



ORIGINAL BREVE

Infección por parechovirus 3 en un neonato con fiebre y sospecha de sepsis

C. Calvo^{a,*}, M.L. García-García^a, M. Arroyas^a, G. Trallero^b y M. Cabrerizo^b

^a Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

^b Unidad de Enterovirus, Área de Virología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España

Recibido el 5 de julio de 2013; aceptado el 14 de septiembre de 2013

Disponible en Internet el 26 de noviembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Parechovirus;
Fiebre;
Meningitis;
Lactantes;
Neonatos

Resumen Los parechovirus humanos (HPeV) son virus de la familia *Picornaviridae* recientemente descritos y causantes de numerosas infecciones en niños pequeños. La afección asociada a estos virus se está empezando a conocer. El HPeV tipo 3 se ha descrito especialmente asociado a síndromes febriles, sepsis-like, meningitis y encefalitis en lactantes muy pequeños y neonatos. Presentamos el caso de una niña de 14 días de vida con un cuadro de fiebre que precisó hospitalización por sospecha de sepsis y en la que se identificó en líquido cefalorraquídeo un HPeV-3. Las pruebas analíticas (leucocitos, fórmula diferencial y procalcitonina en sangre) fueron normales. Los cultivos bacterianos de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo fueron estériles. La paciente evolucionó favorablemente.

Este caso ilustra la utilidad de investigar la infección por parechovirus en los recién nacidos con fiebre o sospecha de sepsis.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Parechoviruses;
Fever;
Meningitis;
Infants;
Neonates

Human parechovirus-3 infection in a neonate with fever and suspected sepsis

Abstract The human parechovirus (HPeV) are viruses of the recently described *Picornaviridae* family and are causing several infections in young children. The pathology associated with these viruses is beginning to emerge. The HPeV type 3, has been described particularly in association with sepsis-like febrile syndromes, meningitis and encephalitis in very young infants and neonates. We report the case of a 14-day-old girl with a fever and clinical sepsis that required hospitalization and in which HPeV-3 was identified in the cerebrospinal fluid. The blood, urine and cerebrospinal fluid bacterial cultures were negative, and the patient improved.

This case illustrates the usefulness of investigating parechovirus infection in neonates with fever or suspected sepsis.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ccalvorey@ono.com (C. Calvo).

Introducción

Los parechovirus humanos (HPEV) son virus ARN pertenecientes a la familia *Picornaviridae*. Hasta la fecha se han descrito 16 tipos de HPEV distintos. Los HPEV tipo 1 y 2 se describieron hace más de 50 años como *Echovirus* 22 y 23, respectivamente, dentro del género *Enterovirus* (EV). La secuenciación del genoma de estos virus en los años noventa puso de manifiesto que había diferencias genéticas y biológicas considerables con el resto de los EV y fueron reclasificados y considerados un nuevo género, el género *Parechovirus*. El resto de los tipos se han identificado mucho más recientemente^{1,2}.

Las infecciones por HPEV son prevalentes en niños pequeños menores de 3 años (60-70% de los pacientes tienen esta edad) y a los 5 años es frecuente haber presentado una infección por alguno de los tipos. Han sido asociados con enfermedades respiratorias y gastroenteritis leves, así como con meningitis, encefalitis y sepsis neonatal³⁻⁵. Según recientes estudios, el HPEV-3 podría ser uno de los principales agentes causales de sepsis-like en neonatos en Europa^{6,7}.

La fiebre sin foco o el síndrome febril en lactantes muy pequeños, menores de 3 meses, supone un problema diagnóstico y de manejo, que ha dado lugar a múltiples estudios, planteamientos y abordajes terapéuticos, y que obliga, en los más pequeños, a realizar numerosas pruebas diagnósticas y a hospitalizar a los niños, en muchos casos con tratamiento antibiótico por vía intravenosa, hasta descartar la infección bacteriana grave. Desafortunadamente, en muchas ocasiones no se llega a un diagnóstico etiológico de estos episodios.

Presentamos aquí un caso clínico de síndrome febril sepsis-like en un neonato, asociado a la detección en líquido cefalorraquídeo (LCR) de HPEV-3 y revisamos los datos más importantes publicados hasta ahora.

Caso clínico

Niña de 14 días de vida, que acude a urgencias por fiebre de 38,8 °C axilar de 6 h de evolución. No asocia tos, ni dificultad respiratoria, ni vómitos ni rechazo de tomas. Hermana de 2 años, con cuadro catarral. El embarazo fue controlado y cursó con normalidad. La serología materna en el embarazo fue normal (rubéola positiva). Parto por cesárea por presentación podálica a las 37 + 4 semanas de edad gestacional. No precisó reanimación y fue dada de alta sin incidencias. Recibe lactancia materna exclusiva. En la *exploración física* no se aprecia nada patológico, con la excepción de irritabilidad que calma en brazos y un cutis reticular con perfusión periférica normal con relleno capilar inferior a 3 s. La auscultación pulmonar y el abdomen fueron normales, y la fontanela se encontraba normotensa. Entre las *exploraciones complementarias*, se realizaron hemograma, que fue normal (hemoglobina 11,6 g/dL, hematocrito 34,8%, 6.270 leucocitos/mm³, con 56% neutrófilos), destacando únicamente 404.000 plaquetas. La bioquímica básica fue normal con procalcitonina negativa (0,2 ng/ml). Se recogieron urocultivo, hemocultivo y LCR (con citoquímica negativa), que fueron estériles. Se realizó el diagnóstico virológico mediante métodos moleculares de amplificación genómica directamente en el LCR para los virus neurotrópicos herpesvirus (HHV-1, HHV-2, VZV, HHV-6), EV y HPEV. La

muestra clínica resultó positiva para HPEV, caracterizándose como tipo 3. La niña fue hospitalizada y tratada con antibioterapia empírica por sospecha de sepsis durante 6 días, hasta la confirmación de la negatividad de los cultivos. Presentó fiebre durante 2 días más (38° C de máxima) y febrícula un tercer día. A partir de entonces, estuvo asintomática. Todas las constantes vitales fueron normales en todo momento, con una exploración física normal. No presentó exantemas ni lesiones cutáneas durante el ingreso.

Discusión

Las infecciones por HPEV están empezando a ser ampliamente descritas en niños en todo el mundo. Los genotipos más conocidos son el HPEV 1 y 2, que se han asociado con infecciones respiratorias leves y gastroenteritis^{4,8}. Nuestro grupo ha descrito en niños hospitalizados con infección respiratoria una prevalencia de un 3,6% de infecciones por HPEV, siendo el tipo 1 el más frecuente⁹. Los datos clínicos asociados a HPEV-4 al 16 son, por ahora, escasos en la literatura. Sin embargo, las infecciones por HPEV-3 se han descrito claramente asociadas a infecciones del sistema nervioso central y sepsis-like en neonatos y lactantes pequeños^{10,11}. Tanto es así que, muy recientemente, Sharp et al., en Kansas¹², han encontrado que hasta un 17% de las muestras de LCR de niños menores de 18 años analizadas entre junio y octubre correspondieron a infecciones por HPEV, siendo HPEV-3 el tipo predominante (77%). Todos los niños fueron menores de 5 meses y las infecciones por HPEV fueron más frecuentes que las infecciones por EV (14%) en el mismo periodo de estudio. El cuadro clínico predominante en estas infecciones se caracteriza por fiebre e irritabilidad y, en comparación con las infecciones por EV, encuentran que la fiebre es más elevada y prolongada (2,7 días de media), es más común la ausencia de pleocitosis en el LCR y el recuento leucocitario sanguíneo es más bajo. Algunos niños requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos, pero el pronóstico en general es bueno. No obstante, están descritos fallecimientos en algunos casos¹³, siendo la encefalitis la principal complicación que puede causar secuelas. Entre un 50-100% de los casos descritos suelen asociar exantema eritematoso en extremidades, sobre todo palmo-plantar, no siempre presente al inicio del cuadro, sino en la evolución, lo cual sería un dato muy sospechoso de infección por HPEV en neonatos y lactantes muy pequeños febriles¹⁴. La duración descrita del exantema es de 2 o 3 días. Sin embargo, este dato no es consistente en la literatura, pudiendo haber pasado inadvertido en algunos casos o presentando una prevalencia diferente según las zonas.

En Europa, estas infecciones son más frecuentes en primavera y verano, igual que los EV^{15,16}, pero faltan estudios prospectivos que confirmen realmente esta distribución estacional.

El caso clínico de nuestra paciente reúne las características típicas de las infecciones por HPEV-3, que posiblemente sean muy frecuentes en neonatos y lactantes pequeños con cuadros febriles.

En resumen, podemos decir que los lactantes muy pequeños con cuadros de fiebre, sin otros síntomas asociados o con exantema eritematoso palmo-plantar, sin leucocitosis en la analítica, sin pleocitosis en el LCR, sobre todo en

primavera y verano, podrían tener una infección por HPeV-3. En estos casos, la realización de reacción en cadena de la polimerasa en el LCR o incluso en sangre, podría identificar el agente etiológico y evitar hospitalizaciones prolongadas y tratamientos innecesarios.

Financiación

Estudio parcialmente financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (PI: 12-00904).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hyppia T, Horsnell C, Maaronen M, Khan M, Kalkkinen N, Auvinen P, et al. A distinct picornavirus group identified by sequence analysis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:8847-51.
- Knowles NJ, Hovi T, Hyppia T, King AMQ, Lindberg M, Pallansch MA, et al. Picornaviridae. En: King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ, editores. *Virus taxonomy: Classification and nomenclature of viruses: Nintyh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. San Diego: Elsevier; 2011. p. 855-80.
- Harvala H, Simmonds P. Human parechoviruses: Biology, epidemiology and clinical significance. *J Clin Virol*. 2009;45:1-9.
- Harvala H, Robertson I, McWilliam Leitch EC, Benschop K, Wolthers KC, Templeton K, et al. Epidemiology and clinical associations of human parechovirus respiratory infections. *J Clin Microbiol*. 2008;46:3446-53.
- Baumgarte S, de Souza-Luna LK, Grywna K, Panning M, Drexler JF, Karsten C, et al. Prevalence, types, and RNA concentrations of human parechoviruses, including a sixth parechovirus type, in stool samples from patients with acute enteritis. *J Clin Microbiol*. 2008;46:242-8.
- Harvala H, McLeish N, Kondracka J, McIntyre CL, McWilliam Leitch EC, Templeton K, et al. Comparison of human parechovirus and enterovirus detection frequencies in cerebrospinal fluid samples collected over a 5-year period in Edinburgh: HPeV type 3 identified as the most common Picornavirus type. *J Med Virol*. 2011;83:889-96.
- Boivin G, Abed Y, Boucher FD. Human Parechovirus 3 and neonatal infections. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:103-7.
- Benschop K, Thomas X, Serpenti C, Molenkamp R, Wolthers K. High prevalence of human Parechovirus (HPeV) genotypes in the Amsterdam region and identification of specific HPeV variants by direct genotyping of stool samples. *J Clin Microbiol*. 2008;46:3965-70.
- Cabrerizo M, Calvo C, Trallero G, García-García ML, Arroyas M, Sánchez V, et al. Molecular epidemiology of human parechoviruses in children with acute respiratory infection in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:802-3.
- Selvarangan R, Nzabi M, Selvaraju SB, Ketter P, Carpenter C, Harrison CJ. Human Parechovirus 3 causing sepsis-like illness in children from midwestern United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:238-42.
- Benschop KS, Schinkel J, Minnaar RP, Pajkrt D, Spanjerberg L, Kraakman HC, et al. Human parechovirus infections in Dutch children and the association between serotype and disease severity. *Clin Infect Dis*. 2006;42:204-10.
- Sharp J, Harrison CJ, Puckett K, Selvaraju SB, Penaranda S, Nix A, et al. Characteristics of young infants in whom human parechovirus, enterovirus or neither were detected in cerebrospinal fluid during sepsis evaluations. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:213-6.
- Sedmak G, Nix WA, Jentzen J, Haupt TE, Davis JP, Bhattacharyya S, et al. Infant deaths associated with human parechovirus infection in Wisconsin. *Clin Infect Dis*. 2010;50:357-61.
- Shoji K, Komuro H, Miyata I, Miyairi I, Saitoh A. Dermatologic manifestations of Human Parechovirus Type 3 infection in neonates and infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:233-6.
- Verboon-Macielek MA, Krediet TG, Gerards LJ, de Vries LS, Groenendaal F, van Loon AM. Severe neonatal parechovirus infection and similarity with enterovirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:241-5.
- Schuffenecker I, Javouhey E, Gillet Y, Kugener B, Billaud G, Floret D, et al. Human parechovirus infections, Lyon, France, 2008-10: Evidence for severe cases. *J Clin Virol*. 2012;54:337-41.