

# Encefalitis por herpes virus tipo 6 en paciente inmunocompetente

## Herpes virus type 6 encephalitis in an immunocompetent patient

KAROL RUEDA-VERGARA, CARLOS GARCÍA-MORÓN • BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2025.3802>

### Resumen

**Introducción:** la encefalitis por virus del herpes 6 (HHV-6) es una infección descrita principalmente en pacientes inmunosuprimidos; no obstante, existen algunos reportes de infección en pacientes inmunocompetentes.

**Caso clínico:** paciente masculino de 28 años sin antecedentes patológicos, que ingresa al servicio de urgencias por una semana de cefalea hemicraneana derecha, asociado a episodios de agitación psicomotora y desorientación. A la valoración de ingreso sin signos de focalización motora, ni presencia de signos meníngeos. La resonancia magnética de cerebro y angiografía inicial mostraron una hiperintensidad cortical en la secuencia FLAIR frontal e insular derecha. Presentó deterioro progresivo de estado de conciencia, por lo cual se realizó una tomografía de cráneo de control en la que se documentó hidrocefalia aguda. La punción lumbar tenía una presión de apertura de 36 cmH<sub>2</sub>O, con reporte de citoquímico inflamatorio, con hipogluorraquia, pleocitosis linfocítica, ADA 9.5 y PCR múltiple positiva para herpes tipo 6. Dados los hallazgos, ante sospecha de posible tuberculosis meníngea se inicia terapia con tetraconjugado, así como antiviral con ganciclovir por 14 días por aislamiento de HHV-6.

**Discusión:** la presentación clínica de nuestro paciente estuvo marcada por cambios comportamentales, confusión y delirio, en ausencia de inmunosupresión; síntomas compatibles con el perfil de una encefalitis viral, corroborada además por una PCR positiva en LCR. No obstante, el hallazgo de hidrocefalia aguda con hipogluorraquia severa, no reportados en la literatura para encefalitis por herpes, lleva a pensar en la presencia de diagnósticos diferenciales, como infección concomitante con TB meníngea. (*Acta Med Colomb* 2025; 50. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2025.3802>).

**Palabras clave:** *encefalitis, herpes tipo 6, inmunocompetente, infección.*

### Abstract

**Introduction:** herpes virus type 6 (HHV-6) encephalitis is an infection mainly described in immunosuppressed patients. However, there are some reports of infections in immunocompetent patients.

**Clinical case:** a 28-year-old male patient with no significant medical history was admitted to the emergency room due to a one-week history of right-sided headache, associated with episodes of psychomotor agitation and disorientation. On the admitting exam he had no motor focalization signs or meningeal signs. Initial brain magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography indicated cortical hyperintensity in the frontal and right insular FLAIR sequences. His state of consciousness deteriorated progressively, and therefore a follow-up cranial computed tomography scan was done, showing acute hydrocephaly. A lumbar puncture had an opening pressure of 36 cmH<sub>2</sub>O, with an inflammatory cytology report showing low cerebrospinal fluid (CSF) glucose, lymphocytic pleocytosis, 9.5 ADA and a multiplex PCR positive for herpes type 6. Given these findings, with the suspicion of possible meningeal tuberculosis, four-drug treatment was started along with antiviral treatment with ganciclovir for 14 days, due to HHV-6 isolation.

**Discussion:** Our patient's clinical presentation was marked by behavioral changes, confusion and delirium, in the absence of immunosuppression. These symptoms are compatible with a viral encephalitis profile, which was also corroborated by a positive CSF PCR. However, the findings of acute hydrocephalus with severely low CSF glucose, which are not reported in the literature on

Dra. Karol Rueda-Vergara: Neuróloga. Universidad del Rosario, Hospital Universitario Clínica San Rafael; Dr. Carlos García-Morón: Especialista en Epidemiología Clínica. Residente de Medicina Interna Fundación Universitaria Juan N Corpas, Hospital Universitario Clínica San Rafael. Bogotá DC, Colombia. Bogotá, D.C. (Colombia).

Correspondencia: Dr. Carlos García-Morón. Bogotá D.C. (Colombia).

E-Mail: [carlosgarcia@juanncorpas.edu.co](mailto:carlosgarcia@juanncorpas.edu.co)

Recibido: 08/X/2024 Aceptado: 21/II/2025

herpes encephalitis, raise the suspicion of a differential diagnosis, such as concomitant meningeal TB infection. (*Acta Med Colomb* 2025; 50. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2025.3802>).

**Keywords:** *encephalitis, herpes type 6, immunocompetent, infection*

## Introducción

El virus del herpes humano 6 (HHV-6) es un virus del género Roseolovirus de la subfamilia Betaherpesvirinae (1). El 1% de las personas sanas albergan secuencias de ADN del virus integradas en su genoma. El HHV-6 puede cursar con una latencia de por vida en el huésped después de la infección primaria y reactivarse en caso de inmunosupresión (2).

Las características clínicas de la encefalitis por HHV-6 incluyen alteración del nivel de conciencia, cambios de personalidad, comportamiento y convulsiones (1). La presencia de signos y síntomas neurológicos que sugiera encefalitis junto con resultados positivos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en LCR y la ausencia de otras explicaciones objetivas de la disfunción del sistema nervioso central (SNC) constituyeron los criterios comúnmente utilizados para diagnosticar la encefalitis por HHV-6 (2, 3).

La resonancia magnética y la tomografía computarizada (TC) proporcionan información útil en la evaluación de la infección a nivel del SNC. La resonancia magnética con contraste de gadolinio es mucho más sensible y es el estudio de neuroimagen de elección en la mayoría de los casos. Los cambios en la encefalitis aguda pueden incluir edema y anomalías en los ganglios basales, la corteza y la unión de la sustancia gris y sustancia blanca.

El tratamiento se basa en ganciclovir o valganciclovir (4, 5). En el caso de pacientes que su debut se presenta bajo un tratamiento hematológico, Foscarnet es el medicamento de elección (1).

La encefalitis por HHV-6 se presenta principalmente en pacientes con algún tipo de inmunocompromiso, descrita especialmente en paciente con historia de trasplantes. A continuación, presentamos el caso de un paciente inmunocompetente con encefalitis por herpes 6.

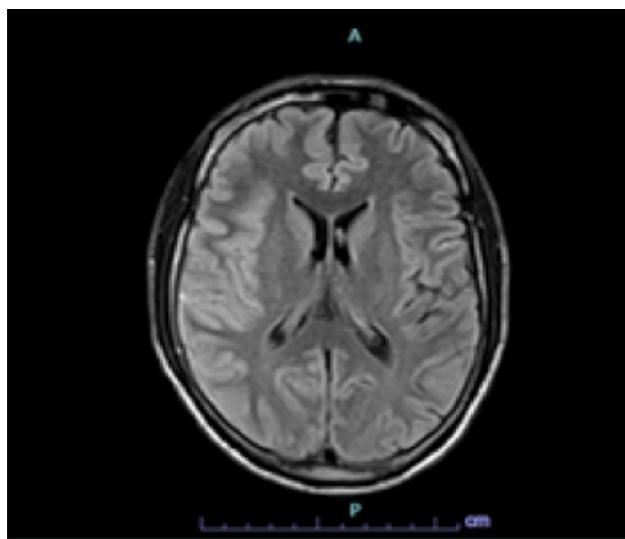
## Presentación del caso

Paciente masculino de 28 años sin antecedentes patológicos conocidos, el cual ingresa al servicio de urgencias por cuadro de una semana de evolución de cefalea hemicraneana derecha, de características inespecíficas, de intensidad variable, asociado a episodios de agitación psicomotora y desorientación.

A la valoración de ingreso por el servicio de neurología, se encuentra bradipsíquico, con conducta motora modulada, sin signos de focalización motora o sensitiva, y sin signos meníngeos. Se clasifica como una cefalea con banderas rojas, por lo que se realiza una tomografía de cráneo simple, la cual es interpretada como normal. Debido a la presencia de sustancias psicoactivas en orina al ingreso, se solicita resonancia cerebral y angiografía en fase arterial en

búsqueda de posibles signos de vasoespaso. Sin embargo, el estudio es técnicamente limitado por marcado artificio de movimiento por agitación psicomotora durante la toma del estudio. No obstante, llamaba la atención presencia de hiperintensidad cortical en FLAIR frontal e insular derecha (Figura 1). Se tomó electroencefalograma para descartar origen ictal de sintomatología, sin anomalías.

Ante persistencia de cefalea con cambios comportamentales se considera llevar a estudio de líquido cefalorraquídeo, pero este debe ser diferido por episodio de agitación y antecedente de alojamiento de proyectil por arma de fuego en región lumbar de localización desconocida, por lo que se planifica su realización por parte de radiología intervencionista. Al tercer día de estancia hospitalaria, el paciente presenta mayor deterioro de su estado neurológico con alucinaciones visuales y auditivas, mayor agitación psicomotora, desorientación, insomnio, taquicardia, y distermias. Debido a los hallazgos visualizados en la primera resonancia y la evolución clínica se decide iniciar cubrimiento empírico con aciclovir. Durante su observación en piso y, a pesar de terapia empírica, el paciente continúa con queja de cefalea severa, agitación a pesar de uso de terapia antipsicótica, requiriendo inmovilización de cuatro puntos. Ante la evolución tórpida e imposibilidad para toma de resonancia cerebral con sedación, se decide paso a TC de cráneo simple de control, en el que se evidencia una hidrocefalia comunicante aguda (Figura 2). Se procede entonces a realizar de forma emergente una ventriculostomía, trasladando al paciente a la unidad de



**Figura 1.** Resonancia de cerebro con hallazgos sugestivos de edema cortical frontoparietal derecho.

cuidado intensivo (UCI) y llevándolo a sedación profunda como medida neuroprotectora.

Este mismo día se logra punción lumbar, con presión de apertura de 36 cm H<sub>2</sub>O, con reporte de citoquímico inflamatorio con marcada hipogluorraquia, pleocitosis linfocítica, ADA 9.5 y PCR múltiple positiva para herpes tipo 6.

Dado hallazgos de hidrocefalia aguda, con marcada hipogluorraquia y ADA en límite superior, se consideró posibilidad diagnóstica de tuberculosis meníngea, para lo cual se inició terapia con dexametasona y cubrimiento empírico con tetraconjugado. Por el aislamiento de herpes 6, se cambia la terapia con aciclovir por ganciclovir fase de inducción a dosis de 5 mg/kg cada 12 horas por 14 días.

Tras el retiro de sedación, se documenta una oftalmoparesia y plejía braquiocrural derecha. Se realiza una neuroimagen de control en la que se documenta una hipodensidad pontina izquierda interpretada como un infarto vasculítico. A los doce días postoperatorios de ventriculostomía y ante presión intracraneal normal, el servicio de neurocirugía realiza retiro de derivación externa, la cual fue llevada a cultivo documentando *Pseudomonas aeruginosa* en punta de catéter.

Al completar 14 días de tratamiento con ganciclovir, se lleva a nuevo estudio de líquido cefalorraquídeo con presión de apertura 22 cm H<sub>2</sub>O, con persistencia de pleocitosis, mejoría de hipogluorraquia con respecto al primer estudio y PCR aún positiva para herpes 6, ADA 10.4. Se decide mantener manejo con tetraconjugado y se extiende tratamiento con ganciclovir a 21 días; además, se inicia cubrimiento antibiótico con meropenem.

A las 72 horas se hace nueva punción lumbar con el fin de complementar estudios en LCR, con PCR no tuberculosa negativa.

Al completar los 21 días de manejo con ganciclovir (fase de inducción), el paciente muestra una evolución clínica hacia la mejoría. Se realiza una punción lumbar de control con el fin de documentar esterilización del LCR tras completar tratamiento; no obstante, se obtiene nuevamente una PCR para herpes 6 positiva. En conjunto con el servicio de infectología, se decide administrar un nuevo esquema de ganciclovir por 21 días, con toma de carga viral e IgG en suero para virus del herpes 6, con inconvenientes para su realización por trámites administrativos.

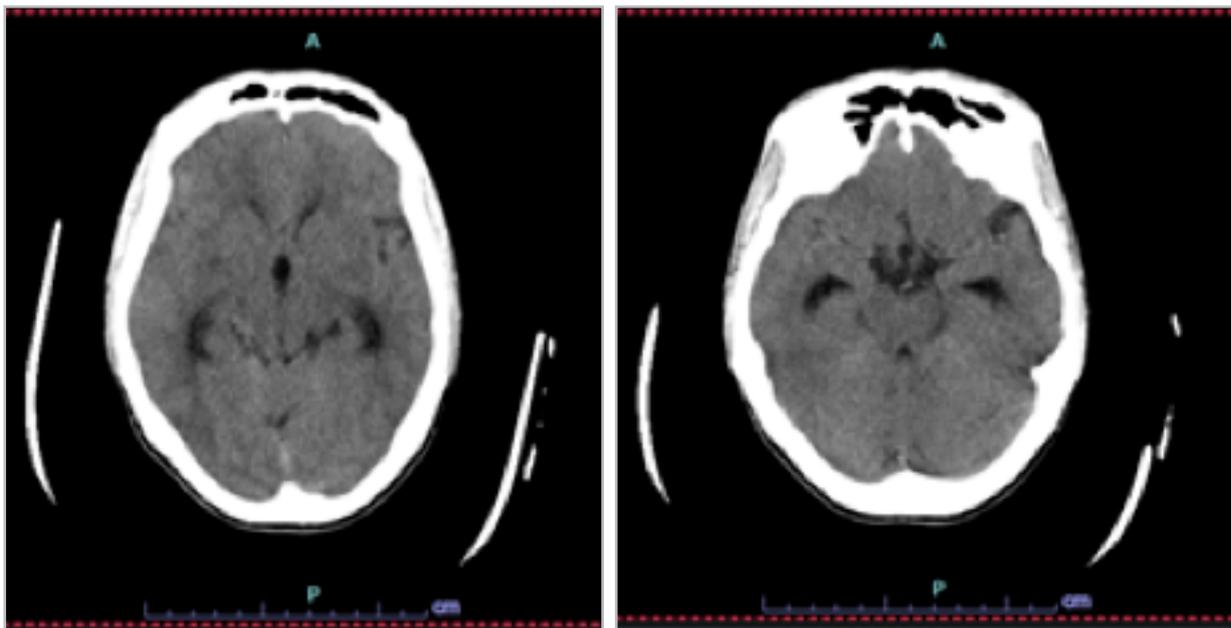
Asimismo, se solicitan estudios para evaluar inmunodeficiencia, incluyendo pruebas de anticuerpos para VIH 1 y 2, que resultaron no reactivos, así como una carga viral negativa. Además, se realizó una citometría de flujo para analizar los linfocitos T, obteniendo un porcentaje de CD4 de 45.42% y un porcentaje de CD8 de 29.22%. La relación CD4/CD8 fue de 1.55, lo cual se considera dentro de valores de referencia para un adulto.

Durante su estancia en sala de hospitalización presenta como complicación infecciosa una neumonía adquirida en el hospital, y es egresado a través de plan de atención domiciliaria.

Dos meses después, el paciente es evaluado de forma ambulatoria, documentando queja de cefalea de rasgo vascular episódica infrecuente, con mejoría en síndrome disejectivo y persistencia de paresia braquiocrural derecha, con requerimiento de asistencia en silla de ruedas.

## Discusión

El virus del herpes humano 6 (HHV-6) hace parte de los ocho miembros de la familia *Herpesviridae*, cuya principal característica es su capacidad por mantenerse latente en su



**Figura 2.** Tomografía de cráneo simple sugestiva de hidrocefalia: Aumento del tamaño en el asta lateral de los ventrículos laterales, así como ensanchamiento del III ventrículo.

huésped durante toda la vida y reactivarse durante períodos de relativa inmunosupresión (6), es un virus del género *Roseolovirus* de la subfamilia *Betaherpesvirinae* (1). Existen dos variantes estrechamente relacionadas, HHV-6A, que no ha sido ligada etiológicamente a ninguna enfermedad y HHV-6B responsable del exantema súbito en los niños (7).

La mayoría de los casos de encefalitis por HHV-6 han sido descritos en paciente inmunodeprimidos y postrasplante principalmente hematopoyéticos, como lo demuestran una recopilación de casos y estudios de cohortes (8, 9).

La presentación clínica de la enfermedad aguda es inespecífica y puede manifestarse como un síndrome febril, erupciones cutáneas, compromiso hematológico con leucopenia y trombocitopenia, especialmente en niños (7). También se pueden presentar trastornos electrolíticos, como hiponatremia debido a secreción inadecuada de hormona antidiurética o hipernatremia por diabetes insípida central, la hipernatremia casi siempre precede a la hiponatremia (10, 11).

La encefalitis por virus del herpes 6 generalmente se manifiesta con compromiso del sistema límbico, con pérdida de memoria a corto plazo, confusión, desorientación, encefalopatía, delirio y deterioro neurocognitivo. Las convulsiones del lóbulo temporal son frecuentes, pero los déficits neurológicos focales son raros (10, 12).

Erin Isaacson y colegas, en una revisión sistemática, describieron cuatro casos de pacientes inmunocompetentes, cuyas manifestaciones clínicas fueron variables e inespecíficas como labilidad emocional, cefalea, fofobia o síntomas respiratorios (13).

La presentación clínica de nuestro paciente estuvo marcada por cambios comportamentales, confusión y delirio, se descartó inmunodeficiencia adquirida y la proporción CD4/CD8 fue mayor a 1.

En pacientes inmunocomprometidos, la encefalitis por HHV-6 tiende a afectar el lóbulo temporal en su región mesial y puede semejarse a la encefalitis por virus del herpes simple (HSV). Noguchi et al. llevaron a cabo un estudio comparativo en pacientes diagnosticados con HHV-6 y HSV, para intentar diferenciar los hallazgos imagenológicos con el fin de ser una herramienta determinante en la decisión de la terapia empírica temprana. En la TC de cráneo simple, cuatro de los ocho pacientes con diagnóstico de HHV-6 no presentaron anomalías relevantes, en comparación con los pacientes con HSV en los que se documentó edema parenquimatoso, hipodensidad en zonas afectadas y realce giral anormal, con una diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) (14). En relación a los hallazgos en resonancia magnética cerebral, a todos los pacientes se les mostraron anomalías en el hipocampo y la amígdala, siendo la mayoría un compromiso bilateral; comparado con los pacientes con HVS, que además de tener cambios en el hipocampo y la amígdala, presentaron anomalías que incluyeron compromiso insular, frontal basal, medial, parieto occipital, sustancia gris profunda y lóbulo temporal, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ) (14).

El realce al medio de contraste no fue frecuente en pacientes con HHV-6 y el edema parenquimatoso también fue significativamente mayor en HVS que en HHV-6 (14).

En el caso particular de nuestro paciente, la tomografía de cráneo inicial fue normal, y la resonancia magnética cerebral no pudo ser interpretada completamente por artefactos de movimiento, teniendo como único hallazgo relevante el FLAIR con hiperintensidad frontoinsular derecha. Posteriormente, el paciente desarrolló una hidrocefalia comunicante, hallazgos que no documentamos en la literatura relacionados con HHV-6.

Yassin et al. analizaron los hallazgos imagenológicos de cinco pacientes con encefalitis por HHV-6 en estado de inmunosupresión por trasplante. Se documentó en cuatro pacientes una hiperintensidad en T2/FLAIR en lóbulo temporal bilateral, dos de ellos con restricción en la resonancia ponderada por difusión (DWI). Un paciente presentó compromiso en tálamo, hipotálamo, tallo cerebral y ganglios basales y otro presentó compromiso periventricular (1). Estos hallazgos tampoco se correlacionan con nuestro caso.

Isaacson et al. reportaron cuatro casos de HHV-6 en pacientes adultos inmunocompetentes, documentando en solo uno de ellos anomalías en la resonancia cerebral simple con compromiso en el lóbulo temporal (13).

En el caso particular de nuestro paciente, a pesar de contar con PCR para *Mycobacterium tuberculosis* y cultivos negativos, resulta difícil descartar de manera enfática una tuberculosis meníngea concomitante con una encefalitis por HHV-6, en el contexto de una hidrocefalia aguda (hallazgo no descrito en la literatura) y una hipoglucoorraquia tan severa.

Tres fármacos han demostrado eficacia en el tratamiento de la infección por HHV-6: ganciclovir, foscarnet y cidofovir. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la ADN polimerasa viral, en forma trifosforilada para ganciclovir y disfosforilada para foscarnet y cidofovir. Las estrategias terapéuticas se han extrapolado de los esquemas utilizados para citomegalovirus (15).

El Foro Internacional para el Manejo de Herpesvirus y la Sociedad Estadounidense de Trasplantes recomiendan iniciar terapia antiviral en caso de encefalitis, sugiriendo el uso de ganciclovir y foscarnet intravenoso (15).

Nuestro paciente completó 42 días de ganciclovir y actualmente se encuentra en fase de mantenimiento con terapia tetraconjugada, con evolución clínica aceptable y en rehabilitación integral. Aunque no se pudo verificar la esterilización del LCR, la mejoría clínica sugiere una respuesta favorable al tratamiento.

## Referencias

1. Yassin A, Al-Mistarehi AH, El-Salem K, Momani A, Al Qawasmeh M, Rodriguez R, et al. Clinical, radiological, and electroencephalographic features of HHV-6 encephalitis following hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of Medicine and Surgery*. 2020 Dec;60:81–6.
2. Berzero G, Campanini G, Vegezi E, Paoletti M, Pichiecchio A, Simoncelli AM, et al. Human Herpesvirus 6 Encephalitis in Immunocompetent and Immunocompromised Hosts. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation*. 2021;8(2):1–9.

3. **Domínguez-Gil M, Artero A, Oteo JA, Eiros JM.** Virología: diagnóstico sintomático de meningitis y encefalitis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2020;38(Supl 1):19–23.
4. **Melhuish A, McGill F.** Viral meningitis and encephalitis. *Medicine.* 2021;49(11):675–80.
5. **Gundamraj V, Hasbun R.** Viral meningitis and encephalitis: an update. *Current Opinion in Infectious Diseases.* 2023;36(3):177–85.
6. **De Bolle L, Naesens L, De Clercq E.** Update on Human Herpesvirus 6 Biology, Clinical Features, and Therapy. *Clinical Microbiology Reviews.* 2005;18(1):217–45.
7. **Agut H.** Deciphering the clinical impact of acute human herpesvirus 6 (HHV-6) infections. *Journal of Clinical Virology.* 2011;52(3):164–71
8. **Zerr DM.** Human herpesvirus 6 and central nervous system disease in hematopoietic cell transplantation. *Journal of Clinical Virology.* 2006;37:S52–6.
9. **Guerra Vilca J, Cruz Montesinos D, Merizalde WM, Hidalgo Jaira L, Villacis VDP.** Encefalitis Por Virus Herpes Humano Tipo 6 En Una Adolescente Con Lupus Eritematoso Sistémico. Primer Caso Reportado En El Ecuador. *Rev Medica Vozandes.* 2021;31:114–6.
10. **Ward KN.** Child and adult forms of human herpesvirus 6 encephalitis. *Current Opinion in Neurology.* 2014;27(3):349–55.
11. **Coronado MR, Gutiérrez L, Durán D, Illodo O, Cruz C.** Encefalitis por herpes virus tipo 6. *Rev Cub Med Mil.* 2006;35(3):3–8.
12. **Erinie Mekheal, Tagliaferri AR, Vasquez K s, Rovena Pjetergjoka, Lobue G, Townsend D, et al.** A Rare Case of HHV-6 Encephalitis in an Immunocompetent Host: Case Report and Literature Review. *Cureus.* 2022;14(3):6–10.
13. **Isaacson E, Glaser CA, Forghani B, Amad Z, Wallace M, Armstrong RW, et al.** Evidence of Human Herpesvirus 6 Infection in 4 Immunocompetent Patients with Encephalitis. *Clinical Infectious Diseases.* 2005;40(6):890–3.
14. **Noguchi T, Yoshiura T, Hiwatashi A, Togao O, Yamashita K, Nagao E, et al.** CT and MRI Findings of Human Herpesvirus 6–Associated Encephalopathy: Comparison With Findings of Herpes Simplex Virus Encephalitis. *American Journal of Roentgenology.* 2010;194(3):754–60.
15. **Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A.** Laboratory and Clinical Aspects of Human Herpesvirus 6 Infections. *Clinical Microbiology Reviews.* 2015;28(2):313–35

