

bility and early-onset parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;61:207–10.

5. Hamdan FF, Myers CT, Cossette P, Lemay P, Spiegelman D, Laporte AD, et al. High Rate of Recurrent De Novo Mutations in Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Am J Hum Genet.* 2017;101:664–85.

D. Martín Fernández-Mayoralas<sup>a,\*</sup>, N. Muñoz Jareño<sup>b</sup>,  
A. Alba Menéndez<sup>c</sup> y A. Fernández-Jaén<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup> *Departamento de Neuropediatría, Hospital Universitario Quirónsalud, Madrid, España*

<sup>b</sup> *Hospital Quirónsalud Sur, Alcorcón, Madrid, España*

<sup>c</sup> *Genómica y Medicina, Instituto de Estudios Celulares y Moleculares, Lugo, España*

<sup>d</sup> *Facultad de Medicina, Universidad Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, Madrid, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [daniel.martinf@quironsalud.es](mailto:daniel.martinf@quironsalud.es)  
(D. Martín Fernández-Mayoralas).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.06.008>  
0213-4853/

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Meningoencefalitis por HHV-6 en un paciente inmunocompetente asociado a coinfección por virus de la gripe



### HHV-6 meningoencephalitis in an immunocompetent patient associated with influenza virus co-infection

Sr. Editor:

La primoinfección por herpesvirus humano 6 (HHV-6), de afectación típica en población pediátrica, suele cursar con fiebre y exantema súbito<sup>1,2</sup>. Su presentación como encefalitis es infrecuente<sup>2</sup>. Tras la primoinfección, permanece en estado latente integrado en el tejido cerebral, células mononucleares y glándulas salivares, pudiendo reactivarse en situaciones de inmunodepresión (trasplantados, VIH o síndromes linfoproliferativos)<sup>1,2</sup>. La reactivación puede ser asintomática o manifestarse con fiebre y rash cutáneo, siendo excepcional la neumonía, hepatitis o encefalitis<sup>2</sup>. Se han documentado casos, sin embargo, de meningoencefalitis en individuos inmunocompetentes, asociada ocasionalmente a coinfección por otros microorganismos<sup>3,4</sup>.

Describimos el caso de un paciente adulto e inmunocompetente con meningoencefalitis y coinfección por HHV-6 y virus B de la gripe.

Se trata de un varón de 57 años, portador de la mutación del Factor V de Leyden, entre cuyos antecedentes destaca una meningoencefalitis no filiada hace 13 años y un ictus isquémico lacunar sin secuelas. La semana posterior a un cuadro catarral presenta un episodio de 24 horas de evolución de fiebre, cefalea, cervicalgia, confusión y crisis tónico-clónica generalizada con recuperación incompleta posterior. Es trasladado al servicio de urgencias, donde se encuentra estuporoso, con lenguaje escaso y rigidez nuchal, objetivándose fiebre de hasta 40 °C. El análisis urgente de líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra una leve pleocitosis linfocitaria (10 células), hiperproteínorraquia (55 mg/dL) y normoglucoorraquia, encontrándose la tomografía computarizada (TC) craneal sin contraste normal. Se inicia tratamiento antibiótico y antiviral empírico

con ceftriaxona, vancomicina, doxiciclina y aciclovir y antiépilético con levetiracetam. Durante su ingreso se completa el estudio analítico y de neuroimagen con resonancia magnética (RM), descartando el origen vascular, estructural, tóxico-metabólico, autoinmune y paraneoplásico. El estudio de origen infeccioso para los microorganismos más frecuentes no objetiva agente causal. En el resto de las pruebas complementarias sólo destaca la presencia en el electroencefalograma de una lentificación difusa sin actividad epiléptica. Tras leve mejoría inicial el paciente presenta empeoramiento del nivel de alerta, por lo que se repite el análisis de LCR y se amplía el estudio etiológico. En esta ocasión el exudado nasofaríngeo constata la presencia del virus de la gripe tipo B y en el análisis microbiológico de LCR destaca la positividad para HHV-6 mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa, resultando negativo el resto de los virus testados y el cultivo bacteriológico. Ante estos hallazgos, se decide cambio de tratamiento a ganciclovir y oseltamivir durante 14 y cuatro días, respectivamente. Tras ello, el paciente evoluciona favorablemente hasta resolución completa de la clínica.

El HHV-6 es un virus neurotrofo cuyo reconocimiento como patógeno emergente del sistema nervioso central ha ido en aumento. La encefalitis por HHV-6 es una complicación grave en inmunocomprometidos, mientras que en inmunocompetentes se han descrito únicamente casos aislados<sup>1</sup>. Se ha demostrado la presencia de carga viral de HHV-6 en un 40% de pacientes con encefalitis de causa desconocida, sin embargo, se cuestiona la relevancia clínica del HHV-6 detectado en el LCR de estos pacientes<sup>1</sup>.

La literatura disponible acerca de esta entidad revela que afecta más frecuentemente a pacientes jóvenes (mediana de edad de 29 años). Clínicamente, cursa con alteración del comportamiento y del nivel de conciencia, signos neurológicos focales y crisis epilépticas con progresión ocasional a estatus epiléptico, encefalomielitis o encefalitis recidivante, especialmente en inmunocomprometidos<sup>1,5–8</sup>. Puede haber alteraciones de señal en RM, predominantemente en lóbulo temporal medial, que se resuelven posteriormente. No obstante, la neuroimagen puede ser estrictamente normal<sup>2</sup>. El LCR suele mostrar pleocitosis linfocitaria variable (9–155 células/ $\mu$ L) y proteínorraquia variable e hipoglucoorraquia, eventualmente<sup>1,2,7</sup>. Dada la

ausencia de ensayos clínicos aleatorizados, no existe consenso acerca de su tratamiento actualmente. La guía clínica americana de enfermedades infecciosas recomienda ganciclovir, con riesgo de desarrollo de resistencias, o foscarnet, habiéndose publicado casos donde combinan ambos<sup>2,7</sup>. En general, el pronóstico es bueno<sup>2</sup>.

En este caso, el paciente desarrolla un cuadro clínico de características similares a las descritas en la literatura, con la excepcionalidad de la coinfección por el virus B de la gripe, lo que impide la atribución exclusiva de algunas manifestaciones. Se han descrito convulsiones en pacientes adultos con infección gripal<sup>9</sup>. Se han documentado casos de coinfección en población pediátrica japonesa<sup>3,4</sup>, siendo este el primer caso en un adulto inmunocompetente, a nuestro conocimiento. Se postula que la infección inicial del virus de la gripe pueda actuar como responsable de un estado de inmunodepresión transitoria, desencadenando así la reactivación de virus<sup>3,4</sup>.

A pesar de su infrecuencia, debemos considerar el HHV-6 en el diagnóstico diferencial de una meningoencefalitis linfocitaria de causa desconocida en adultos inmunocompetentes, especialmente si presenta un factor precipitante que favorezca su reactivación, como la infección gripal.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Krishnan P, Ramadas P, Chakravarty R, Sah B. A Rare and Fatal Case of Viral Encephalitis in an Immunocompetent Host. *Am J Med Sci*. 2017;353:194–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2016.07.006>.
- Yilmaz M, Yasar C, Aydin S, Derin O, Polat B, Ertan G, et al. Human Herpesvirus 6 encephalitis in an immunocompetent pregnant patient and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;171:106–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.05.026>.
- van Zeijl J, Bakkers J, Wilbrink B, Melchers W, Mullaart R, Galama J. Influenza-Associated Encephalopathy: No Evidence for Neuroinvasion by Influenza Virus nor for Reactivation of Human Herpesvirus 6 or 7. *Clin Infect Dis*. 2005;40:483–5, <http://dx.doi.org/10.1086/427027>.
- Sugaya N, Yoshikawa T, Miura M, Ishizuka T, Kawakami C, Asano Y. Influenza Encephalopathy Associated with Infection with Human Herpesvirus 6 and/or Human Herpesvirus 7. *Clin Infect Dis*. 2002;34:461–6, <http://dx.doi.org/10.1086/338468>.
- Yao K, Honarmand S, Espinosa A, Akhyani N, Glaser C, Jacobson S. Detection of human herpesvirus-6 in cerebrospinal fluid of patients with encephalitis. *Ann Neurol*. 2009;65:257–67, <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21611>.
- Shahani L. HHV-6 encephalitis presenting as status epilepticus in an immunocompetent patient. *BMJ Case Rep*. 2014, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2014-205880> (sep19 1):bcr2014205880-bcr2014205880.
- Troy S, Blackburn B, Yeom K, Finley Caulfield A, Bhangoo M, Montoya J. Severe Encephalomyelitis in an Immunocompetent Adult with Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 and Clinical Response to Treatment with Foscarnet plus Ganciclovir. *Clin Infect Dis*. 2008;47:e93–6, <http://dx.doi.org/10.1086/593315>.
- Sawada J, Nakatani-Enomoto S, Aizawa H, Katayama T, Ito T, Aburakawa Y, et al. An Adult Case of Relapsing Human Herpesvirus-6 Encephalitis. *Intern Med*. 2007;46:1617–20, <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.46.0239>.
- Ruisanchez-Nieva A, Martínez-Arroyo A, Gomez-Beldarrain M, Bocos Portillo J, García-Monco J. Influenza-associated seizures in healthy adults: Report of 3 cases. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2017;8:12–3, <https://doi.org/10.1016%2Fj.ebcr.2017.01.003>.

R. Jiménez Bolaños\*, A. Díaz Díaz,  
I. Sánchez-Miranda Román y J.P. Castellano Santana

*Servicio de Neurología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España*

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [rayco.jb.92@gmail.com](mailto:rayco.jb.92@gmail.com)  
(R. Jiménez Bolaños).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.06.007>  
0213-4853/

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Síndrome de Jansen-de Vries. Primer caso diagnosticado en España

### Jansen-de Vries syndrome. First case diagnosed in Spain

*Sr. Editor:*

El síndrome de Jansen-de Vries (JDVS: MIM#617450), también conocido como «trastorno del desarrollo intelectual con dificultades gastrointestinales y umbral de dolor alto (IDDGIP)», es una enfermedad autosómica dominante<sup>1,2</sup> descrita en menos de 20 pacientes<sup>1</sup>, siendo este caso, hasta



donde sabemos, el primero diagnosticado en España. Además de por su extrema rareza, su interés radica en un patrón atípico de activación sexual obsesiva, y en la ausencia de discapacidad intelectual.

El gen *PPM1D* es un miembro de la familia PP2C de proteínas fosfatasa serina/treonina, que codifican la proteína fosfatasa  $Mg^{2+}/Mn^{2+}$  dependiente de 1D. Este gen participa en la regulación negativa del estrés celular dependiente de p53<sup>3</sup>. Jansen et al. fueron los primeros en identificar mutaciones *de novo* de tipo truncante o *frameshift* en los exones 5 y 6 del gen *PPM1D*<sup>2</sup>, como responsables de un síndrome que se caracteriza por un fenotipo peculiar, discapacidad intelectual, afectación del lenguaje y de la conducta, dificultades gastrointestinales con períodos de vómitos<sup>2</sup>, elevada sensibilidad para los sonidos y baja para el dolor<sup>2,4</sup>.