

El virus HHV-6 y sus efectos en el neurodesarrollo: un estudio de caso

Dzib-Goodin Alma*

* Freelance neuroscience writer. Texas Children's Hospital; EUA.

Revista Mexicana de Neurociencia

Mayo-Junio, 2012; 13(3): 150-153

INTRODUCCIÓN

El herpes virus humano 6 (HHV-6, por sus siglas en inglés) antiguamente conocido como virus linfotrópico B humano, es un virus de la familia Herpesviridae, uno de los ocho que infecta los humanos y es el agente más reconocido como causante de la roséola infantil, también se le ha asociado con una serie de desórdenes neurológicos incluyendo convulsiones, encefalitis, meningoencefalitis y meningitis.¹⁻⁴ El HHV-6 muestra una distribución generalizada con persistencia durante toda la vida del portador. El virus se reactiva con frecuencia, sin embargo, puede permanecer clínicamente inactivo si el paciente no sufre inmunodepresión.⁵

Se ha encontrado que es un herpesvirus β con 90% de seroprevalencia, que infecta y establece latencia en el sistema nervioso central. Se conocen dos variantes del HHV-6 a las que se les denomina HHV-6A y HHV-6B. La infección activa o reactivación de HHV-6 a nivel cerebral se asocia a trastornos neurológicos, incluyendo esclerosis múltiple, epilepsia y encefalitis, y se ha encontrado en casos de desórdenes del espectro autista.⁶⁻⁸ Las convulsiones febriles son el evento convulsivo más común asociado al virus durante el periodo neonatal y usualmente no se prolonga más allá de los dos años de edad. Son causadas por una infección que ocurre fuera del sistema nervioso central y son reconocidas como principales contribuyentes a la morbilidad y mortalidad

RESUMEN

Al menos desde 1993 diversos documentos se han publicado sobre las infecciones virales relacionadas con los trastornos en el neurodesarrollo, que incluyen las convulsiones febriles, la epilepsia del lóbulo temporal mesial, encefalitis, meningoencefalitis y meningitis. Todas ellas producen secuelas neurocognitivas de consideración, que recurrentemente son confundidas con alguno de los trastornos del espectro autista. Debido a ello, desde hace tiempo, alrededor del mundo se han documentado casos donde el diagnóstico inicial ha encubierto la presencia del virus. El presente artículo presenta un estudio de caso, de una niña mexicana que fue diagnosticada y tratada con trastorno generalizado del desarrollo no especificado, hasta que se llevó a cabo el protocolo para realizar diagnóstico diferencial y se encontró que era portadora del virus HHV-6, que provocaba irritabilidad crónica en el lóbulo frontal y la llevó a un retroceso en el desarrollo. El tratamiento médico incluyó apoyo neuromodulador basado en la plasticidad cerebral y dieta específica, que juntos han dado resultados lentos, pero sostenidos.

Palabras clave: Virus HHV-6, herpes virus, neurodesarrollo, trastornos del espectro autista, diagnóstico.

The virus HHV-6 and its effects on neurodevelopment: a case study

ABSTRACT

At least since 1993 different papers around the world have been published highlighting the viral infections associated with neurodevelopmental disorders, including febrile seizures, the medial temporal lobe epilepsy, encephalitis, meningitis, and meningoencephalitis. All of them produce neurocognitive sequels, which are repeatedly confused with any of the autism spectrum disorders. Around the world have been documented cases where initial diagnosis has concealed the presence of the virus. This article presents a case study of a Mexican girl who was diagnosed and treated as pervasive developmental disorder, until a different protocol was carried out to analyze the differential diagnosis and it was found she had the virus HHV-6, which caused her chronic irritability in the frontal lobe and led to a setback in development. Medical treatment included support on diet and neuromodulation based on brain plasticity, showing slow but sustainable changes.

Key words: HHV-6, herpes virus, neurodevelopment, autism spectrum disorders.

en los niños de seis meses a 60 meses de edad en los países en desarrollo. Los padres encuentran perturbadores los eventos, pues se presentan en niños aparentemente sanos. Las convulsiones febriles se han asociado con el HHV-6 y el daño neurológico producido usualmente no se diagnostica hasta que se presentan trastornos cognitivos en los menores debido al proceso epileptogénico resultante de las convulsiones a edades posteriores.⁹⁻¹²

Desde 1993 se ha estudiado la relación entre los herpes virus, especialmente los cytomegavirus (CMV) y los virus Epstein-Barr (EBV) y su relación con la patogénesis crónica y la encefalitis asociada con la epilepsia analizando la presencia de genes de herpes virus en el tejido cerebral de niños con encefalitis crónica.⁴ Los estudios que se han realizado para analizar la relación entre la encefalopatía severa asociada con infección por HHV-6 incluyen resonancia magnética, que usualmente muestra la participación de los núcleos de la base o anomalías en la sustancia blanca, a veces se llega a encontrar coagulopatía con citocinas. Estos resultados sugieren un mecanismo patogénico heterogéneo en encefalopatía asociada con infección por HHV-6.^{13,14} Se encuentran casos en diversas partes del mundo con las mismas características, niños supuestamente sanos, que comienzan aparentemente sin causa alguna con convulsiones febriles, encefalopatía y posterior deterioro cognitivo que se confunde con las características del espectro autista cuando el menor muestra un retraso en el desarrollo cognitivo.¹³⁻²⁰ En ocasiones el daño puede presentarse en una localización específica como el reporte de caso realizado por Henduld, *et al.*, que analizan la esclerosis producida en el hipocampo.²¹

Recientemente se han realizado diagnósticos diferenciales que han permitido diagnosticar a niños con HHV-6 y tratar la infección a la par del trabajo neurocognitivo en niños que habían sido diagnosticados con trastornos generalizado del desarrollo o alguna variante del espectro autista, debido a que las secuelas neurológicas que los niños pueden presentar, entre las que se encuentran mutismo selectivo, irritabilidad del lóbulo temporal y déficit de atención.^{15,22-25}

CASO CLÍNICO

Se trató de un infante de sexo femenino, mexicana, que comenzó a presentar convulsiones febriles a los tres días de nacida. El embarazo que dio como resultado al producto fue de 41 semanas y tanto el

embarazo como el parto fueron calificados por el ginecólogo y el equipo pediátrico como normales. Al presentarse la primera convulsión se practicaron estudios de ultrasonido transfontanelar, estudios metabólicos, tamiz ampliado, agentes TORCH, biometría hemática, radiografía de tórax, análisis de orina, cultivos y estudios de piridoxina, todos sin alteraciones aparentes. Se llevó a cabo un electroencefalograma que mostró irritación e hiperexcitabilidad en el lóbulo frontal. Continuaron las convulsiones febriles, con una duración promedio de 1 minuto, con pérdida del conocimiento durante las mismas, por lo que se practicó resonancia magnética y estudio genético (KCNQ2), pero no se encontraron alteraciones de consideración. Se le diagnosticaron crisis neonatales benignas e inició tratamiento con fenobarbital. A los dos meses se le administró ácido valproico y se comenzó el retiro del fenobarbital. Las crisis continuaron y a los ocho meses se le suministró leveteracitam en combinación con el ácido valproico. A los 11 meses aún se presentaban las convulsiones, por lo que se acudió a *Texas Children's Hospital*, EUA, donde se practicó electroencefalograma y estudio genético para determinar el foco neurológico de las convulsiones febriles. No se encontraron evidencias de daño neurológico severo o determinación del foco convulsivo, pero se consideró un seguimiento neurológico debido a encefalitis, hiperexcitabilidad del lóbulo frontal y disfunción neurocognitiva, pues se encontró patrón anormal del área semicircular de decremento neuronal en las regiones parasagital, el lóbulo frontal superior y en la base cerebral. Las convulsiones febriles continuaron hasta el año de edad y se presentaron un total de 48, a los 18 meses se procedió al retiro del ácido valproico y del leveteracitam. Los padres reportaron un desarrollo normal durante el primer año, que exceptuando las convulsiones, no indicaba daño neurológico a considerar, con una escala de desarrollo conforme a la edad de la menor. Tenía un nivel de vocabulario normal, mantenía la mirada sobre un interlocutor, caminaba, cantaba, pero se comentó a los padres que debían esperar las posibles secuelas en el desarrollo debido a las convulsiones. A los 18 meses comenzó a mostrar un notorio retroceso en el desarrollo, que incluyó las áreas del lenguaje, atención y mantenimiento de la mirada, que eran habilidades ya adquiridas y consolidadas, por lo que se comenzó con la administración de atomoxetina (10 mg/día) y piracetam. Posteriormente se retiró el piracetam y se suministró risperidona, en pequeñas dosis. Los padres acudieron a consulta

neurológica en México debido a sospecha de autismo, que el neurólogo que había visto a la menor desde su nacimiento descartó. Sin embargo, no podía explicar el deterioro cognitivo, por lo que los padres solicitaron una segunda opinión y el diagnóstico fue "trastorno generalizado del desarrollo, no especificado". Se sugirió tratamiento apropiado para autismo, lo cual incluyó terapia ABA que no brindó resultados en este caso, pues aceleró el retraso en el desarrollo, por lo que la menor presentó continuos episodios de irritabilidad y poca tolerancia al medio, estereopatías motoras, sin que los padres pudieran mantener comunicación con la paciente. Cuando la menor cumplió tres años de edad se comenzó tratamiento médico en Los Ángeles, California, EUA, y después de practicar estudios clínicos y estudios neurológicos se encontró que la menor portaba el HHV-6 y se halló compromiso en el sistema inmunológico. Se inició tratamiento antiviral con valaciclovir, ketoconazol y paroxetina. El tratamiento médico incluyó además una dieta que excluyó los lácteos (excepto leche de cabra), colorantes artificiales, nueces, fresas, chocolates, y se comenzó una baja ingesta de hidratos de carbono y aumento en el consumo de proteínas y verduras. Se inició tratamiento neuromodulador en la ciudad de Chicago, Ill, EUA, para el tratamiento de los procesos neurocognitivos que incluyen 11 áreas a desarrollar debido al notorio retraso cognitivo de la menor. Se practicó una resonancia magnética de cerebro en México a los seis meses del inicio del tratamiento y los resultados no identificaron alteraciones sugestivas en relación con la proliferación, migración u organización neuronal, con un patrón de mielinización normal para la edad de la paciente. Sin lesiones intra o extraaxiales. Los elementos del tallo cerebral no mostraron daño, mientras que las estructuras arteriales no presentaron estenosis, aneurismas o malformaciones arteriovenosas. Los padres comenzaron a ver avances en el desarrollo de la menor cognitivo y social, que incluyó aumento sostenido del vocabulario, mantenimiento de la mirada, autorreconocimiento, mejor comunicación auditiva y reciprocidad social.

DISCUSIÓN

El HHV-6 se ha reconocido como agente de respuesta autoinmune desde hace más de una década, sin embargo, los protocolos de los trastornos del neurodesarrollo aún no aplican los síntomas como respuesta a las manifestaciones, ya sea en las convulsiones febriles o en los daños posteriores.²⁶⁻³⁰ La

familia de herpesvirus puede ser la respuesta a la epilepsia infantil en algunos casos y se ha encontrado evidencia de su presencia en casos de esclerosis en el lóbulo temporal mesial que implica la pérdida de al menos 30% del hipocampo y gliosis dejando secuelas difíciles de revertir sin el tratamiento neurocognitivo adecuado.^{31,32}

Existen diversos estudios que han relacionado los errores diagnósticos de autismo con la familia de herpes virus, pero el que se ha encontrado con mayor frecuencia es el HHV-6.³³⁻³⁵ Ello explica en ocasiones la tendencia a contraer alergias por parte de los niños, que comúnmente son tratadas con dietas especiales que, por supuesto, no solucionan la situación.

La otra relación con los trastornos del espectro autista es el síndrome de hipersensibilidad¹⁷ y la encefalopatía aguda del lóbulo frontal.²⁰ En este caso, la menor ha sido tratada por equipo médico y neurocientífico en los Estados Unidos. Desafortunadamente no todas las familias cuentan con los recursos para una respuesta médica de esa índole, por lo que en el mejor de los casos será tratado a una edad promedio de cinco años, cuando el desarrollo cognitivo sufra un retraso mayor y sea necesaria la intervención especial.²⁵ Los niños con cualquier manifestación neurobiológica ya sea perinatal o postnatal, deben ser atendidos de inmediato. La naturaleza del HHV-6 vuelve posible su detección a muy temprana edad⁷ y en este sentido, es posible tener diagnósticos más completos antes del primer año de vida de los menores.

CONCLUSIÓN

Las manifestaciones neurocognitivas de las secuelas de un evento neurobiológico a temprana edad deben identificarse y comenzar a tratarse basando los tratamientos en la plasticidad neuronal. Aun cuando el tratamiento central debe considerar lo que pone más en riesgo la vida del menor, se encuentra comúnmente en la consulta, que los padres no están preparados para el trabajo con los niños. El mayor problema que se encuentra con la socialización del autismo, los padres y los especialistas centran el miedo en que el menor sea autista, sin buscar otras respuestas posibles en los trastornos del neurodesarrollo^{22,25} dejando sin tratamiento y posible rehabilitación neurológica a los niños. Las características de los trastornos del espectro autista aparentemente son muy conocidos, y las clínicas pediátricas y neuropediátricas centran esfuerzos en conocer la naturaleza de los mismos, pero al mismo tiempo han dejado de lado

otras posibles explicaciones que han de considerarse, aun cuando ya son parte de los protocolos de diagnóstico diferencial. El HHV-6 es sólo uno de los herpes virus que ha reportado la literatura mundial, por supuesto, existe el riesgo de combinaciones biológicas, pero el tiempo es esencial en la búsqueda de diagnósticos, para los menores y sus familias.

REFERENCIAS

1. Donati D, Akhyani N, Fogdell-Hahn A, Cermelli C, Cassiani-Ingoni R, Vortmeyer A, Heiss JD, et al. Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections. *Neurology* 2003; 61: 1405-11.
2. Theodore WH, Epsetin L, Gallard WD, Shinnar S, Wainwright MS, Jacobson S. Human Herpes virus 6B: A possible role in epilepsy? *Epilepsia* 2008; 49: 1828-37.
3. Jacobson S. The emerging role of HHV-6 in neurologic disease: lesson from multiple sclerosis and epilepsy. *Retrovirology* 2006; 3: S64.
4. Vinters HV, Wang R, Willey CA. Herpesviruses in chronic encephalitis associated with intractable childhood epilepsy. *Hum Pathol* 1993; 24: 871-9.
5. Libbey JE, Sweeten TL, McMahon WM, Fujjiami RS. Autistic disorder and viral infections. *J Neurovirol* 2005; 11: 1-10.
6. Fotheringham J, Donati D, Akhyani N, Fogdell-Hahn A, Vortmeyer A, Heiss JD, et al. Association of Human Herpesvirus-6B with mesial temporal lobe epilepsy. *Plos Medicine* 2007. Available at: <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.0040180>
7. Nicolson GL, Gan R, Nicolson NL, Haier J. Evidence for *Mycoplasma* ssp., *Chlamydia pneumoniae*, and human herpes virus-6 coinfections in blood patients with autistic spectrum disorders. *J Neurosci Res* 2007; 85: 1143-8.
8. Singh VK. Neuro-immunopathogenesis in autism. *NeuroImmune Biology* 2007; 1: 447-58.
9. Shukla G, Prasad AN. Natural history of temporal lobe epilepsy: Antecedents and progression. *Epilepsy Research and Treatment*. 2012; Available at: <http://www.hindawi.com/journals/ert/2012/195073/abs/>
10. Osaghae DO, Mukwuzi-Odum NL, Sule G. Clinical presentation of febrile convulsions in Benin City. *Nigerian Hospital Practice* 2011; 17: 82-8.
11. Granata T, Cross H, Theodore W, Avanzin G. Immune-mediated epilepsies. *Immunity and inflammation in epilepsy*. 2011; 52: 5-11.
12. Osaghae DO, Mukwuzi-Odum NL, Sule G. Clinical presentation of febrile convulsions in Benin City. *Nigerian Hospital Practice* 2011; 17: 82-8.
13. Matsumoto H, Hatanaka D, Ohura Y, Chida A, Nakamura Y, Nonoyama S. Severe human herpesvirus 6-associated encephalopathy in three children: Analysis of cytokine profiles and the carnitine palmitoyltransferase 2 gene. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 999-1001.
14. Okuma A, Suzuki M, Kidoro Komatsu M, Shono T, Hayakawa F, Shimizu T. The spectrum of acute encephalopathy with reduced diffusion in the unilateral hemisphere. *Eu J Pediatr Neurol* 2009; 13: 154-9.
15. Nicholson GL, Gan R, Nicholson NL, Haier J. Evidence for *Mycoplasma* ssp., *Chlamydia pneumoniae*, and human herpes virus-6 coinfections in blood patients with autistic spectrum disorders. *J Neurosci Res* 2007; 85: 1143-8.
16. Lanari M, Papa I, Venturi V, Lazzarotto T, Faldella G, Gabrielli L, Guerra B, et al. Congenital infection with human herpesvirus 6 variante B associated with neonatal seizures and for neurological outcome. *J Med Virol* 2003; 70: 628-32.
17. Pritchett JC, Nanau RM, Neuman MG. The link between hypersensitivity syndrome reaction development and Human Herpes Virus-6 reactivation. *Internat J Hepathol* 2012; Available at: <http://www.hindawi.com/journals/ijhep/2012/723062/abs/>
18. Haberland E, Bast T, Ebner A, Holthausen H, Kluger G, Kravljanc R, et al. Limbic encephalitis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2011; 96: 186-91.
19. Revest M, Minjolle S, Veyer D, Lagathu G, Michelet C, Collimon R. Detection of HHV-6 in over a thousand samples: New types of infection revealed by an analysis of positive results. *J Clin Virol* 2011; 51: 20-4.
20. Gygax MJ, Deonna T, Maeder P, Mayor Dubois C, Roulet-Perez E. Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobe (AIEF): A European case 2011; 15: 158-62.
21. Hedlund GL. Comments on hippocampal sclerotic in children younger than 2 years. *Pediatric Radiol* 2011; 41: 1229-31.
22. Goldberg M, Goldberg E, Mena I (eds.). *The myth of autism: how a misunderstood epidemic is destroying our children*. United States of America. Skyhorse Publishing. 2011.
23. Sanon NT, Desfont S, Carmant L. Atypical febrile seizure mesial temporal lobe epilepsy, and dual pathology. *Epilepsy Research and Treatment*. 2012; Available at: <http://www.hindawi.com/journals/ert/2012/342928/>
24. Chung B, Wong V. Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. *Arch Dis Child* 2007; 92: 589-93.
25. Dzib A. Alteraciones del desarrollo por dificultades perinatales y la confusión con los trastornos del espectro autista. *Revista de Neuropsicología* 2010; 5: 4-9.
26. Cusick MF, Libbey JE, Fujjiami RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 42: 102-11.
27. Boksa P. Effects of prenatal infection on brain development and behavior: A review of findings from animal models. *Brain Behav Immun* 2012; 24: 881-97.
28. Sanon NT, Desfont S, Carmant L. Atypical febrile Seizures, mesial temporal lobe epilepsy, and dual pathology. *Epilepsy Research and Treatment*. 2012; Available at: <http://www.hindawi.com/journals/ert/2012/342928/abs/>
29. Nickerson JP, Santy K, Lequin MH, Poretti A, Flippi CG, Huisman TA. Neuroimaging of pediatric intracranial infection – part 2. TORCH, viral, fungal, and parasitic infections. *Journal of Neuroimaging* 2012; 22: e52-e63.
30. Berencsi III G (Ed) *Maternal fetal transmission of human viruses and their influence on tumorigenesis*. Hungary: Springer; 2012.
31. Karatas H, Gurer G, Pinar A, Soylemezqulu F, Guler G, Hascelik G, Akalan N, et al. Investigation of HSV-1, HSV-2, CMV, HHV-6 and HHV-8 DNA by real time PCR in surgical resections materials of epilepsy patients with mesial temporal lobe sclerosis. *J Neurol Sci* 2008; 264: 151-6.
32. Volcy-Gómez M. Epilepsia del lóbulo temporal mesial: fisiopatología, características clínicas, tratamiento y pronóstico. *Rev Neurol* 2004; 38: 663-7.
33. Libbey JE, Sweeten TL, McMahon WM, Fujjiami RS. Autistic disorder and viral infections. *J Neurovirol* 2005; 11: 1-10.
34. Singh V. Phenotypic expression of autoimmune autistic disorder (AAD): A major subset of autism. *Ann Clin Psychiatry* 2009; 21: 148-61.
35. Nicholson G, Haier J. Role of chronic bacterial and viral infections in neurodegenerative neurobehavioral, psychiatric, autoimmune and fatiguing illness: part 1. *Brit J Med Practition* 2009; 2: 20-8.



Correspondencia: Alma Dzib-Goodin
Freelance neuroscience writer. 6450 Cape Cod CT, Lisle, Illinois
60532; USA. Phone: 001 (913) 7103 259
E-mail: alma@almadzib.com

*Artículo recibido: Junio 1; 2012.
Artículo aceptado: Junio 29, 2012.*