



Data de Submissão: 18/03/2019

Data de Aprovação: 17/11/2019

RELATO DE CASO

Meningite causada por herpesvírus humano tipo 6: um relato de caso

Meningoencephalitis caused by human her-pesvirus-6: a rare case report

Tony Tannous Tahan¹, Daniel Balaban², Matheus de Paiva Breziniski², Renata Rolim Sakiyama¹, Tyane de Almeida Pinto¹, Bruno Araújo Jardim³, Tatiane Emi Hirose¹, Andrea Maciel de Oliveira Rossoni¹

Palavras-chave:

Meningite Viral,
Criança,
Exantema Súbito,
Herpesvirus Humano 6.

Resumo

Meningites assépticas são comumente causadas por vírus. Na maioria dos casos (90%) o agente etiológico é o enterovírus, seguido por arbovírus, HIV, adenovírus, influenza e os vírus da família Herpesviridae. Entre estes, destaca-se o herpes simplex, o qual causa aproximadamente de 0,5% a 3% dos casos de meningite asséptica, sendo o herpes simplex 1 o mais frequente deste grupo. O herpesvírus humano tipo 6 (HHV-6), em casos mais raros, também pode estar associado à meningite em combinação com exantema súbito. Este relato objetiva apresentar um caso raro de meningite causada por HHV-6 em um lactente. No caso apresentado temos um lactente do sexo masculino, 1 ano e 2 meses de idade, com história prévia de epilepsia e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, encaminhado a hospital terciário após avaliação em pronto atendimento com queixa de febre, irritabilidade, sonolência e vômitos com 7 dias de evolução. Análise do líquido cefalorraquidiano com PCR positiva para HHV-6. Recebeu alta em bom estado geral após 14 dias de correto tratamento medicamentoso. A infecção pelo HHV-6 é, muitas vezes, subdiagnosticada por possuir sintomas pouco específicos que remetam o quadro à doença. A identificação etiológica é recomendada em crianças com manifestações atípicas ou imunodeficiência, permitindo tratamento adequado de forma precoce, a fim de se evitarem complicações e sequelas principalmente neurológicas.

¹ Universidade Federal do Paraná, Serviço de Infectologia Pediátrica - Curitiba - PR - Brasil.

² Universidade Federal do Paraná, Curso de Medicina - Curitiba - PR - Brasil.

³ Universidade Federal do Paraná, Serviço de Infectologia - Curitiba - PR - Brasil.

Endereço para correspondência:

Tyane de Almeida Pinto.

Universidade Federal do Paraná. Rua XV de Novembro, nº 1299, Centro, Curitiba, PR, Brasil. CEP: 80060-000. E-mail: tyane_almeida@hotmail.com



Keywords:

Meningitis,
Viral,
Child,
Exanthema Subitum,
Herpesvirus 6,
Human.

Abstract

Virus are a common cause of aseptic meningitis. In most cases (90%) the etiological agent is enterovirus, followed by arbovirus, HIV, adenovirus, influenza and the viruses of the Herpesviridae family. These include herpes simplex, which causes approximately 0.5% to 3% of aseptic meningitis, with herpes simplex 1 being the most frequent in this group. Human herpesvirus-6 (HHV-6), in rare cases, may also be associated with meningitis in combination with exanthema subitum. This report aims to present a rare case of meningoencephalitis caused by HHV-6 in an infant. In the present case, we have a male infant, 1 year and 2 months old, with a previous history of seizure and delayed neuropsychomotor development, referred to a tertiary hospital after a prompt evaluation with complaint of fever, irritability, somnolence and vomiting with 7 days of evolution. Analysis of cerebrospinal fluid with PCR positive for HHV-6. He was discharged in good general condition after 14 days of correct drug treatment. HHV-6 infection is often underdiagnosed because it has few specific symptoms. The etiologic identification is recommended in children with atypical manifestations or immunodeficiency, allowing adequate treatment in an early manner, in order to avoid complications and mainly neurological sequelae.

INTRODUÇÃO

Meningites assépticas são comumente causadas por vírus. Na maioria dos casos (90%) o agente etiológico é o enterovírus, seguido por arbovírus, HIV, adenovírus, influenza e os vírus da família *Herpesviridae*. Entre estes, destaca-se o herpes simplex, o qual causa aproximadamente de 0,5% a 3% dos casos de meningite asséptica, sendo o herpes simplex 1¹ o mais frequente deste grupo. O herpesvírus humano tipo 6 (HHV-6), em casos mais raros, também está associado à meningite em combinação com exantema súbito². Neste artigo, relata-se um caso de meningoencefalite causada por HHV-6.

RELATO DE CASO

Lactente do sexo masculino, 1 ano e 2 meses de idade, procedente de Prudentópolis/PR, foi encaminhado ao hospital terciário após avaliação em pronto atendimento com queixa de febre (temperatura axilar de 39,5°C), irritabilidade, sonolência e vômitos com 7 dias de evolução. Questionada, a mãe referiu presença de lesões de pele hiperemiadas dias antes do internamento. Foi iniciado tratamento com aciclovir e ceftriaxona.

Dois dias antes do início do quadro recebeu diagnóstico de amigdalite bacteriana e foi tratado com cefalexina. Tem história de um episódio único de crise convulsiva no primeiro trimestre de vida, tendo sido diagnosticado externamente como epilepsia; atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (não conseguia segurar objetos com as mãos, sem controle cervical, quando colocado em decúbito ventral não levantava a cabeça), nistagmos e ausência de fixação do olhar, percebidos aos 4 meses de vida. No momento da consulta, ainda não ficava em pé sem apoio e nem andava, falava apenas “mama” e “papa”. Atualmente em tratamento com fenobarbital e acompanhamento com neuropediatria. Sem histórico de convulsão desencadeada por estado febril ou de *rash* cutâneo. Gestação de 39 semanas sem intercorrências, apresentou icterícia após 7 dias do nascimento com bilirrubina total de 18mg/dL, tratado com fototerapia por 5 dias.

Pais possuem consanguinidade (primos de quarto grau), ambos com histórico de tratamento de crises convulsivas com fenobarbital, e um irmão sem patologias ou atrasos de desenvolvimento.

Ao exame físico inicial apresentou-se em regular estado geral, hiporcorado, hipoativo, irritado, com hipotonia axial,

eupneico, afebril e ausência de *rash* cutâneo. Frequência cardíaca de 120 batimentos por minuto e frequência respiratória de 30 movimentos por minuto, temperatura axilar de 36,8°C. Murmúrio vesicular presente e simétrico sem ruídos adventícios. Bulhas cardíacas rítmicas e normofonéticas sem sopros. Abdome sem alterações. Pupilas isocóricas e fotorreagentes, nistagmo com predomínio horizontal.

Exames laboratoriais de admissão evidenciaram apenas anemia, com funções hepática e renal normais. Prova de atividade inflamatória, proteína C-reativa de 10mg/dL (VR<1mg/dL). Análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) com 6.800 hemácias/mm³, 79 leucócitos/mm³ (5% de neutrófilos, 55% de linfócitos e 39% de monócitos), proteína 48,3mg/dL; ácido láctico 2,4mmol/dL; glicose 69mg/dL; baciloscopia negativa; Pandy negativo e PCR positiva para HHV-6 (Tabela 1).

Após a descoberta do agente etiológico foram suspensos ceftriaxona e aciclovir, sendo substituídos por ganciclovir 10mg/kg/dia e mantido por 14 dias. Criança apresentou evolução satisfatória, melhora da irritabilidade e sonolência. Recebeu alta em bom estado geral, após 14 dias de tratamento medicamentoso.

Um ano após o quadro de meningoencefalite o paciente retornou ao serviço de infectopediatria por repetidos quadros de candidíase oral e infecções de vias aéreas superiores. A investigação laboratorial descartou imunodeficiência. À avaliação e exame físico, ainda com atraso para a idade, mas já apresentava melhora no desenvolvimento: andava com apoio de uma mão, falava palavras simples “mamãe”, “papai”, “vovó” e “água”.

Permanece em acompanhamento com o serviço de neuropediatria para análise do atraso psicomotor e do episódio convulsivo o qual foi único e isolado. Eletroencefalograma apresentou padrão normal; ressonância magnética apresentou plagiocéfalia, acentuação do sulco frontotemporal e assimetria entre formações hipocámpais. Descartado o diagnóstico de epilepsia, orientada a suspensão de fenobarbital. Início de investigação com geneticista com painel para erro inato do metabolismo que até o momento da descrição deste relato de caso não apresentaram achados que justifiquem o quadro.

DISCUSSÃO

O HHV-6 faz parte da família *Herpesviridae*, um DNA vírus dividido em duas variantes, HHV-6A e HHV-6B sendo

Tabela 1. Exames laboratoriais.

EXAMES LABORATORIAIS		Valores de referência	
Atividade inflamatória	Proteína C-reativa	10mg/dL	<1mg/dL
Líquido cefalorraquidiano	Hemácias	6.800/mm ³	0/mm ³
	Leucócitos	79/mm ³ Neutrófilos 5% Linfócitos 55% Monócitos 39%	Até 5/mm ³ Neutrófilos 2%±4% Linfócitos 60%±20% Monócitos 30±15%
	Proteína	48,3mg/dL	15 a 40mg/dL
	Ácido láctico	2,4mmol/dL	1,13 a 2,23mmol/dL
	Ácido láctico	2,4mmol/dL	1,13 a 2,23mmol/dL
	Baciloscopia	Negativa	-
	Pandy	Negativo	-
	PCR	Positivo para HHV-6	-

que a variante HHV-6B é causadora da maior parte de casos relatados⁴ e a HHV-6A tendo como característica grande neurotropismo e neurovirulência⁵. O vírus HHV-6 infecta geralmente crianças nos dois primeiros anos de vida⁶, é raramente adquirido na vida adulta, sua soroprevalência em países industrializados chega a 95%⁶. A forma mais comum de transmissão parece ser via saliva, de mãe para filho⁸, sendo possível também a transmissão perinatal, pela via do parto. Sua replicação se dá de forma relativamente lenta em linfócitos T CD4+ ativados, por volta de 3 dias após a infecção os efeitos citopáticos podem ser observados, sendo que o período de incubação é de aproximadamente 9 dias. Como os outros herpesvírus, o HHV-6 estabelece latência após a infecção primária, inclusive no sistema nervoso central (SNC), tendo sido demonstrada sua existência no líquido cefalorraquidiano de pessoas assintomáticas, podendo ser reativado em pacientes imunocomprometidos².

As manifestações clínicas variam com a idade e com o estado imunológico dos pacientes. As infecções congênitas ocorrem em 1% de recém-nascidas, sendo a maioria assintomáticas⁹. Podem ocorrer alterações no neurodesenvolvimento como atraso neuropsicomotor¹⁰. Apesar da infecção congênita estar associada com manifestações mais severas (falência respiratória, anomalias cardíacas e gastrointestinais), o papel do HHV-6 ainda não foi determinado¹¹.

Em crianças imunocompetentes a manifestação clássica da infecção primária por HHV-6 é o exantema súbito (roséola infantum) (Figura 1). Hepatite, miocardite e encefalites podem ocorrer algumas vezes em coinfeção com outras doenças virais¹². A infecção por HHV-6 também se mostrou associada a convulsões febris e a manifestações menos comuns como meningoencefalites, epilepsia de lobo temporal mesial e hepatite².

O diagnóstico de infecções primárias na infância é baseado na clínica. A investigação laboratorial é raramente utilizada, pois a doença em crianças imunocompetentes, com a apresentação clássica, é autolimitada. Entretanto, é preciso sempre estar atento às manifestações atípicas. A identificação etiológica é recomendada em crianças com manifestações atípicas ou imunodeficiência, permitindo tratamento adequado de forma precoce, a fim de se evitar complicações e sequelas principalmente neurológicas.

**Figura 1.** Roséola infantum, manifestação típica da infecção por HHV-6.

Para os casos que necessitem de tratamento é recomendado o uso de foscarnet ou ganciclovir. Cidofovir também é efetivo contra HHV-6A e HHV-6B, porém possui maior nefrotoxicidade¹³.

A infecção pelo HHV-6 é, muitas vezes, subdiagnosticada por possuir sintomas pouco específicos que remetam o quadro à doença. Mas seu reconhecimento é importante, haja vista os casos relacionados à infecção do sistema nervoso central, como a meningite descrita neste relato, nas quais o tratamento inadequado poderia resultar em danos irreversíveis ao desenvolvimento e a vida dos pacientes. A identificação laboratorial do vírus é necessária em crianças com manifestações

atípicas ou em crianças imunocomprometidas, permitindo o início do tratamento correto no tempo mais breve possível a fim de evitar complicações.

REFERÊNCIAS

1. Pannebecker JL, Cano PMN, Baruki Neto T, Farias LCN, Carrijo CP. Meningoencefalite herpética associada à intoxicação por anticonvulsivantes. *Resid Pediatr*. 2017;7(3):107-9. DOI: <https://doi.org/10.25060/residpediatr-2017.v7n3-05>
2. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009.
3. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infection. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Abr;28(2):313-35.
4. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM, Costanzo MA, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med*. 1994 Ago;331(7):432-8.
5. Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC, Long C, Epstein LG, Insel RA, et al. Persistence of human herpesvirus 6 according to site and variant: possible greater neurotropism of variant A. *Clin Infect Dis*. 1998 Jan;26(1):132-7.
6. Zerr DM, Meier AS, Selke SS, Frenkel LM, Huang ML, Wald A, et al. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N Engl J Med*. 2005 Fev;352(8):768-76.
7. Okuno T, Takahashi K, Balachandra K, Shikari K, Yamanishi K, Takahashi M, et al. Seroepidemiology of human herpesvirus 6 infection in normal children and adults. *J Clin Microbiol*. 1989 Abr;27(4):651-3.
8. Levy JA, Ferro F, Greenspan D, Lennette ET. Frequent isolation of HHV-6 from saliva and high seroprevalence of the virus in the population. *Lancet*. 1990 Mai;335(8697):1047-50.
9. Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC, Boettlich C, McDermott MP, Lofthus GK, et al. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). *J Pediatr*. 2004 Out;145(4):472-7.
10. Caserta MT, Hall CB, Canfield RL, Davidson P, Lofthus G, Schnabel K, et al. Early developmental outcomes of children with congenital HHV-6 infection. *Pediatrics*. 2014 Dez;134(6):1111-8.
11. Rentz AC, Stevenson J, Hymas W, Hillyard D, Stoddard GJ, Taggart EW, et al. Human herpesvirus 6 in the newborn intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007 Abr;26(4):297-9.
12. Irving WL, Chang J, Raymond DR, Dunstan R, Grattan-Smith P, Cunningham AL. Roseola infantum and other syndromes associated with acute HHV6 infection. *Arch Dis Child*. 1990 Dez;65(12):1297-300.
13. Dewhurst S. Human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 infection of the central nervous system. *Herpes*. 2004 Jun;11(Supl 2):105A-11A.