

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

ENCEFALITIS POR HERPES VIRUS
HUMANO TIPO 6 Y SÍNDROME DE MEIGE
EN UN HUÉSPED INMUNOCOMPETENTE

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN :

PEDIATRÍA MÉDICA

P R E S E N T A

DRA. SOL STELLA ROMERO SÁNCHEZ

TUTOR DE TESIS
DR. MARTE HERNÁNDEZ PORRAS

MÉXICO, D. F.

ABRIL

2011

INP
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN



TITULO DE TRABAJO

**ENCEFALITIS POR HERPES VIRUS HUMANO TIPO 6
Y SINDROME DE MEIGE
EN UN HUÉSPED INMUNOCOMPETENTE**

DR. GUILLERMO SOLOMON SANTIBAÑEZ

DIRECTOR GENERAL DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA

DR. JOSE N. REYNES MANZUR

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA

JEFE DEL DEPTO DE PRE Y POSGRADO

DR. MARTE HERNÁNDEZ PORRÁS

TUTOR DE TESIS



ÍNDICE

Resumen.....	4
Introducción.....	5
Reporte de caso.....	9
Discusión.....	11
Conclusiones.....	14
Bibliografía.....	16

RESUMEN

Introducción: El herpes virus humano tipo 6 (HHV-6) pertenece al género Roseolovirus, subfamilia Betaherpesviridae, fue aislado por primera vez en 1986 a partir de linfocitos en sangre periférica de pacientes con síndromes linfoproliferativos. La infección por HHV-6 esta ampliamente distribuida en el mundo. Los estudios de seroprevalencia sugieren que más del 90% de los adultos son seropositivos para la infección. La frecuencia del virus como causante de infección del SNC no se ha establecido. El síndrome de Meige es una enfermedad rara caracterizada por distonía oromandibular y blefaroespasma.

Reporte de caso: masculino de 11 años, previamente sano, con otalgia bilateral, odinofagia, vómito, somnolencia, astenia, adinamia, disminución en la fuerza de extremidades inferiores, mirada perdida, bradilalia, bradipsiquia, desorientación al medio, a la exploración física conductos auditivos hiperémicos, abombamiento de membrana timpánica, faringe hiperémica, neurológicamente somnoliento, Glasgow 13, Kerning y Brudzinsky negativos, blefaroespasma, espasmos musculares en cara, fasciculaciones linguales, protrusión lingual, incapacidad para deglución, fuerza muscular 4/5. LCR sugestivo de infección viral. Inmunofluorescencia indirecta positiva para virus herpes humano tipo 6 (HHV-6) en LCR. Se diagnostica encefalitis viral por herpes virus humano tipo 6.

Discusión y Conclusiones: La encefalitis por herpes virus humano tipo 6 en niños es una condición clínica poco frecuente, usualmente ocurre en pacientes con terapia o enfermedad inmunosupresora. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, actualmente no hay reportes de casos de encefalitis por herpes virus tipo 6 en los que se haya presentado el síndrome de Meige como manifestación de infección en SNC.

Palabras clave: virus herpes humano 6, encefalitis, inmunocompetente, síndrome de Meige.

ABSTRACT

Introduction: Human herpesvirus 6 (HHV-6) belong to the Roseolovirus genus, of the Betaherpesviridae subfamily, was first isolated in 1986 from peripheral blood lymphocytes in patients with lymphoproliferative disorders. HHV-6 infection is widespread throughout the world. Seroprevalence studies suggest that more than 90% of adults are seropositive for infection. The frequency of virus to cause CNS infection has not been established. Meige syndrome is a rare disease characterized by oromandibular dystonia and blepharospasm.

Case report: 11 year old male, previously healthy, with bilateral otalgia, odynophagia, vomiting, drowsiness, fatigue, weakness, decreased lower extremity strength, stare, bradilalia, bradypsychia, disorientation to the

environment, physical examination, hyperemic ear canal, bulging tympanic membrane, pharynx hyperemic, neurologically sleepy, Glasgow 13, Kerning and negative Brudzinsky, blepharospasm, muscle spasms in face, twitching tongue, tongue protrusion, inability to swallow, muscle strength 4/5. CSF suggestive of viral infection. Indirect immunofluorescence positive for HHV-6 in CSF. Viral encephalitis is diagnosed by human herpesvirus 6.

Discussion and Conclusions: Human herpesvirus 6 encephalitis in children is a rare clinical condition, usually occurs in patients with immunosuppressive therapy or disease. The clinical manifestations are nonspecific, there are currently no reports of cases of human herpesvirus 6 encephalitis in which was filed Meige syndrome as a manifestation of CNS infection.

Keywords: human herpesvirus 6, encephalitis, immunocompetent, Meige syndrome.

INTRODUCCIÓN

El herpes virus humano tipo 6 (HHV-6), pertenece al género Roseolovirus, familia Herpesviridae, subfamilia Betaherpesviridae, fue aislado por primera vez en 1986 a partir de linfocitos en sangre periférica de pacientes con síndromes linfoproliferativos. 1, 2, 3, 4

Se han diferenciado 2 subespecies denominadas HHV-6A y HHV-6B, con una identidad genética del 95%. La importancia clínica y epidemiológica del HHV-6A no se ha definido por completo, se sabe que es más neurotrópico, por lo que se ha asociado a trastornos neurológicos como esclerosis múltiple y recientemente con romboencefalitis. El HHV-6B es más prevalente, y es responsable del exantema súbito de la infancia. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

El HHV-6 fue etiológicamente ligado a enfermedad humana en 1988, cuando se describió la asociación del virus con roseola infantil (exantema súbito), posteriormente resultó ser un agente ubicuo, que infecta a casi todos los individuos en los primeros meses de vida y es capaz de reactivarse tanto en individuos inmunocompetentes como inmunosuprimidos. La infección ocurre en

todo el mundo, sin restricción geográfica. En los primeros meses de vida existe protección con anticuerpos maternos, por lo que la incidencia de la infección es más frecuente entre los 6 y 9 meses de vida. Los estudios de seroprevalencia indican que más del 90% de los adultos son seropositivos para la infección. La forma de transmisión es fundamentalmente a través del contacto con secreciones salivales. La transmisión intrauterina o perinatal es poco frecuente, las infecciones congénitas ocurren aproximadamente en el 1% de los recién nacidos y generalmente son asintomáticas. No se ha detectado DNA del HHV-6 en leche materna. 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12

La célula diana del HHV-6 es el linfocito T CD4+ activado, sin embargo, el virus posee un tropismo celular de amplio espectro, siendo también capaz de infectar células Natural Killer (NK), monocitos-macrófagos, células dendríticas, astrocitos, oligodendrocitos, fibroblastos, células endoteliales y células epiteliales. El CD46, que participa en la regulación del sistema de complemento, constituye un componente esencial del receptor de membrana del HHV-6 y está presente en la superficie de todas las células nucleadas. 1, 2, 3, 6, 10

Los estudios *in vitro* sugieren que el VHH6 posee propiedades inmunomoduladoras, entre las que se incluyen alteraciones en la expresión de moléculas de activación inmunológica (CD3, CD46, CCR7 o CXCR4) o de citoquinas (IL-2, interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa, IL-1beta, IL-10, IL-12 e IL-15), aspectos que probablemente contribuyen de forma importante a la patogenia de la infección y en especial a su potencial inmunosupresor. 3

En la historia natural de la infección por HHV-6 hay tres períodos, la

infección primaria o primoinfección, la cual se caracteriza por un modelo agudo de replicación viral en las glándulas salivales, desde este sitio se produce una fase virémica que lo disemina a numerosos órganos como el sistema nervioso central, piel, riñones, pulmones, ganglios linfáticos y médula ósea. El anticuerpo anti-HHV-6 es detectable entre los 6-7 días después de la infección, el pico de producción de IgM se presenta en la segunda semana y permanece detectable 2 meses, los anticuerpos IgG aparecen 2 semanas después de la infección y permanecen detectables de por vida. En niños, la infección primaria puede cursar asintomática, aproximadamente 17% desarrolla exantema súbito, 13% crisis convulsivas febriles, y la mayoría presenta síndrome febril inespecífico, que representa aproximadamente el 10% de los casos que ingresan a urgencias por fiebre en niños menores de 2 años. Las complicaciones son raras e incluyen hepatitis fulminante, artritis, encefalitis y síndrome hemofagocítico. En adultos, la infección primaria es rara, las manifestaciones clínicas más comunes son enfermedad febril inespecífica o mononucleosis-like. El segundo periodo se produce en niños o adultos sanos, es asintomática, el HHV-6 se encuentra limitado a las glándulas salivales, infectando crónicamente con un bajo nivel de replicación, de forma latente, sin replicación activa en las poblaciones linfocitarias. El tercer periodo ocurre frecuentemente en huéspedes inmunosuprimidos, por reactivación o reinfección del virus, con manifestaciones clínicas más severas como encefalitis, encefalopatía, hepatitis, neumonitis. En este momento se ubica su posible papel etiológico en enfermedades linfoproliferativas. 1, 2, 3, 5, 6, 8, 10, 11, 13

Hay varios métodos utilizados para el diagnóstico de infección por HHV-

6, como PCR, pruebas serológicas, cultivo viral, hibridación in situ e inmunohistoquímica. El HHV-6 tiene la capacidad de persistir y establecer latencia, esto ocasiona problemas para distinguir la replicación viral activa de la infección latente. La PCR con transcripción inversa, se ha desarrollado para detectar ARNm, el cual es un indicador de infección activa. La detección de anticuerpos IgM o IgG en suero o LCR, no distingue la infección activa de la infección latente. El cultivo viral es difícil, requiere tiempo y no se realiza habitualmente. La inmunohistoquímica es una herramienta valiosa, sin embargo es altamente invasiva y en general no está disponible. La PCR en tiempo real es la técnica que cada vez más se utiliza, muestra sensibilidad y especificidad del 98 y 94% respectivamente, es reproducible, no es invasiva, se utiliza para cuantificar la carga viral, con la cual es posible diferenciar la infección activa de la forma latente, y permite valorar la eficacia de la terapia antiviral durante el curso de la enfermedad.^{3,4}

La presencia y distribución del HHV-6 en el tejido cerebral normal, ocasiona incertidumbre en el papel etiológico preciso en los trastornos del SNC. La encefalitis es una complicación rara de la infección primaria, por lo que no se ha podido definir un porcentaje, es más frecuente en personas con enfermedad o terapia inmunosupresora, por reinfección o reactivación del virus.

9

El síndrome de Meige se define como una distonía focal, caracterizada por la combinación de blefaroespasmos en asociación con alguna de las siguientes distonías craneales: laríngea, faríngea, oromandibular y bucolingual.

14

Presentamos el caso de encefalitis por HHV-6 en niño inmunocompetente de 11 años de edad, quién presenta como manifestación clínica más importante blefaroespasmó y distonía oromandibular.

REPORTE DE CASO

Masculino de 11 años, previamente sano, originario y residente del Distrito Federal, nivel socioeconómico medio, sin antecedentes patológicos, esquema de inmunización completo para su edad, quien 6 días previos a su ingreso presenta otalgia bilateral, niega la presencia de otra sintomatología, 48 horas después presenta odinofagia y 1 vómito de contenido gastrointestinal, acude con médico, quien maneja con lincomicina y oxalamina durante 3 días, sin remisión del cuadro, al cuarto día de evolución presenta somnolencia, astenia y adinamia con persistencia de la otalgia, acude con mismo médico, cambiando tratamiento por ceftriaxona 1 gr intramuscular cada 24 horas, administrándose 2 dosis, a los 6 días de evolución se agrega disminución en la fuerza de extremidades inferiores, mirada perdida, bradilalia, bradipsiquia, con desorientación al medio, persiste somnoliento por lo que acude a valoración al INP. A su ingreso masculino eutrófico, pupilas isocóricas normorreflécticas, conductos auditivos hiperémicos con abombamiento de membrana timpánica, reflejo luminoso presente, faringe hiperémica, hipertrofia amigdalina grado III, neurológicamente: somnoliento, Glasgow 13 (respuesta motora 6/6, verbal 4/5, ocular 3/4), Kerning y Brudzinsky negativos, sensibilidad conservada, fuerza muscular 4/5 en miembros inferiores. Se realiza punción lumbar encontrando en LCR agua de roca, MP 41mg/dl, glucosa 59mg/dl, sin película, 30

células/mm³, 96% mononucleares y 4% polimorfonucleares, tinción Gram negativa. TAC de cráneo simple y contrastada sin alteraciones. Se sospecha encefalitis viral y se inicia tratamiento con aciclovir 1500mgm2SC/día y amoxicilina 80mgkgdía por OMA. El paciente presenta evolución tórpida, persiste somnoliento, alterna con periodos de irritabilidad, y fasciculaciones linguales. Se realiza Resonancia magnética la cual muestra algunas celdillas mastoideas ocupadas por líquido de manera bilateral. EEG anormal en vigilia y sueño con lentificación generalizada delta (grado II-III), de predominio en regiones temporales y frontales de ambos hemisferios cerebrales, sin actividad epileptiforme. Durante su internamiento presenta blefaroespasmos caracterizado por episodios de cierre palpebral con imposibilidad para la apertura espontánea, espasmos musculares en cara, fasciculaciones linguales, protrusión lingual, sialorrea, incapacidad para deglución, comunicación solo mediante apertura ocular y sonidos guturales, discapacidad para la marcha. Valoración por el servicio de Neurología Pediátrica, quienes concluyen que el blefaroespasmos y la distonía oromandibular corresponden al síndrome de Meige, por lo que se inicia manejo con trihexifenidilo y toxina botulínica. Resonancia magnética de control con atrofia cerebral cortico-subcortical rápidamente progresiva, en relación al estudio previo. Se reportan virales en LCR encontrando Herpes simple negativo, Epstein Barr negativo, CMV negativo e inmunofluorescencia indirecta positiva para Herpes virus tipo 6, por lo que se suspende aciclovir y se inicia manejo con ganciclovir 5mgkgdía durante 21 días. El cultivo de LCR fue negativo. EEG de control muestra lentificación difusa y aumento de excitabilidad cortical, no paroxístico. Mecánica

de la deglución que reporta nula succión con deglución disminuida. Tres semanas después el paciente presentó evolución favorable, con disminución progresiva de la sintomatología. Actualmente en terapia de rehabilitación por alteraciones en el lenguaje.

DISCUSIÓN

La encefalitis por HHV-6 tiene un curso clínico variable, que va desde la recuperación completa, daño moderado, hasta la muerte. El potencial neurotrópico se ha convertido cada vez más evidente en los últimos años. La frecuencia con la que el ADN del HHV-6 se encuentra en el tejido cerebral ha sido objeto de varios estudios realizados tanto *in vitro* como *in vivo*, el más reciente analizó 31 muestras de tejido cerebral normal por PCR, encontrando DNA del HHV-6 en un tercio de las muestras, lo que sugiere que el HHV-6 es un virus residente del cerebro humano, no patogénico, con potencial de neurovirulencia. El HHV-6 persiste y se reactiva dentro del SNC, tiene habilidad para producir infección mínima de la microglia, astrocitos y oligodendrocitos, por esto se ha asociado a varias enfermedades neurológicas como encefalitis, meningitis, meningoencefalitis, esclerosis múltiple, esclerosis mesial temporal y romboencefalitis. 2, 9, 13, 15, 16, 17, 18,19, 20, 21, 22

En un estudio realizado por Tavakoli y colaboradores, de 1482 muestras de pacientes diagnosticados con meningitis y encefalitis, diagnosticados por PCR en tiempo real, en su mayoría LCR (95%), 1.75% fueron positivas para HHV-6, y de ellas el 77% era HHV-6 tipo B. El LCR fue anormal en el 75% de las muestras, encontrando proteínas elevadas, incremento de leucocitos con

predominio de morfonucleares. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre (71%), alteraciones en el estado mental (67%), convulsiones (33%) y cefalea (29%). Otras manifestaciones reportadas fueron debilidad muscular, dolor muscular, rash y rigidez de cuello. 2, 19

No existe una prueba de referencia para el diagnóstico de la infección en SNC por el HHV-6. La interpretación de los resultados es compleja debido a la elevada seroprevalencia, a su presencia en sangre y al establecimiento de un estado de persistencia tras la primoinfección. Se ha detectado DNA de HHV-6 en LCR de huéspedes inmunocompetentes sin patología en SNC, por lo que un resultado positivo de PCR en LCR debería interpretarse en base a la situación clínica y ser relevante sólo cuando no hay resultados positivos para otros agentes. 1, 4, 15, 16, 17, 20, 21, 22 Las neuroimágenes pueden ser normales, algunos estudios reportan compromiso del lóbulo temporal y frontal en forma similar a la encefalitis por herpes simple 1 y 2. 3, 23, 24

La infección primaria por HHV-6 en niños inmunocompetentes generalmente es autolimitada y no requiere tratamiento antiviral. En pacientes inmunosuprimidos, la infección generalmente ocasiona falla orgánica específica, y en estos casos la terapia antiviral está indicada. 3 Ganciclovir, foscarnet y cidofovir, han demostrado inhibir la replicación del HHV-6 *in vitro*, sin embargo, hacen falta ensayos clínicos que evalúen dichos fármacos. 3, 4, 17, 21, 22 En un individuo inmunocompetente con meningoencefalitis, ganciclovir demostró disminución de la carga viral. 25 En un individuo inmunocompetente con encefalomiелitis, se reporta mejoría clínica al utilizar cidofovir y ganciclovir. 26 Ganciclovir y foscarnet, solos o combinados, pueden ser utilizados para el

tratamiento de enfermedades neurológicas asociadas a HHV-6 (categoría 3 de recomendación). Sin embargo, se requiere de estudios prospectivos de terapia antiviral, para dilucidar plenamente cualquier beneficio clínico. 21

El síndrome de Meige se caracteriza por la combinación de blefaroespasmos y alguna de las siguientes distonías craneales: laríngea, faríngea, oromandibular o bucolingual. Fue descrito en 1910 por Henry Meige, y en 1972 Paulson le dio el nombre de síndrome de Meige. Es un trastorno neurológico raro, de etiología desconocida, sin embargo, se especula que la causa puede ser multifactorial, por la interacción de factores genéticos y ambientales. Estudios histopatológicos han revelado la presencia de cuerpos de Lewy en los ganglios basales hasta en un 25% de los pacientes. Desde el punto de vista neurofisiológico se considera un desbalance neuroquímico de circuitos dopamina-acetilcolina en los ganglios basales. Es más común en mujeres (relación 2:1), la edad de presentación más frecuente es entre los 30 y 70 años. El blefaroespasmos se caracteriza por parpadeo frecuente o forzado, la frecuencia de los espasmos musculares puede incrementar y ocasionar cierre involuntario de párpados, puede ser unilateral, pero frecuentemente es bilateral. La distonía oromandibular se caracteriza por espasmos musculares de la mandíbula y lengua, se manifiesta por gesticulaciones, apretar o rechinar los dientes, o apretar los labios. En algunos casos puede afectar los músculos de la lengua y garganta, dando lugar a protrusión lingual y dificultad para deglutir. El diagnóstico es clínico. El tratamiento se dirige hacia los síntomas específicos, puede ser farmacológico (clonazepam, trihexifenidilo, levetiracetam, diazepam, baclofeno) y/o inyecciones de toxina botulínica A,

ésta última ha sido aprobada por la FDA como tratamiento del blefaroespasmó, y actualmente es la primera línea de tratamiento. 14, 27

La encefalitis por HHV-6 en niños inmunocompetentes es poco frecuente, las manifestaciones clínicas son inespecíficas, las más frecuentes son fiebre, alteraciones en el estado mental, convulsiones y cefalea. 2, 19, 20 La presentación clínica de este caso fue atípica, el paciente presentó síndrome de Meige, manifestado por episodios de cierre palpebral con incapacidad para la apertura, fasciculaciones linguales, protrusión lingual e incapacidad para la deglución. Actualmente es difícil realizar con certeza el diagnóstico de encefalitis por HHV-6, la interpretación de los diferentes métodos es compleja debido a la elevada seroprevalencia, y a su posible estado de latencia en el SNC. En este caso, el diagnóstico se realizó en base a las manifestaciones clínicas, las características del LCR, inmunofluorescencia indirecta positiva y la falta de resultados positivos para otros agentes. El diagnóstico de síndrome de Meige se realizó en base a las características clínicas.

CONCLUSIONES

El síndrome de Meige se considera un trastorno neurológico raro, en este caso, su presentación fue relevante, ya que según la literatura afecta más a mujeres, entre 30 y 70 años de edad. Se desconoce su etiología, no hay reportes en los que se haya asociado a encefalitis por HHV-6, sin embargo, se ha considerado que la causa puede ser multifactorial, por lo que no se descarta la posibilidad de que haya sido secundario a la infección por HHV-6.

El HHV-6 se ha convertido cada vez más en un patógeno emergente del SNC. Ha demostrado ser un virus neurotrópico, responsable de varios trastornos neurológicos en personas inmunocompetentes. Se ha caracterizado como un virus oportunista en personas inmunosuprimidas, las cuales son más susceptibles a reactivación del virus. En niños, los casos de encefalitis sugieren que el HHV-6 invade el SNC durante la infección primaria. En adultos, los casos de encefalitis son consistentes con reinfección o reactivación del HHV-6 en SNC. 1,15, 21, 28, 29

Las propiedades biológicas y el potencial patógeno de HHV-6 no están descritos por completo. La dificultad en el estudio de la patogénesis del HHV-6 en gran parte es debido a que se ha encontrado DNA viral en muestras de autopsias de personas que murieron por otras causas.

Las manifestaciones clínicas de la encefalitis por HHV-6 son inespecíficas, algunas de ellas pueden dejar secuelas muy importantes, como en este paciente, por lo que se considera que el HHV-6 debe incluirse en el diagnóstico diferencial de encefalitis o meningitis, tanto en individuos inmunocompetentes como inmunosuprimidos. El diagnóstico oportuno puede evitar un tratamiento prolongado innecesario con antimicrobianos empíricos.

Para poder determinar el impacto clínico real del HHV-6 en el SNC y establecer un diagnóstico de certeza, se necesitan estudios prospectivos amplios, que utilicen métodos de detección sensibles, con capacidad para discriminar los estados de latencia, y evaluar la participación individual de cada uno de los beta herpesvirus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braun DK, Dominguez G and Pellett PE. Human herpesvirus 6. *Clinical Microbiology Reviews*, July 1997; 10(3):521-567.
2. Caserta MT, Mock DJ and Dewhurst S. Human herpesvirus 6. *Clinical Infectious Diseases*, Sep 2001; 33:829-833.
3. Dockrell DH. Human herpesvirus 6: molecular biology and clinical features. *Journal of Medical Microbiology*, 2003; 52:5-18.
4. Tavakoli NP, Nattanmai S, Hull R, Fusco H, Dzigua L, Wang H and Dupuis M. Detection and typing of human herpesvirus 6 by molecular methods in specimens from patients diagnosed with encephalitis or meningitis. *Journal of Clinical Microbiology*, Dec 2007; 45(12):3972-3978.
5. Campadelli-Fiume G, Mirandola P and Menotti L. Human herpesvirus 6: An emerging pathogen. *Emerging Infectious Diseases*, June 1999; 5(3):353-366.
6. De Bolle L, Naesens L and De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features and therapy. *Clinical Microbiology Reviews*, Jan 2005; 18(1):217-245.
7. Komaroff LA, Jacobson S, Ablashi VD and Yamanishi K. Highlights from 5ht International Conference on HHV-6 and -7. *Herpes*, 2006; 13 (3).
8. Zerr DM, Meier AS, Selke SS, Frenkel LM, Huang ML, Wald A, Rhoads MP, Nguy L, Bornemann R, Morrow RA, and Corey L. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N Engl J Med*, Feb 2005; 352(8):768-776.
9. Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC, McDermott MP, Lofthus GK, Carnahan JA, Gilbert LM and Dewhurst S. Characteristics and acquisition of human herpesvirus (HHV)-7 infections in relation to infection with HHV-6. *The Journal of Infectious Diseases*, Apr 2006; 193:1063-1069.
10. Caselli E and Di Luca D. Molecular biology and clinical associations of Roseoloviruses human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7. *New Microbiologica*, 2007; 30:173-187.
11. Breese HC, Long CE, Schnabel CK, Caserta TM, McIntyre MK, Costanzo AM, Knott A, Dewhurst S, Insel AR and Epstein GL. Human herpesvirus-6 infection in children. *The New England Journal of Medicine*, Aug 1994; 331(7):432-438.

12. Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, Lofthus G and McDermott MP. Human herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7 infections in pregnant women. *The Journal of Infectious Diseases*, Nov 2007; 196:1296-1303.
13. Arbuckle HJ, Medveczky MM, Luka J, Hadley HS, Luegmayr A, Ablashid D, Lund CT, Tolar J, De Meirleir K, Montoya GJ, Komaroff LA, Ambros FP and Medveczky GP. The latent human herpesvirus -6A genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes in vivo and in vitro. *PNAS*, March 2010; 107(12):5563-5568.
14. López RM, Santamaría S y Vargas RI. Síndrome de Meige. *Revista Mexicana de Neurociencia*, Mar-Abr 2009; 10(2):80-89.
15. Yao K, Honarmand S, Espinoza A, Akhyani N, Glaser C and Jacobson S. Detection of human herpesvirus-6 in cerebrospinal fluid of patients with encephalitis. *Ann Neurol*, March 2009; 65(3):257-267.
16. Ward NK, Nam LH, Thiruchelvam DA, Atkinson EC and Clark AD. Human herpesvirus 6 DNA levels in cerebrospinal fluid due to primary infection differ from those due to chromosomal viral integration and have implications for diagnosis of encephalitis. *Journal of Clinical Microbiology*, Apr 2007; 45(4):1298-1304.
17. Whitley RJ and Lakeman FD. Human herpesvirus 6 infection of the central nervous system: Is It Just a Case of Mistaken Association? *Clinical Infectious Diseases*, March 2005; 40:894-895.
18. Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K, Suga S, Matsubara T, Furukawa S and Asano Y. Invasion by human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 of the central nervous system in patients with neurological signs and symptoms. *Arch Dis Child*, 2000; 83:170–171.
19. Ansari A, Li S, Abzug MJ and Weinberg A. Human herpesviruses 6 and 7 and central nervous system infection in children. *Emerging infectious diseases*, August 2004; 10(8):1450-1454.
20. Kimberlin David W. Neuroinvasion of human herpesviruses 6 and 7. *Herpes*, 1999; 6(3):61-63.
21. Dewhurst Stephen. Human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 infections of the central nervous. *Herpes*, 2004; 11(2):105A-111A.
22. Koskiniemi M and Virtanen JO. Human herpesvirus 6 in neurological diseases. *Communicating current research and educational topics and trends in applied microbiology*, 2007:788-793.

23. Yoshinari S, Hamano S, Minamitani M, Tanaka M and Eto Y. Human herpesvirus 6 encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes. *Pediatr Neurol*, 2007; 36(1):13-16.
24. Provenzale MJ, Vanlandingham EK, Lewis VD, Mukundan S and White EL. Extrahippocampal involvement in human herpesvirus 6 encephalitis depicted at MR imaging. *Radiology*, Dec 2008; 249(3):955-963.
25. Birnbaum T, Padovan CS, Sporer B, Rupprecht TA, Ausserer H, Jaeger G and Pfister HW. Severe meningoencephalitis caused by human herpesvirus 6 type B in an immunocompetent woman treated with Ganciclovir. *Clinical Infectious Diseases*, March 2005; 40:887-889.
26. Denes E, Magy L, Pradeau K, Alain S, Weinbreck P and Ranger-Rogez S. Successful treatment of human herpesvirus 6 encephalomyelitis in immunocompetent patient. *Emerging Infectious Diseases*, Apr 2004; 10(4):729-731.
27. Charles PD, Davis TL, Shannon KM, Hook MA and Warner JS. Tongue protrusion dystonia: Treatment with botulinum toxin. *Southern Medical Journal*, May 1997; 90(5):522-525.
28. Isaacson E, Glaser AC, Forghani B, Amad Z, Wallace M, Armstrong WR, Exner MM and Schmid S. Evidence of human herpesvirus 6 infection in 4 immunocompetent patients with encephalitis. *Clinical Infectious Diseases*, March 2005; 40(15):890-893.
29. Brand P, Schottlaender L, Gaitán MI, Arias E, Fiol M, Mora A y Del Castillo M. Encefalitis recurrente por virus herpes humano tipo 6 en una paciente adulta e inmunocompetente confirmada por biopsia cerebral. *Arch Neurol Neuroc Neuropsiquiatr*, 2008; 16(2):45-52.

I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN