

VIRUS HERPES 6: RETO TERAPÉUTICO

Patricia Martínez Pi (R1)

Tutoras:

Mari Carmen Vicent

Amelia Herrero



ÍNDICE



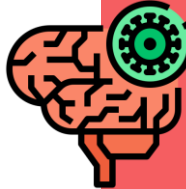
PRESENTACIÓN DE CASOS



CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS



CUADROS CLÍNICOS RELACIONADOS



ENCEFALITIS



DESAFÍO TERAPÉUTICO: ¿QUÉ SABEMOS?

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS



CASO 1

MOTIVO DE INGRESO

Lactante de 1 mes que ingresa por cuadro febril de 5d de evolución y asocia deposiciones diarreicas

ANTECEDENTES PERSONALES

Embarazo controlado normoevolutivo sin factores de riesgo infeccioso. Parto eutócico. Alimentación: lactancia materna

EXPLORACIÓN FÍSICA: sin hallazgos de interés

LABORATORIO

ANALÍTICAS SANGUÍNEAS

BIOQUÍMICA: RFA no elevados

HEMOGRAMA: NORMAL

HEMOCULTIVO: S. Aureus Meticilín Sensible

ANORMALES Y SEDIMENTO ORINA: NORMAL

BIOQUÍMICA LCR: Glucosa 47, Proteínas 58, 1100 leucocitos (95% mononucleares)

PANEL MENINGOENCEFALITIS: enterovirus y VHH-6



BACTERIEMIA POR S.AUREUS/MENINGITIS AGUDA POR ENTEROCOCO

→ Cloxacilina IV 14 días

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS



CASO 2

MOTIVO DE INGRESO

Lactante de 5 meses que ingresa por cuadro febril de 3 días de evolución y asocia deposiciones diarreicas y vómitos aislados

ANTECEDENTES PERSONALES

Embarazo controlado normoevolutivo sin factores de riesgo infeccioso. Parto eutócico. Alimentación: lactancia mixta

EXPLORACIÓN FÍSICA: sin hallazgos de interés

LABORATORIO

ANÁLÍTICAS SANGUÍNEAS

BIOQUÍMICA: RFA no elevados

HEMOGRAMA: NORMAL

ANORMALES Y SEDIMENTO ORINA: NORMAL

HEMOCULTIVO: Brevibacillus nitrificans (contaminante)

ASPIRADO NASOFARÍNGEO: Parainfluenza 3

BIOQUÍMICA LCR: Glucosa 55, Proteínas 18, 100 leucocitos (100% mononucleares)

PANEL MENINGOENCEFALITIS: **VHH-6**

IMAGEN

Ecografía transfontanelar sin hallazgos



**IRVA POR PARAINFLUENZA /
PRESENCIA DE VHH-6 EN LCR**

→ Ganciclovir IV 7 d /
Valganciclovir VO 7 d

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS



CASO 3

MOTIVO DE INGRESO

Lactante de 17 meses que ingresa procedente de H. San Juan por cuadro febril de 3 días de evolución, asocia vómitos aislados y rechazo de la ingesta

ANTECEDENTES PERSONALES

Embarazo controlado normoevolutivo sin factores de riesgo infeccioso. Cesárea por no progresión

EXPLORACIÓN FÍSICA: hipoactivo y somnoliento

LABORATORIO

ANALÍTICAS SANGUÍNEAS

BIOQUÍMICA: PCR 1.44 mg/dL, PCT 2.85 ng/dL, GOT 66 U/L, GPT 59 U/L

HEMOGRAMA: NORMAL

ANORMALES Y SEDIMENTO ORINA: NORMAL

HEMOCULTIVO: negativo

ASPIRADO NASOFARÍNGEO: negativo

BIOQUÍMICA LCR: Glucosa 63, Proteínas 32.6, 70 leucocitos (85.7 % mononucleares)

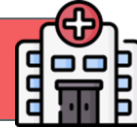
PANEL MENINGOENCEFALITIS: **VHH-6**



ENCEFALITIS POR VHH-6

→ Ganciclovir IV 14 d / Valganciclovir VO 21 d

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS



CASO 3

MOTIVO DE INGRESO

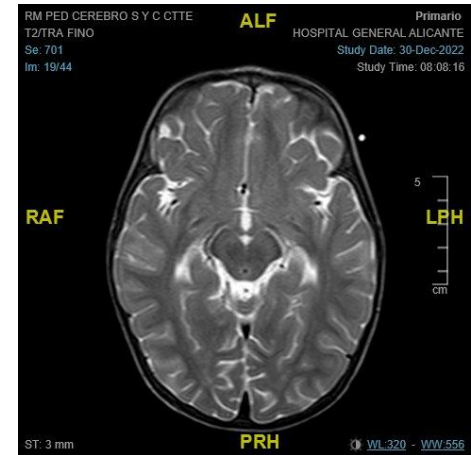
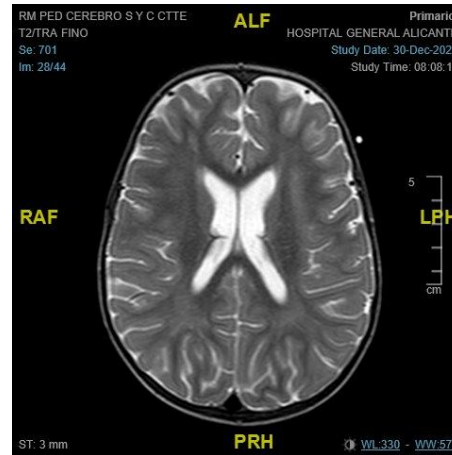
Lactante de 17 meses que ingresa procedente de H. San Juan por cuadro febril de 3 días de evolución y asocia vómitos aislados

ANTECEDENTES PERSONALES

Embarazo controlado normoevolutivo sin factores de riesgo infeccioso. Cesárea por no progresión

EXPLORACIÓN FÍSICA: hipoactivo y somnoliento

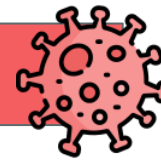
RM CEREBRAL: sutil aumento de señal en ambos lóbulos temporales en regiones mesiales de predominio izquierdo y lesiones córtico-subcorticales de restricción a la difusión en lóbulo frontal derecho



ENCEFALITIS POR VHH-6

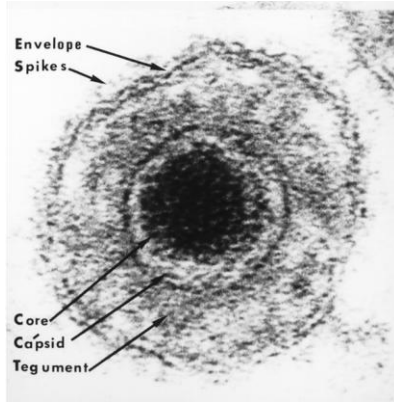
→ Ganciclovir IV 14 d / Valganciclovir VO 21 d

CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS



Pertenece a la **subfamilia beta-herpesvirus**. Nombre colectivo que engloba a los virus DNA de doble cadena VHH-6A y VHH-6B.

TROPISMO CELULAR



REPLICACIÓN VIRAL



EFFECTOS EN EL SISTEMA INMUNE



Genoma de VHH-6: en LCR de niños durante infección primaria y latente, así como en el cerebro de adultos normales (autopsia). **SNC y glándulas salivares posibles reservorios** para infecciones latentes y persistentes.



EPIDEMIOLOGÍA

- Primoinfección: **<3 años de vida**
- Países desarrollados: **tasas de seroprevalencia son mayores al 70%**
- Media de incubación: **9-10 días**
- Vía de transmisión más común: **saliva** (madre-hijo)
- 1%** de la población: DNA de VHS-6 está **integrado** en los cromosomas

CUADROS CLÍNICOS RELACIONADOS



**MÁS FRECUENTE:
CUADRO FEBRIL AGUDO**



VARICELA

ESCARLATINA

EXANTEMA SÚBITO

MEGALOERITEMA

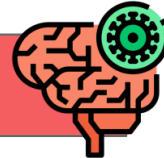
RUBEOLA

SARAMPIÓN

AGENTE	EPIDEMIOLOGÍA	EXANTEMA	COMPLICACIONES
VVZ	Incubación: 10-21 d	Patrón en cielo estrellado. Extensión céfalo-caudal	-Sobreinfección bacteriana -Neumonía -Encefalitis -Sd.Reye (AAS)
SBHGA	Hasta 2-3 días tras tratamiento	Rojo intenso que palidece a la presión (lija). Signo de Pastia. Signo de Filatow. Lengua aframbuesada.	-GNF -Fiebre reumática
VHH-6	Lactantes, tras cuadro febril	Eritematoso. Principalmente en tronco. No descamativo.	-Suele ser autolimitado
PARVOVIRUS B19	6-15 días tras infección	Cartográfico. "En bofetada"	-Crisis aplásica en niños de riesgo
Rubivirus rubellae	7 días antes-7días después	No confluye ni descama. Adenopatías.	-Poliartritis
Virus RNA (Paramyxoviridae)	Desde fase prodrómica a 5 días tras exantema	Maculopapuloso y descamativo. Confluyente. Conjuntivitis. Manchas de Koplik.	-OMA.Neumonía de Hetch -Panencefalitis esclerosante subaguda

OTROS: síndrome mononucleósico, crisis convulsivas, hepatitis, ENCEFALITIS

ENCEFALITIS



Proceso inflamatorio del parénquima cerebral que origina una disfunción neurológica. Incidencia: 10'5-13'8 casos /100.000 niños/ año, casi el doble en los menores de un año. Etiología + frecuente: **infecciosa**

**FIEBRE + ALTERACIÓN
DEL NIVEL DE
CONCIENCIA**

	VIRUS	BACTERIAS	OTROS
NEONATOS	VHS 1 y 2 Enterovirus Parechovirus Adenovirus	S. agalactiae Citrobacter Listeria	
NIÑOS Y ADOLESCENTES	Enterovirus (verano y otoño) Parechovirus (<3 meses) Herpesvirus Adenovirus Influenza A y B, Parainfluenza, VRS Sarampión, Parotiditis Rubéola Rabia Arbovirus Coriomeningitis linfocitaria VIH	Mycoplasma Bartonella Treponema Borrelia Leptospira Brucella Listeria Legionella Rickettsia M. tuberculosis	Criptococosis Histoplasmosis Blastomycosis Coccidioidomycosis Malaria Tripanosomiasis Autoinmune

ENCEFALITIS VIRAL



	MANIFESTACIONES SISTÉMICAS	MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS	ÁREA DEL SNC TÍPICAMENTE AFECTADA
ENTEROVIRUS	Conjuntivitis, faringitis, herpangina, enf. mano-boca-pie, pleurodinia, miocarditis	Ataxia, disfagia, disartria, babeo, somnolencia, parálisis flácida	Mesencéfalo, romboencéfalo y médula espinal
VIRUS HERPES SIMPLEX	Vesículas mucocutáneas, lesiones orales, plaquetopenia...	Convulsiones, alteración del lenguaje, memoria o alucinaciones olfatorias. Afectación de PPCC	Lóbulos temporales y frontal inferior (edema y hemorragia), sistema límbico e hipotálamo
VIRUS HERPES 6	Exantema súbito. Puede tratarse tanto de una primoinfección, como de una reactivación del virus	Alteración de la conciencia y convulsiones (lo más frecuente). Puede haber paresias, ataxia, disautonomía, mioclonías, coma.	Sistema límbico (alteraciones del comportamiento, desorientación, delirio, irritabilidad, rechazo de la ingesta)
VIRUS VARICELLA ZOSTER	Exantema con patrón en cielo estrellado. 55% de casos no aparece sintomatología dermatológica.	Cerebelitis (ataxia cerebelar)	Cortex y sustancia blanca subcortical. Suele asociar lesiones neurovasculares.
INFLUENZA	Coriza, tos, mialgias y cefalea	Alteración de la conciencia en contexto de fiebre	Excepcionalmente necrosis talámica bilateral
PARAECHOVIRUS	Fiebre, diarrea, sepsis, eritema palmoplantar	Irritabilidad, hipoactividad, apnea	Lesiones en sustancia blanca



ENCEFALITIS POR VHH-6: DIAGNÓSTICO



COMPLICACIONES

- Alta seroprevalencia existente en individuos mayores de 3 años
- Persistencia del ADN viral tras la primoinfección (SNC y glándulas salivares posibles reservorios)
- Posible integración del DNA viral en los cromosomas

REQUERIMIENTOS

- Cuadro clínico compatible
- Evidencia de infección activa (es decir, que exista replicación). PCR cuantitativa en tiempo real categoriza la infección en función de los niveles de DNA de VHH-6:
 - Bajos niveles= latente
 - Niveles intermedios= activa
 - Altos niveles= HHV-6 integrado (>1 millón de copias)
- Descartar de otras condiciones del diagnóstico diferencial



ENCEFALITIS POR VHH-6: TRATAMIENTO



En niños inmunocompetentes, la infección por VHH-6 es una enfermedad benigna que se resuelve espontáneamente y no requiere tratamiento específico. La terapia antiviral puede estar justificada para infecciones por HHV-6 que se asocian con mayor morbilidad (encefalitis, miocarditis...), aunque los **datos sobre su eficacia son limitados y no existen todavía ensayos controlados.**

[Emerg Infect Dis.](#) 2004 Apr; 10(4): 729–731.

doi: [10.3201/eid1004.030587](#)

PMCID: PMC3323089

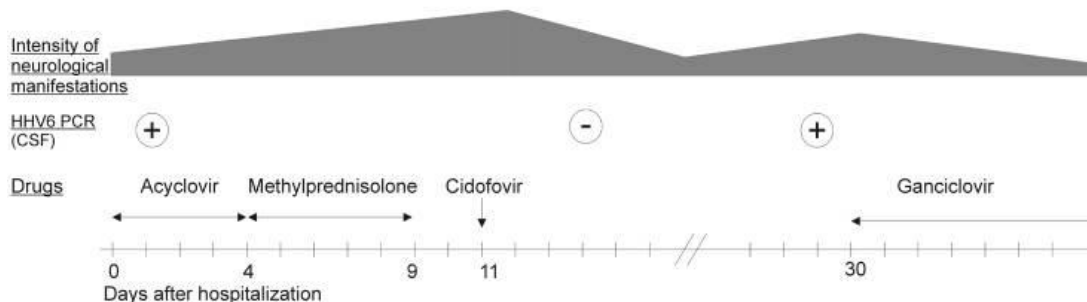
PMID: [15200871](#)

Successful Treatment of Human Herpesvirus 6 Encephalomyelitis in Immunocompetent Patient

[Eric Denes](#)[✉], [Laurent Magy](#), [Karine Pradeau](#), [Sophie Alain](#), [Pierre Weinbreck](#),* and [Sylvie Ranger-Rogez](#)*

► Author information ► Copyright and License information ► [Disclaimer](#)

We report the case of human herpesvirus 6 (HHV-6) encephalomyelitis in an immunocompetent patient, which was confirmed by viral amplification from cerebrospinal fluid. **Cidofovir was used followed by ganciclovir because of an adverse effect to probenecid. The patient recovered.** HHV-6 should be recognized as one of the causes of encephalomyelitis.





ENCEFALITIS POR VHH-6: TRATAMIENTO



En niños inmunocompetentes, la infección por VHH-6 es una enfermedad benigna que se resuelve espontáneamente y no requiere tratamiento específico. La terapia antiviral puede estar justificada para infecciones por HHV-6 que se asocian con mayor morbilidad (encefalitis, miocarditis...), aunque los **datos sobre su eficacia son limitados y no existen todavía ensayos controlados**

Case Report

High-Dose Ganciclovir in HHV-6 Encephalitis of an Immunocompetent Child

Tuire Olli-Lähdesmäki MD *, Leena Haataja MD *, Riitta Parkkola MD †, Matti Waris PhD ‡, Nathalie Bleyzac MD §, Olli Ruuskanen MD *

Show more

+ Add to Mendeley Share Cite

<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.02.003>

Get rights and content

This case suggests that **treatment with ganciclovir should be considered in human herpesvirus-6 central nervous system infections because the neurologic sequelae may otherwise be severe. Controlled, prospective, clinical trials are warranted, to analyze the pharmacokinetics of ganciclovir in infants.**



**TRATAMIENTO
NECESARIO**



**GANCICLOVIR 10 MG/KG/DÍA
FOSCARNET (2ª ELECCIÓN)
CIDOFOVIR ES NEFROTÓXICO**



ENCEFALITIS POR VHH-6: TRATAMIENTO



En niños inmunocompetentes, la infección por VHH-6 es una enfermedad benigna que se resuelve espontáneamente y no requiere tratamiento específico. La terapia antiviral puede estar justificada para infecciones por HHV-6 que se asocian con mayor morbilidad (encefalitis, miocarditis...), aunque los **datos sobre su eficacia son limitados y no existen todavía ensayos controlados.**

Review > [Pediatr Neurol. 2020 Apr;105:10-20. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.10.004.](#)

Epub 2019 Nov 24.

HHV-6-Associated Neurological Disease in Children: Epidemiologic, Clinical, Diagnostic, and Treatment Considerations

Eva Eliassen ¹, Christopher C Hemond ², Jonathan D Santoro ³

Affiliations + expand

PMID: 31932119 DOI: [10.1016/j.pediatrneurol.2019.10.004](#)

Immunocompetent children with HHV-6-associated febrile seizures and febrile SE have not been treated with antivirals. **Although there is emerging evidence that HHV-6 may be associated with an increased long-term risk of epilepsy or autoimmune encephalitis, there is insufficient data at this time to warrant intervention on a prophylactic basis.** For the basis of this review, we have reviewed established and investigational antiviral therapies for infections associated with HHV-6.



TRATAMIENTO
NECESARIO



GANCICLOVIR 10 MG/KG/DÍA
FOSCARNET (2ª ELECCIÓN)
CIDOFOVIR ES NEFROTÓXICO



ENCEFALITIS POR VHH-6: TRATAMIENTO



	FÁRMACOS	ACTIVIDAD ANTI-VHH-6	APROBADOS POR LA FDA	ATRAVIESA LA BHE	DOSIS	EFFECTOS ADVERSOS
Terapia de primera línea con ensayos controlados en niños	Ganciclovir/ Valganciclovir	Buena	CMV	Sí	5 mg/kg/dosis (2 veces al día)	Supresión de la médula ósea (neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia)
	Foscarnet	Buena	CMV/VHS	Sí	60-90 mg/kg/dosis (2 veces al día)	Nefrotoxicidad, alteraciones electrolíticas
Terapias de segunda línea sin ensayos controlados en niños	Aciclovir/ Valaciclovir	Pobre	VHS 1-2/VZV	Sí	No recomendado en encefalitis por VHH-6 por probable resistencia	Disfunción renal
No disponibles y sin ensayos controlados	Cidofovir	Buena	CMV	No	No recomendado para encefalitis por VHH-6	Nefrotoxicidad



Review > [Pediatr Neurol](#). 2020 Apr;105:10-20. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.10.004. Epub 2019 Nov 24.

HHV-6-Associated Neurological Disease in Children: Epidemiologic, Clinical, Diagnostic, and Treatment Considerations

Eva Eliassen ¹, Christopher C Hemond ², Jonathan D Santoro ³

Affiliations + expand

PMID: 31932119 DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.10.004

CONCLUSIONES



VHH-6 infecta principalmente a los niños en los dos primeros años de vida, y sus **tasas de seroprevalencia** en países desarrollados, son **mayores al 70%**



Las manifestaciones clásicas de la infección por VHH-6 en niños inmunocompetentes son la roséola y los cuadros febriles agudos, pero está relacionado con **cuadros con mayor morbimortalidad como la encefalitis**.



La encefalitis por VHH-6 cursa más frecuentemente con **alteración del nivel de conciencia y afecta típicamente al sistema límbico**



En niños inmunocompetentes, la infección por VHH-6 suele ser una enfermedad benigna que se resuelve espontáneamente y no requiere tratamiento específico. La terapia antiviral puede estar justificada para infecciones por HHV-6 que se asocian con mayor morbilidad (encefalitis, miocarditis...), aunque los **datos sobre su eficacia son limitados y no existen todavía ensayos controlados**



En algunas revisiones se recomienda la instauración de tratamiento precoz en casos de encefalitis por la asociación del virus con secuelas neurológicas. En estos casos el tratamiento recomendado es el ganciclovir

BIBLIOGRAFÍA



- Justo Ranera A, Soler-Palacín P, Codina M.G, Gonzalo de Liria CR. Meningoencefalitis viral. *Pediatr Integral*. 2018; 22 (6): 282-293
- Eliassen E, Hemond CC, Santoro JD. HHV-6-associated neurological disease in children: Epidemiologic, clinical, diagnostic, and treatment considerations. *Pediatr Neurol*. 2020; 105:10–20.
- Tremblay C, Brady MT. Human herpesvirus 6 infection in children: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment [Internet]. UpToDate. [Actualizado el 26 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/human-herpesvirus-6-infection-in-children-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment>

VIRUS HERPES 6: RETO TERAPÉUTICO

Patricia Martínez Pi
patriciamartinezpi.pmp@gmail.com