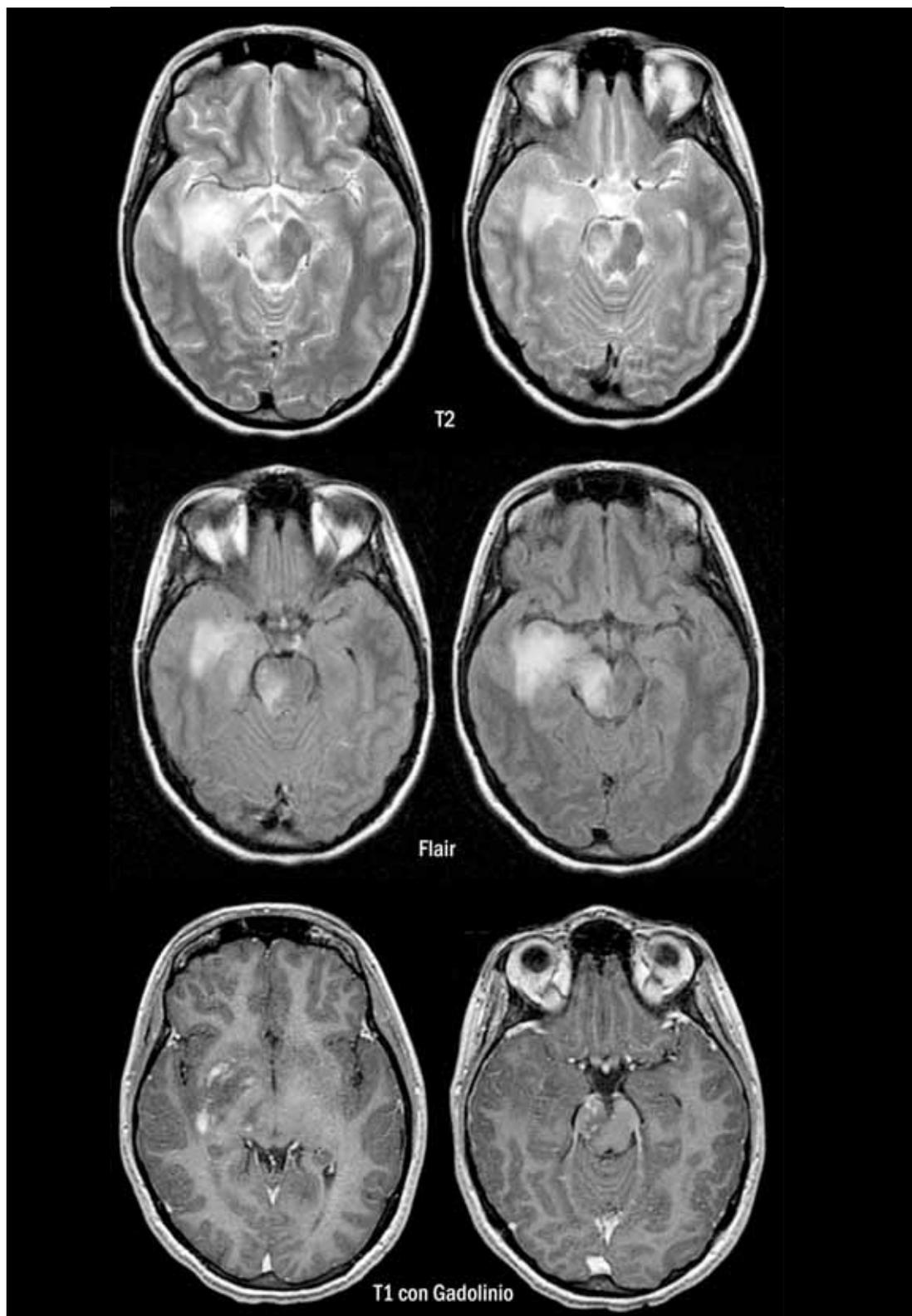


Figura 1. Resonancia magnética de cerebro en la que se observa lesión temporal derecha con extensión a mesencéfalo y protuberancia. La misma presenta realce irregular luego de la administración de gadolinio.

fueron negativas. Se obtuvo PCR positiva en el tejido para HHV-6B.

Se interpretó el cuadro como encefalitis recurrente secundaria a HHV-6, por lo que inició tratamiento con ganciclovir endovenoso por 14 días, completando luego 60 días más por vía oral.

DISCUSIÓN

El HHV-6 es un virus que afecta frecuen-

temente a los niños. La mayoría de los casos se presenta como un cuadro febril inespecífico. En otros se manifiesta con el característico exantema súbito.

Luego de la primoinfección, el HHV-6 puede permanecer latente durante toda la vida en los monocitos en sangre periférica, las glándulas salivales o el tejido cerebral.^{2,5} La reactivación puede deberse a inmunosupresión farmacológica o a una inmunodeficiencia adquirida.⁵

Se cree que la reactivación del virus es el me-

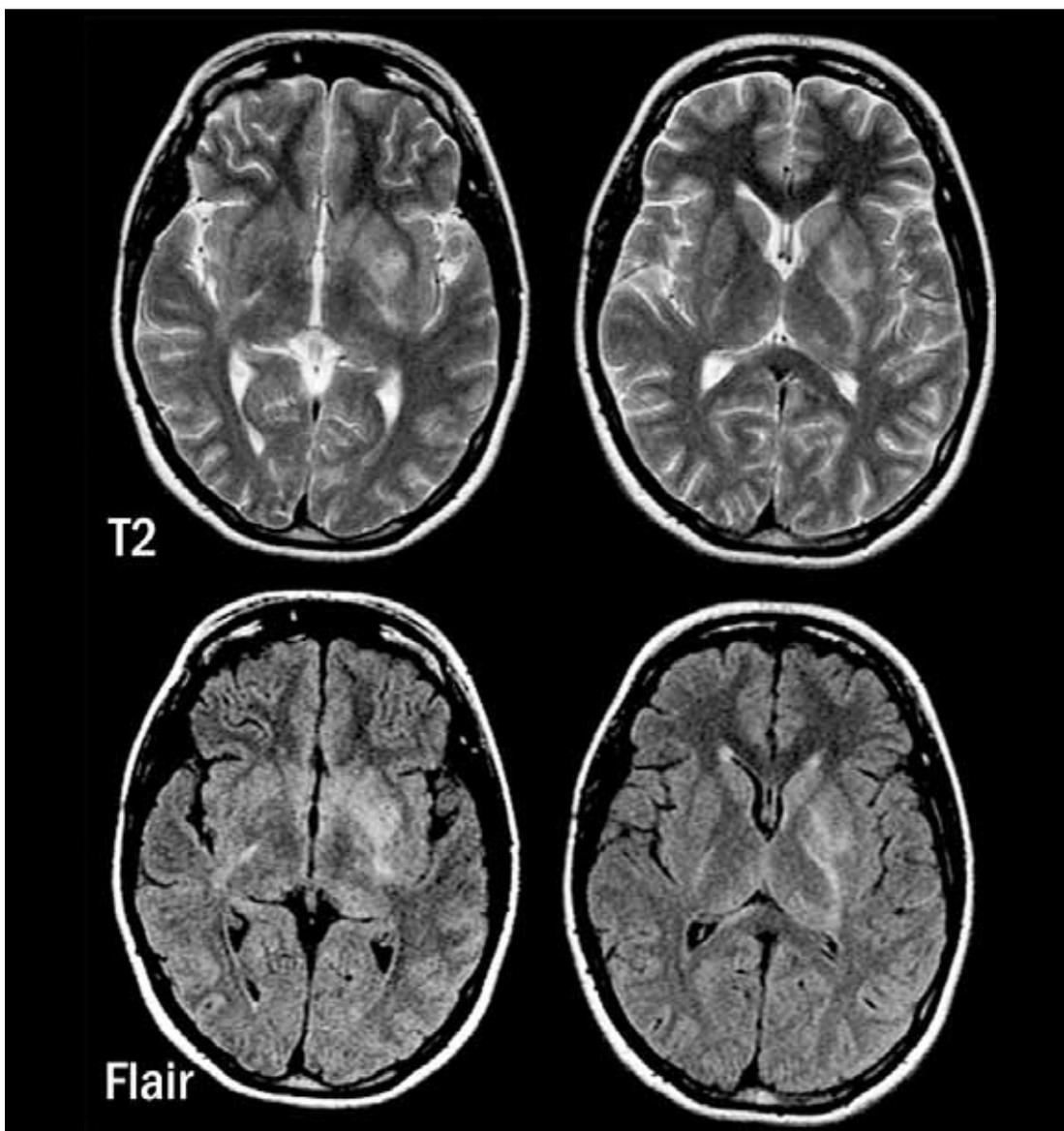


Figura 2. Resonancia magnética de cerebro. Se observa nueva lesión gangliobasal izquierda hiperintensa en T2 y Flair. No presenta realce con gadolinio.

canismo patogénico de la encefalitis por HHV-6 en huéspedes inmunocomprometidos, como pacientes con HIV o receptores de transplantes de médula ósea, riñón o hígado.⁶

La encefalitis en pacientes adultos inmunocompetentes es mucho menos frecuente. En ellos no puede descartarse que la encefalitis en sí misma represente la primoinfección por HHV-6.⁶

Se reportó un caso de encefalitis recurrente por HHV-6 en una paciente inmunocompetente, diagnosticado mediante pruebas serológicas. Sin embargo, en este caso no se pudo detectar la

presencia del ADN viral en el líquido cefalorraquídeo ni en muestras de suero.² En otro caso se realizó también diagnóstico serológico y mediante PCR en líquido cefalorraquídeo de encefalitis por HHV-6, pero no pudieron detectar ADN viral en el tejido cerebral obtenido post-mortem.⁷ En nuestra paciente confirmamos el diagnóstico de encefalitis mediante el examen anatomopatológico del tejido cerebral afectado y detectamos la presencia de ADN viral en dicho material.

Si bien está reportada la detección de ADN viral del HHV-6 en un tercio de tejidos cerebrales normales,⁸ creemos que el cuadro clínico compa-

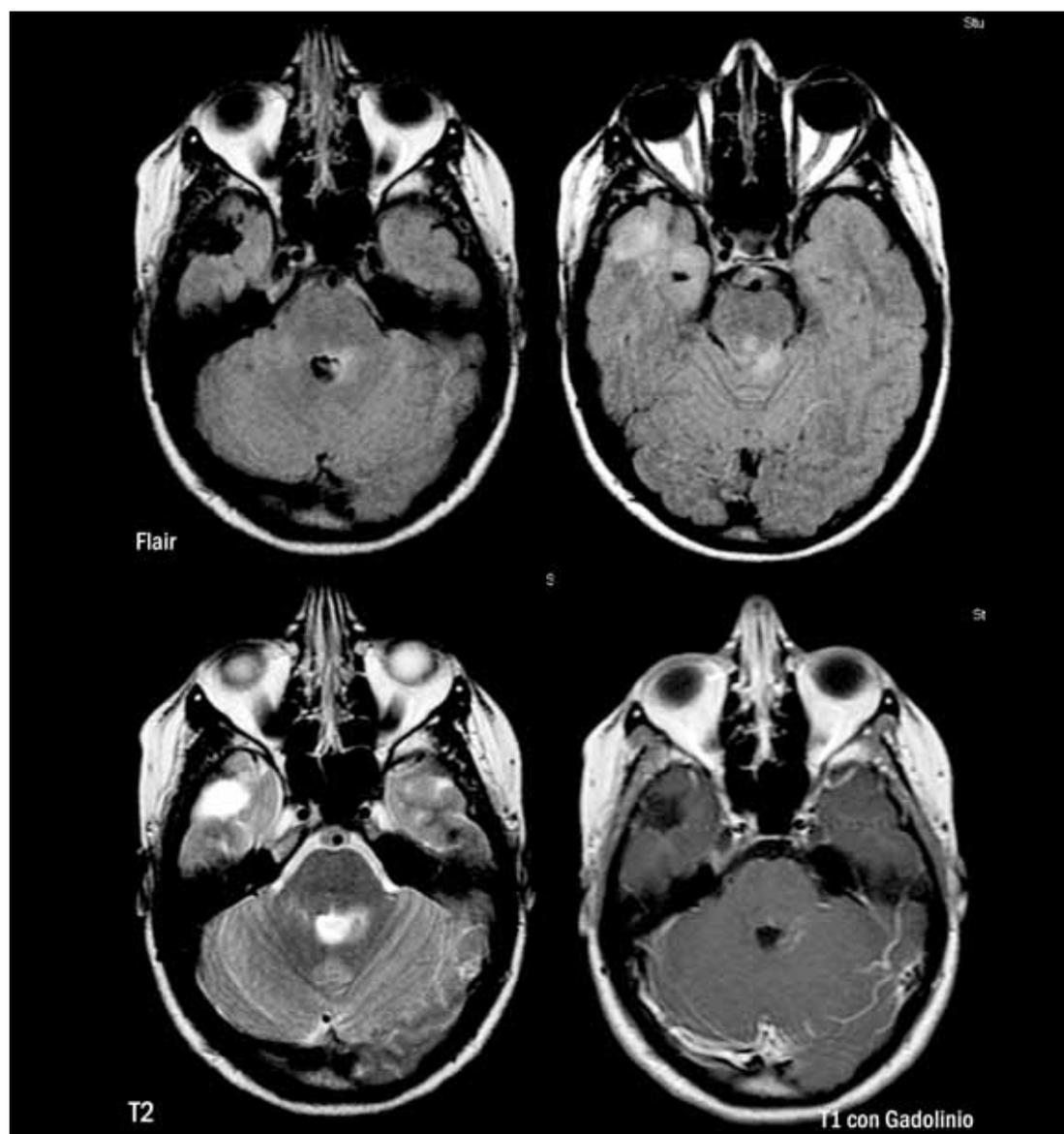


Figura 3. Resonancia magnética de cerebro. Nueva lesión protuberancial y mesencefálica izquierda que realza con gadolinio.

tible y la confirmación histopatológica de encefalitis, sugieren fuertemente el rol del virus como agente etiológico de la enfermedad de nuestra paciente. Hemos interpretado la PCR positiva inicial en líquido cefalorraquídeo para *Mycoplasma pneumoniae* como un falso positivo, dado que no se obtuvo la PCR positiva en el tejido cerebral ni evidencia serológica para dicho microorganismo. Además, a pesar de haber cumplido el esquema antibiótico adecuado con doxiciclina, continuó presentando nuevos episodios de su enfermedad.

La manifestación más frecuente de encefalitis por HHV-6 en pacientes inmunocompetentes

es la alteración del nivel de conciencia (80%). El 60% presenta convulsiones y un 55% signos de déficit neurológico focal.⁵ En otra serie se reportaron desorientación y pérdida de memoria a corto plazo como los síntomas más frecuentes.⁸ La manifestación inicial de nuestra paciente durante el primer año fueron únicamente convulsiones. Posteriormente desarrolló varios episodios de déficits neurológicos focales.

Estudios previos reportaron un mayor compromiso a nivel temporal mesial (amígdala e hipocampo) en inmunosuprimidos⁷ y a nivel de los lóbulos frontales en niños⁹ en los estudios por

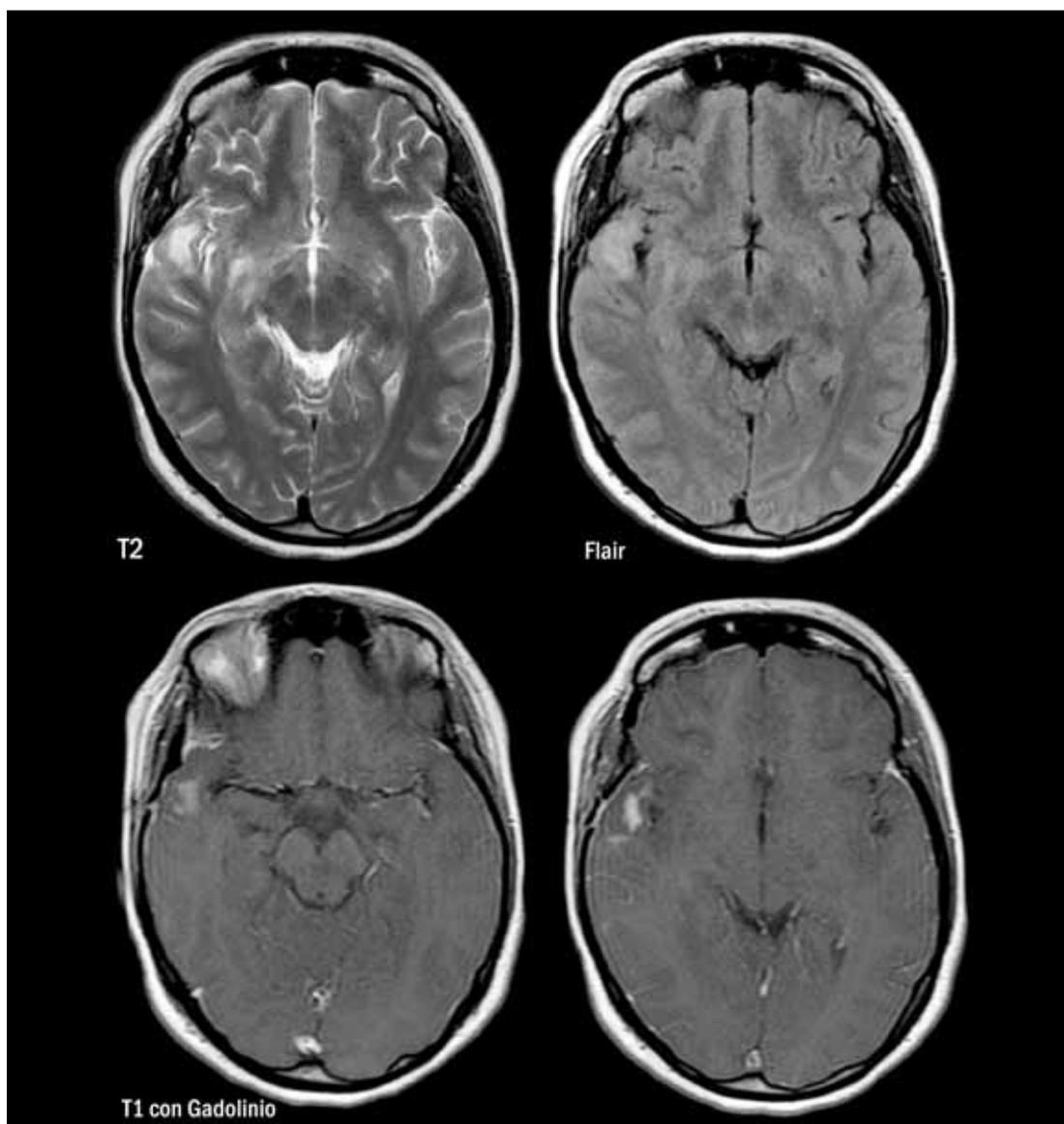


Figura 4. Resonancia magnética de cerebro. Lesión córticosubcortical temporal derecha que realza con gadolinio.

imágenes de pacientes con encefalitis por HHV-6. Sin embargo, nuestra paciente presentó un compromiso multifocal con afección a nivel cortical y subcortical, como así también en fosa posterior.

El tratamiento con ganciclovir o foscarnet demostró ser más efectivo que el aciclovir en pacientes inmunosuprimidos con encefalitis secundaria a HHV-6.⁵ Nuestra paciente, a pesar de ser inmunocompetente, recibió tratamiento completo con ganciclovir, y hasta el momento no ha vuelto a presentar nuevos episodios de su enfermedad.

CONCLUSIÓN

Debe tomarse en cuenta al HHV-6 como posible causa de encefalitis aún en pacientes inmunocompetentes, cuando no se pueden hallar otros gérmenes más frecuentemente implicados.

En algunos casos puede llegar a ser necesario realizar una biopsia cerebral para arribar a un diagnóstico preciso.

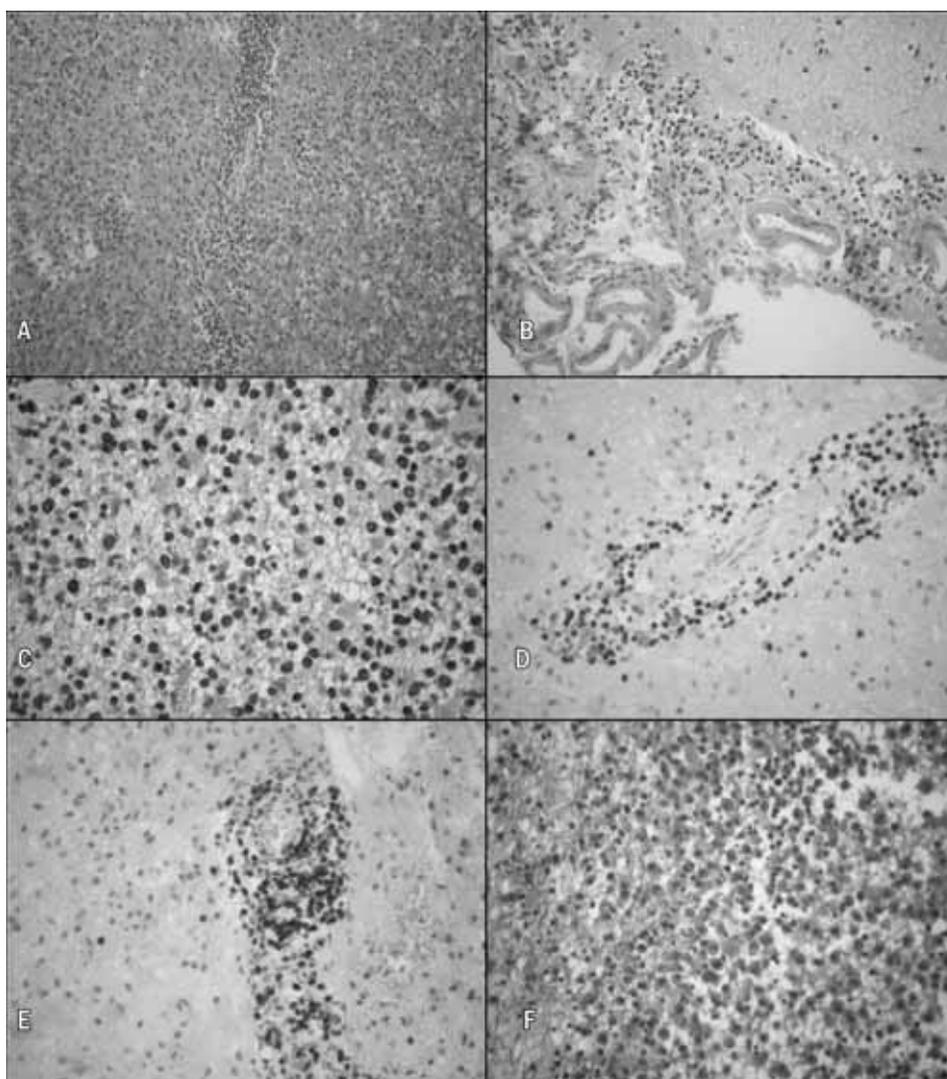


Figura 5. Anatomía patológica. Hematoxilina-eosina: parénquima nervioso (A) y leptomeninges (B) con moderado infiltrado linfocitario perivascular y numerosos macrófagos, sin evidencia de vasculitis. Marcación para macrófagos con CD68 (C). Marcación con CD3 (D) y CD20 (E) que evidencian un infiltrado linfocitario policlonal. Luxol Fast blue (F) que revela áreas de desmielinización

REFERENCIAS

1. Caraballal G, Oubiña J. *Virología médica*. Buenos aires: El Ateneo, 1998.
2. Sawada J. et al. An adult case of relapsing Human Herpesvirus-6 encephalitis. *Intern Med.* 2007;46(18):1617-20
3. Yamashita N., Morishima T. HHV-6 and seizures. *Herpes.* 12: 2. 2005
4. Ward KN, Andrews NJ, Verity CM, Miller E, Ross EM. Human herpesvirus-6 and -7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland. *Arch Dis Child.* 2005; 90:619-623.
5. Birnbaum T et al. Severe meningo-encephalitis caused by human herpesvirus 6 type B in an immunocompetent woman treated with ganciclovir. *Clinical Infectious Diseases.* 2005;40:887-9
6. Torre D, Mancuso R, Ferrante P. Pathogenic mechanisms of meningitis/encephalitis caused by Human Herpesvirus-6 in immunocompetent adult patients. *Clinical Infectious Diseases.* 2005; 41:422-3.
7. Beovic B, Pecaric-Meglic N, Marin J, et al. Fatal Human Herpesvirus 6-associated multifocal meningoencephalitis in an adult female patient. *Scand J Infect Dis.* 33: 942-944, 2001.
8. Noguchi T et al. MR imaging of Human Herpesvirus-6 encephalopathy after hematopoietic stem cell transplantation in adults. *Am J Neuroradiol.* 27:2191-95. 2006
9. Yoshinari S, Hamano S, Minamitani M, et al. Human Herpesvirus 6 encephalopathy predominantly affecting de frontal lobes. *Pediatr Neurol.* 2007;36:13-16