

REPORTE DE CASO

# Meningoencefalitis por Herpesvirus Humano 6 (HHV-6) en un niño inmunocompetente de 2 años: Reporte de caso

Franklin Rómulo Aguilar-Gamboa <sup>1,a</sup> | Johana Edith Aparicio-Sigueñas <sup>1,b</sup> | Miguel Villegas-Chiroque <sup>2,c</sup>

1. Hospital Regional Lambayeque, Laboratorio de Inmunología – Virología. Grupo de Investigación en Inmunología y Virología Norte, Chiclayo, Perú.
2. Hospital Regional Lambayeque, Chiclayo, Perú.
  - a. Biólogo, microbiólogo, especialista en Microbiología Clínica.
  - b. Biólogo, microbiólogo.
  - c. Médico infectólogo, doctor en medicina.

**\*Correspondencia:**Aguilar-Gamboa Franklin R.  
correo: faguilar@hrlamb.gob.pe

## Resumen

Se presenta el caso clínico de un niño de dos años y cinco meses de edad, que ingresó al Hospital Regional Lambayeque de Chiclayo, Perú con diagnóstico inicial de estatus convulsivo, deshidratación moderada y crup en resolución. Durante su hospitalización, se formuló el diagnóstico presuntivo de meningoencefalitis, se indicó tratamiento con hidratación intravenosa, anticonvulsivantes: midazolam, fenitoína y fenobarbital intravenoso y antibioticoterapia con ceftriaxona. Posteriormente se confirmó la etiología viral por valoración clínica y mediante la detección molecular de Herpesvirus Humano 6 (HHV-6) en líquido cefalorraquídeo, utilizando el panel de detección molecular FilmArray Meningitis/EncefalitisM, lo que motivó agregar al tratamiento ganciclovir. Aunque la encefalitis viral por HHV-6 suele asociarse con reactivación, en este caso se presentó en un paciente inmunocompetente, lo que implicó un reto diagnóstico al intentar diferenciar entre ambas formas clínicas. La detección temprana y el tratamiento adecuado fueron fundamentales para la resolución de este caso, subrayando la importancia de un diagnóstico exhaustivo y la identificación precisa del agente causal para evitar diagnósticos erróneos y mejorar los resultados clínicos.

**Palabras clave:** Meningoencefalitis; Herpesvirus Humano 6; estatus convulsivo; líquido cefalorraquídeo; niño (fuente: DeCS BIREME).

## Human herpesvirus 6 (HHV-6) meningoencephalitis in a 2-year-old immunocompetent child: case report.

### Abstract

A clinical case is presented of a 2-year and 5-month-old child who was admitted to the Hospital Regional Lambayeque in Chiclayo, Peru, with an initial diagnosis of status epilepticus, moderate dehydration, secondary epilepsy, and resolving croup. During hospitalization, a presumptive diagnosis of meningoencephalitis was made, which was later confirmed through clinical assessment and molecular detection of Human Herpesvirus 6 (HHV-6) in cerebrospinal fluid, using the FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel. Although viral encephalitis caused by HHV-6 is typically associated with viral reactivation, in this case, it occurred in an immunocompetent patient, posing a diagnostic challenge in differentiating between the two forms. Early detection and appropriate treatment were crucial for the clinical resolution of this case, highlighting the importance of thorough diagnosis and precise identification of the causative agent to avoid misdiagnosis and improve clinical outcomes.

**Keywords:** Meningoencephalitis; Herpesvirus 6, Human; Convulsive status; Cerebrospinal Fluid; Child (source: MeSH NLM)

## INTRODUCCIÓN

La meningoencefalitis por Herpesvirus Humano 6 (HHV-6) es una causa relativamente rara pero reconocida de infección del sistema nervioso central (SNC) en infantes <sup>(1)</sup>. La infección primaria por el HHV-6 generalmente se presenta durante los primeros dos años de vida, mientras que a los tres años alrededor del 100 % de la población mundial ya es seropositiva. Tras la infección primaria, el virus permanece latente en las células del huésped de por vida. Son la causa más común de roséola infantil caracterizado por fiebre alta, seguida de una rápida disminución de la temperatura y una erupción cutánea que dura de uno a dos días. Esta erupción se presenta por máculas y pápulas eritematosas de 2 a 5 mm que aparecen inicialmente en el tronco y se extienden hacia el cuello y las extremidades <sup>(2)</sup>.

El receptor clave para el HHV-6 es el CD46, aunque también se ha observado un tropismo latente hacia las células epiteliales renales. La susceptibilidad al virus depende tanto de su receptor como del subtipo viral. En este sentido, el virus se clasifica en dos subtipos: HHV-6A y HHV-6B, siendo este último la principal causa de la roséola. Las isoformas de CD46, pueden influir en la susceptibilidad de las células T a la infección. En particular, HHV-6A muestra una preferencia por la isoforma BC, lo que facilita la infección principalmente a través de un mecanismo de endocitosis mediada por clatrina. En cambio, HHV-6B prefiere la isoforma C, utilizando un proceso de fusión desde el exterior para llevar a cabo la infección <sup>(3)</sup>.

La reactivación del virus puede ocurrir en pacientes inmunodeprimidos, quienes a menudo permanecen asintomáticos; sin embargo, se han documentado casos severos de encefalitis y colitis. En el contexto del trasplante renal, la reactivación del HHV-6 se ha asociado con la reactivación del Citomegalovirus y, potencialmente, con el rechazo del injerto. A pesar de estas asociaciones, hasta la fecha no se han reportado casos de nefropatía relacionada con HHV-6 en la literatura científica <sup>(4)</sup>.

HHV-6 ha sido implicado en múltiples afecciones neurológicas en individuos de diversas edades y estado inmunológico, incluyendo encefalitis, epilepsia y convulsiones febriles. También se ha sugerido que desempeñan un papel en la etiología de enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple y la enfermedad de Alzheimer, aunque la aparente solidez de estas asociaciones sugeridas depende de la precisión de la detección del virus en el sistema nervioso <sup>(5)</sup>. A continuación, se describe el caso clínico de un niño de dos años y cinco meses inmunocompetente con meningoencefalitis asociada a HHV-6, que presentó una evolución favorable tras tratamiento antiviral y manejo multidisciplinario.

## REPORTE DEL CASO

Se presenta el caso de un niño de dos años y cinco meses que ingresó al Hospital Regional Lambayeque en Chiclayo, Perú, el 22 de agosto de 2024 con diagnóstico inicial de estatus convulsivo, deshidratación moderada, epilepsia secundaria y crup en resolución. A su llegada, el paciente se encontraba febril (37,5 °C), somnoliento y con hipoglucemia severa (31 mg/dL). El examen físico reveló un mal estado general, mala hidratación y un estado nutricional regular. De acuerdo con el relato de la madre el niño presentaba retraso en el desarrollo psicomotor, con retraso al caminar hasta los 18 meses, por lo que se incorporó este diagnóstico adicional al plan de tratamiento.

Se inició tratamiento con oxígeno suplementario (1 L/min) para mantener una saturación adecuada de oxígeno. Los signos vitales mostraron una frecuencia cardiaca de 127 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 28 respiraciones por minuto y saturación de oxígeno de 99 % con FiO<sub>2</sub> al 24 %. Los resultados de los exámenes de laboratorio iniciales indicaron leucocitosis 19 210/uL, anemia (Hb 7,90 g/dL) y alteración leve en la coagulación (INR 1,25). La radiografía de tórax mostró atelectasia y opacidad en los lóbulos superior y medio del pulmón derecho.

Se inició tratamiento con hidratación intravenosa, anticonvulsivantes (midazolam, fenitoína y fenobarbital intravenosos) y antibioticoterapia con ceftriaxona. Además, se preparó al paciente para una punción lumbar para estudiar el líquido cefalorraquídeo (LCR). Tres días después, el 24 de agosto, el paciente evolucionó a un estado de alerta, aunque mantenía irritabilidad. El estudio citoquímico reveló un conteo de leucocitos en LCR de 817 leucocitos/ $\mu$ L, con predominancia de linfocitos (99 %), la glucorraquia fue de 41 mg/dL y proteínorraquia de 44 mg/dL. El cultivo de LCR para gérmenes comunes fue negativo. Se continuó con la hidratación y alimentación por vía oral. Los hallazgos clínicos y de laboratorio orientaron al equipo médico hacia un diagnóstico presuntivo de meningoencefalitis viral.

A los seis días de hospitalización, el 27 de agosto, el diagnóstico de meningoencefalitis por HHV-6 fue confirmado mediante la prueba molecular PCR FilmArray, que resultó positivo para el virus. En este punto, con la confirmación de laboratorio, se procede a tratar con ganciclovir 10 mg/kg/día cada 12 horas. Los tres días posteriores al tratamiento el niño mostró una mejoría clínica significativa, lo que permitió la retirada del soporte oxigenatorio.

El 4 de septiembre, a los 14 días de terapia con ganciclovir, la evolución clínica fue favorable, mostrando mayor interacción con el entorno y mejor estado general. El último día de hospitalización, el 7 de septiembre, a los 17 días, el niño se encontraba notablemente mejor, con signos vitales estables (frecuencia cardiaca de 75 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 18 respiraciones por minuto, saturación de

oxígeno del 97 % en aire ambiente y temperatura de 36,0 °C). Aunque persistía una anemia leve (Hb 8,70 g/dL), los exámenes de laboratorio revelaron enzimas cardíacas elevadas, con CPK total de 12 589,40 U/L, CPK-MB de 189 U/L y troponina I de 0,37 ng/mL. La procalcitonina se encontraba en 0,69 ng/mL, sugiriendo un proceso infeccioso controlado.

El paciente fue dado de alta con el plan de continuar con tratamiento antiviral durante 14 días adicionales, seguir con el manejo anticonvulsivante y realizar un seguimiento ambulatorio para evaluar su recuperación clínica y psicomotora.

Los diagnósticos finales incluyeron meningitis por HHV-6, que estuvo en tratamiento. El estatus convulsivo y la epilepsia secundaria se mantuvieron controlados, lo que brindó estabilidad. Además, el retraso en el desarrollo psicomotor recibió atención adecuada, mientras que la deshidratación moderada y la hipoglucemia fueron resueltas. A pesar de los desafíos enfrentados, se avanzó hacia la recuperación del paciente.

Result Summary	
<b>Bacteria</b>	
Not Detected	<i>Escherichia coli</i> K1
Not Detected	<i>Haemophilus influenzae</i>
Not Detected	<i>Listeria monocytogenes</i>
Not Detected	<i>Neisseria meningitidis</i>
Not Detected	<i>Streptococcus agalactiae</i>
Not Detected	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<b>Viruses</b>	
Not Detected	Cytomegalovirus
Not Detected	Enterovirus
Not Detected	Herpes simplex virus 1
Not Detected	Herpes simplex virus 2
✓ Detected	Human herpesvirus 6
Not Detected	Human parechovirus
Not Detected	Varicella zoster virus
<b>Yeast</b>	
Not Detected	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>

**Figura 1.** Panel FilmArray Meningitis/Encefalitis: herramienta de diagnóstico molecular de última generación diseñada para la detección rápida y simultánea de múltiples patógenos que causan infecciones del sistema nervioso central. Se observa el resultado del menor descrito en el presente caso.

## DISCUSIÓN

La meningoencefalitis por HHV-6 es una infección infrecuente pero grave que puede presentarse con síntomas neurológicos como convulsiones, fiebre, irritabilidad y alteraciones del estado mental, como en el caso aquí presentado. La identificación temprana del agente causal mediante PCR en LCR es fundamental para un tratamiento adecuado. En este contexto se describen dos formas de presentación de la infección por HHV-6: primoinfección que ocurre en 11,3 % y reactivación en 88,7 % de los pacientes infectados<sup>(6)</sup>. El desafío diagnóstico del presente caso radicó en distinguir entre estas dos presentaciones clínicas. Aunque se asume que en los casos de encefalitis viral por HHV-6 es más probable que se trate de una reactivación del virus, esta hipótesis debe ser confirmada con evidencia antes de descartarla.

En el presente caso, se entrevistó a la madre del niño para determinar su historial epidemiológico. Se confirmó que no había tenido contacto reciente con animales de compañía, lo que descartó la posibilidad de infecciones zoonóticas. Además, se verificó que el niño no había estado expuesto a aguas estancadas, eliminando el riesgo de leptospirosis y otras infecciones asociadas. Tampoco se registraron viajes recientes que pudieran haberlo expuesto a patógenos endémicos. Estas consideraciones negativas fueron fundamentales para enfocar el diagnóstico en la reactivación del HHV-6.

En este sentido, la reactivación del virus HHV-6, es un fenómeno común que suele afectar individuos con estrés fisiológico o inmunodepresión, y puede causar complicaciones clínicas significativas. Ante ello, se tuvo que descartar en el paciente algunas otras condiciones como en el síndrome de erupción por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), donde se observa reactivación viral en el 63 % de los casos, así como COVID-19 grave, donde la incidencia de reactivación del HHV-6 es del 18 %, lo que subraya la importancia de su identificación temprana y diagnóstico diferencial<sup>(7)</sup>.

El HHV-6 desempeña un papel importante en las encefalitis, aunque su presencia en LCR es poco común, la encefalitis por HHV-6 es más frecuente en pacientes inmunocomprometidos, como aquellos que han recibido trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT), donde puede reactivarse y causar confusión y convulsiones<sup>(8)</sup>. En contraste, en pacientes inmunocompetentes, la encefalitis generalmente ocurre durante la infección primaria, y los síntomas neurológicos parecen ser más el resultado de efectos indirectos, como la liberación de citoquinas, que de una infección directa del sistema nervioso central<sup>(9)</sup>.

En individuos inmunocompetentes, el exantema súbito es la manifestación clínica más frecuente. La infección por HHV-6 es prácticamente universal a los dos años, y su tratamiento en estos casos se basa en medidas de apoyo<sup>(10)</sup>. Por otro lado, la integración cromosómica del virus (ciHHV-6) podría explicar un resultado positivo en ausencia de enfermedad activa y aunque este fenómeno es menos común en niños y no puede descartarse por completo, es posible que ocurra una reactivación subclínica del virus en el contexto de una enfermedad aguda grave, sin que necesariamente se trate de una encefalitis por HHV-6. Por ello se requiere respaldar cualquier hallazgo con análisis de apoyo y examen clínico.

La detección de HHV-6 en el líquido cefalorraquídeo no es, por sí sola, suficiente para diagnosticar encefalitis causada por este virus. En el tejido cerebral normal puede demostrarse la presencia del HHV-6 en aproximadamente el 30 – 40 % de los casos, lo que sugiere que el virus puede residir en el sistema nervioso central sin producir patogenicidad, pero con potencial de neurovirulencia<sup>(11)</sup>. En el caso presentado fue fundamental evaluar cuidadosamente el cuadro clínico completo para determinar la relevancia de este hallazgo. Se consideró la elevación de proteínas, presencia de linfocitosis

y glucorraquia normal como indicadores de infección activa viral. Por su parte, tal como se describe en la figura 1, el panel filmarray presenta la limitación de no distinguir entre infección activa y latente tanto de CMV como de herpesvirus 6 ya que no permite la cuantificación viral. La cual suele ser recomendada, de ser posible, ya sea en LCR o plasma. Cargas virales elevadas (11 000 - 16 000 copias/mL en LCR) aumentan la probabilidad de una infección activa clínicamente significativa, incluso se ha descrito que una carga viral superior a 1000 copias de ADN de HHV-6/10<sup>6</sup> cel ya puede interferir con el sistema inmune<sup>(12)</sup>.

El estatus epiléptico descrito en el paciente puede ser secundario a encefalitis por HHV-6. Esta suele presentarse en lactantes con fiebre, irritabilidad, hiporexia, desviación de la mirada, posición tónica generalizada y pérdida del estado de conciencia<sup>(13)</sup>. En inmunocompetentes se presenta con fiebre, convulsiones y pleocitosis del LCR<sup>(14)</sup>. El HHV-6 también se ha vinculado con la epilepsia del lóbulo temporal, una forma común de epilepsia que, en algunos casos, es refractaria a los tratamientos. El HHV-6 podría promover la epileptogénesis a través de varios mecanismos potenciales; entre ellos se describe que los astrocitos infectados con HHV-6 muestran una actividad transportadora de aminoácidos excitatorios reducida, además, la carga viral se correlaciona con una captación reducida de glutamato por parte de los astrocitos, lo que potencialmente conduce a una excitotoxicidad glutamatérgica<sup>(15)</sup>.

El tratamiento antiviral específico y el manejo de los síntomas asociados, como las convulsiones y el soporte respiratorio, son clave para la evolución favorable en estos casos. Es importante destacar que, aunque el paciente experimentó un retraso en el desarrollo psicomotor, la intervención temprana y el seguimiento continuo fueron fundamentales para la mejora clínica.

## CONCLUSIONES

A pesar de que la encefalitis por HHV-6 es más frecuente por reactivación en pacientes inmunocomprometidos, su presentación en individuos inmunocompetentes, como en el caso aquí descrito, requiere de una evaluación minuciosa de los síntomas clínicos, los hallazgos del líquido cefalorraquídeo y la confirmación molecular mediante PCR. La detección temprana del virus y la instauración de tratamiento antiviral específico (como el ganciclovir) fueron fundamentales para la mejora clínica y la resolución de los síntomas neurológicos. Este caso también subraya los desafíos diagnósticos relacionados con la integración cromosómica del HHV-6, que puede generar resultados positivos en la PCR del LCR sin que necesariamente haya una infección activa, lo que requiere de un análisis exhaustivo para evitar diagnósticos erróneos.

**Conflicto de intereses:** El autores declaran no tener conflictos de interés.

**Contribución de autoría:**

FRAG: Concepción y diseño, análisis de los datos. JEAS: Adquisición de información, redacción y revisión. MVCH: Diseño, interpretación de datos, redacción y aprobación final.

**Financiamiento:** Autofinanciado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sevilla-Acosta F, Araya-Amador J, Ulate-Campos A. Human Herpesvirus 6 Associated Encephalitis with Fulminant Brain Edema in a Previously Healthy Child. *Cureus* 2020;12(5):12:e8018. Doi: 10.7759/cureus.8018
- Pippin M, Laws G. A Classic Presentation of Roseola Infantum. *Cureus* 2022;16(1):e52504. Doi: 10.7759/cureus.52504.
- Rossen LS, Schack VR, Thuesen KKH, Bundgaard B, Höllsberg P. CD46 Isoforms Influence the Mode of Entry by Human Herpesvirus 6A/B in T Cells. *J Virol* 2022;96(5):e0155721. Doi: 10.1128/JVI.01557-21.
- Masset C, Le Turnier P, Bressollette-Bodin C, Renaudin K, Raffi F, Dantal J. Virus-Associated Nephropathies: A Narrative Review. *Int J Mol Sci* 2022;23(19):12014. Doi: 10.3390/ijms231912014.
- Santpere G, Telford M, Andrés-Benito P, Navarro A, Ferrer I. The Presence of Human Herpesvirus 6 in the Brain in Health and Disease. *Biomolecules* 2020;10(11):1520. Doi: 10.3390/biom10111520.
- Astudillo MVM, Gómez NEA. Meningoencefalitis por herpes virus humano 6 (HHV-6) en un paciente pediátrico: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Latin Infect Pediatr [Internet]* 2022 [Citado el 20 de enero del 2025];35:74–80. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=106658>
- Zhu H, Ren V. Immunopathogenic Insights on Preferential Human Herpesvirus-6 Reactivation in Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms: A Scoping Review. *J Cutan Med Surg* 2023;27(4):388–98. Doi: 10.1177/12034754231177590.
- Ogata M, Satou T, Kadota J, Saito N, Yoshida T, Okumura H, et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study. *Clin Infect Dis* 2013;57(5):671–81. Doi: 10.1093/cid/cit358.
- Berzero G, Campanini G, Vegezzi E, Paoletti M, Pichiecchio A, Simoncelli AM, et al. Human Herpesvirus 6 Encephalitis in Immunocompetent and Immunocompromised Hosts. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8(2):e942. Doi: 10.1212/NXI.0000000000000942.
- Kiley J. Human Herpesvirus 6 (HHV-6) Infection. *Medscape [Internet]*. 2024 [Citado el 20 de enero del 2025]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/219019-overview#showall>

11. Pumarola T, Benito N, Marcos M, Moreno A. Diagnóstico de la infección por el virus del herpes humano tipo 6. Control calidad SEIMC [Internet] n.d [Citado el 20 de enero del 2025]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/serologia/VHH6.pdf>.
12. Tineo G, Méndez, Grados L, Taboada A, Aliaga M, Cruz M et al. Detección del herpes virus humano 6 durante los 100 días post trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas en pacientes pediátricos. INSN [Internet] n.d [Citado el 20 de enero del 2025]. Disponible en: [https://portal.insnsb.gob.pe/investigacion/wp-content/uploads/2018/12/Poster\\_Herpes\\_virus\\_humano\\_post\\_trasplante.pdf](https://portal.insnsb.gob.pe/investigacion/wp-content/uploads/2018/12/Poster_Herpes_virus_humano_post_trasplante.pdf).
13. Martínez C. Estatus epiléptico secundario a encefalitis por Herpes Virus tipo 6. Una presentación atípica de la enfermedad. FCV [Internet]. 2022 [Citado el 11 de diciembre del 2024] Disponible en: <https://www.fcv.org/co/articulos/revista-pediatrica-2022/estatus-epileptico-secundario-a-encefalitis-por-herpes-virus-tipo-6-una-presentacion-atipica-de-la-enfermedad>
14. Blackburn L, Ahmad S, Yuan K, Uppu M, Kherallah B. Human Herpes Virus-6 (HHV-6) infectious encephalitis in an immunocompetent adult. IDCases 2024;36:e01992. Doi: 10.1016/j.idcr.2024.e01992.
15. Theodore WH, Leibovitch E, Billioux BJ, Inati SK, Zaghloul K, Heiss J, et al. Human herpesvirus 6 and epilepsy. Epilepsia Open 2021;6:777–80. Doi: 10.1002/epi4.12531.