

Alma Dzib Goodin <sup>[3]</sup>

*El virus HHV-6 y su relación con los trastornos del neurodesarrollo.*

*HHV-6 virus and its relationship with neurodevelopmental disorders.*

*HHV-6 do vírus e sua relação com transtornos de neurodesenvolvimento.*

[1] Escritor científico. Neuroeducative Research, Design and Strategy Center, Chicago . USA.  
email: alma@almaidzib.com

*Resumen*

El virus HHV-6 es parte de la familia de los herpesvirus y se encuentra presente en la mayoría de los humanos, aunque sólo se activa para atacar a su huésped en casos donde se presenta inmunodepresión. Posee dos subtipos que se diferencian por el tamaño y la forma de infección que son el HHV-6A y el HHV-6B. En los recién nacidos, se le ha detectado y relacionado con trastornos neuro pediátricos desde hace más de 15 años. Principalmente se le relaciona con la epilepsia benigna, las convulsiones febriles, la encefalitis, la meningoencefalitis, la meningitis y la esclerosis múltiple. Actualmente el virus se evoca en estudios de caso relacionados con los trastornos del neurodesarrollo, debido a que éste puede atacar el Sistema Nervioso Central. El daño causado se manifestaría a largo plazo a través de una presentación sintomática similar a lo que se observa por ejemplo en los trastornos del espectro autista. Este artículo busca analizar la presencia del virus y su relación con los trastornos del desarrollo en infantes alrededor del mundo.

Palabras clave: virus HHV- 6, Herpesvirus, Convulsiones benignas. Desarrollo neurocognitivo. Epilepsia Febril. Trastornos del desarrollo. Trastornos del espectro autista. Esclerosis múltiple,

*Abstract*

The virus HHV-6 is one of the herpesvirus family and is present in most of human beings, although it only attacks its host in cases where there is immunosuppression. It has two subtypes that are differentiated by the size and shapes of infection which are the HHV-6A and HHV-6B. It has been identified in newborns and it has been associated with pediatric disorders of neurodevelopment since more than 15 years, mainly associated with benign epilepsy, febrile seizures, meningoencephalitis, meningitis, encephalitis and multiple sclerosis. However, some research has recently begun to refer it in case studies related to disorders of autism spectrum. Since the virus can attack the Nervous Central System and the damage caused by the virus can be confused with symptoms of observable as part of disorders of neurodevelopment, a group of researchers started to analyze the presence of the virus and its relationship with delays or disorders of development in infants around the world.

Key Words: virus HHV-6, Herpesvirus Benign seizures, neurocognitive development, febrile seizure, Autistic disorders. Neurodevelopment disorder. Multiple Sclerosis,

*Resumo*

O vírus HHV-6 é parte da família de vírus do herpes e é encontrada na maior parte dos seres humanos, embora apenas ativado para atacar seu hospedeiro em casos de imunossupressão. Apresenta dois subtipos que diferem no tamanho e forma da infecção que são o HHV-6 e HHV-6B. Em recém-nascidos, tem sido detectado e tem sido associada a com transtornos de neurodesenvolvimento de pediátricos por mais de 15 anos. Está relacionado principalmente ao benignos da epilepsia, convulsões febre, encefalite, encefalite, meningite e esclerose múltipla. Atualmente, o vírus é evocado em estudos de casos relacionados com perturbações do desenvolvimento neurológico, porque pode atacar o sistema nervoso central. O dano se manifestaria no longo prazo através de uma apresentação sintomática semelhante ao que se observa por exemplo em transtornos do espectro do autismo. Este artigo analisa o vírus e sua relação com transtornos de desenvolvimento em crianças em todo o mundo.

Palavras-chave: HHV-6 vírus, vírus do herpes, Convulsões benignas, Desenvolvimento neurocognitivo, Epilepsia febril, Transtornos de desenvolvimento, espectros de transtorno autista, Esclerose Múltipla.

**Introducción:**

El Herpes Virus Humano 6 (HHV-6) era llamado antiguamente como el virus linfotrópico B humano, es un virus de la familia Herpesviridae, es solo uno de los 8 que infecta los humanos y es el agente más reconocido como causante de la roséola infantil. También se le ha asociado con una serie de desórdenes neurológicos incluyendo convulsiones, encefalitis, esclerosis múltiple, meningoencefalitis y meningitis en menores [1, 2, 3, 4].

El virus HHV-6 infecta casi a todos los seres humanos, usualmente se manifiesta antes de los dos años, en portadores sanos usualmente es asintomático, muestra una distribución generalizada con persistencia durante toda la vida del portador. Aunque el virus se activa y reactiva con frecuencia, puede permanecer clínicamente inactivo si el paciente no sufre inmunodepresión. La reactivación suele afectar distintas partes del cuerpo incluyendo el cerebro, los pulmones el corazón, los riñones o el tracto gastrointestinal [5, 6].

El objetivo de este artículo es relacionar el virus HHV-6 con los trastornos del neurodesarrollo con el fin de que la neuro pediatría sea capaz de diferenciar los posible síntomas virus y en su caso comenzar terapia antiviral en los niños, atendiendo a las secuelas del neurodesarrollo y que más tarde pueden presentarse, lo cual no permite el tratamiento adecuado en los niños [3].

Debido a que el medio de contagio más común es la saliva, que se ha encontrado que el herpesvirus  $\beta$  con una seroprevalencia calculada de entre 90% y 100%, el cual puede infectar y establecer latencia en el sistema nervioso central, en cuyo caso puede causar trastornos cognitivos, discapacidad permanente o la muerte. Se conocen dos variantes del HHV-6 a las que se les conoce como HHV-6A y HHV-6B. La Infección activa o reactivación de HHV-6 a nivel cerebral se asocia con trastornos neurológicos, incluyendo esclerosis múltiple, epilepsia y encefalitis y se ha encontrado en pacientes con trastornos del espectro autista [6, 7, 8,9].

Las convulsiones benignas y febriles son los evento convulsivo más reportado por las unidades pediátricas asociado al virus durante el periodo neonatal, aunque usualmente no se prolongan más allá de los 2 años de edad, éstas pueden comenzar en los primeros días o semanas posteriores al nacimiento y pueden causar distintas secuelas neurocognitivas. Las convulsiones son causadas por una infección que ocurre fuera del sistema nervioso central, pero que el sistema inmunitario no logra controlar y el virus ataca directamente las estructuras cerebrales. Las convulsiones son reconocidas como principales contribuyentes a la morbilidad y mortalidad en los niños de 6 meses a 60 meses de edad en los países en desarrollo [9,10].

Los padres encuentran perturbadores los eventos, pues se presentan en niños aparentemente sanos. Las convulsiones ya sean benignas o febriles que se caracterizan por ser descargas paroxísticas hipersincrónica de un grupo de neuronas corticales que pueden o no acompañarse de fiebres alta y que se han asociado con el HHV-6 y el

daño neurológico producido usualmente no se diagnóstica hasta que se presentan trastornos cognitivos en edades más avanzadas debido al proceso epileptogénico resultante de las convulsiones y a los golpes que en ocasiones sufren los menores al momento de las mismas [9, 10, 11, 12].

La presencia del virus HHV-6 es la mayor causa reportada de infecciones oportunistas en pacientes inmunodepresivos, por ejemplo pacientes con SIDA o quienes han recibido trasplante de órganos, se presentan en infecciones cardíacas en menores y también se le ha asociado a la esclerosis múltiple [13].

Desde 1993 se han estudiado la relación entre los herpes virus, especialmente los citomegalovirus (CMV) y los virus Epstein-Barr (EBV) y se relación con patogénesis crónica y la encefalitis asociada con la epilepsia analizando la presencia de genes de herpes virus en el tejido cerebral de niños con encefalitis crónica [4].

Los estudios que se han realizado para analizar la relación entre la encefalopatía severa asociada con infección por HHV-6, incluyen resonancia magnética que usualmente muestra la participación de los ganglios

basales o anormalidades en la sustancia blanca, a veces se llega a encontrar coagulopatía con citocinas. Estos resultados sugieren un mecanismo patogénico heterogéneo en encefalopatía asociada con infección por HHV-6 [13, 14].

Se ha encontrado que puede alterar la glía y la estructura de los astrocitos pues causa inflamación crónica, lo cual provoca desmielinización en las neuronas afectadas. Infecta primordialmente a los oligodendrocitos maduros, lo cual produce profundas alteraciones en las propiedades de las células y la capacidad de transmitir información [14, 15].

Se encuentran casos en diversas partes del mundo de niños sanos, que comienzan aparentemente sin causa alguna con convulsiones febriles, encefalopatía y posterior deterioro cognitivo que se confunde con las características del espectro autista cuando en edades mayores, el menor muestra un retraso en el desarrollo cognitivo, que se puede empatar con las presentadas en los trastornos del desarrollo y en algunos niños mayores con los trastornos del espectro autista [8, 9, 16, 17, 18, 19, 20].

Los trastornos del neuro desarrollo se definen como alteraciones o retrasos en el desarrollo de funciones vinculadas a la maduración del sistema nervioso central, mismos que pueden comprometerse con la presencia del virus HHV-6, [8] y que en ocasiones el daño puede presentarse en una localización específica como el reporte de caso realizado por Henduld que analiza la esclerosis producida en el hipocampo debido a una infección del HHV-6 [21].

Es usual encontrar síntomas que se traslapan con los trastornos del espectro autista, los cuales son un conjunto de síndromes del desarrollo y el comportamiento que resultan de desordenes en diferentes áreas cognitivas [6].

La presencia del virus en niños con trastornos neurológicos ha llevado a la búsqueda de ensayos clínicos su reconocimiento en el menor tiempo posible. Sin embargo, el reto se presenta cuando los síntomas pueden ser confundidos con diferentes causas y a la aparente inactividad del virus. El portador puede presentar síntomas que se tratan como el problema y no como síntomas, ejemplo de esto son las convulsiones y la epilepsia [22].

Recientemente estudios de distintas partes del mundo han dado cuenta de la reacción viral en niños y

específicamente en pacientes que habían sido originalmente diagnosticados con trastornos del espectro autista, que debido a la tendencia a alergias de diversa índole se logra reconocer la activación del virus [23, 24, 25].

La relación que se encuentra entre los casos reportados es que los niños presentaron convulsiones en los primeros meses de vida, síndrome de hipersensibilidad, encefalitis, tendencia a las alergias, trastornos en el tracto digestivo o pulmonar, fatiga crónica e hipersensibilidad [26, 27, 28, 29, 30].

En general los niños son tratados por las infecciones producidas por el virus, pero las secuelas neurocognitivas en la mayoría de los casos, se reconocen posteriormente. En algunos casos los niños muestran un desarrollo normal, aunque las historias clínicas encuentran que los padres reportan una regresión en el desarrollo del habla, la socialización o en los hábitos de sueño. Es entonces que en muchos casos se comienza con la búsqueda de ayuda neurológica para tratar los síntomas que se ajustan perfectos a los trastornos del espectro autista, siendo en niños mayores de 3 años, el diagnóstico que se presenta con mayor frecuencia [31].

La explicación del deterioro neurocognitivo se debe a la inflamación crónica causada por la encefalitis, las

convulsiones, o los ataques epilépticos o el aumento de temperatura cerebral, lo cual deja secuelas neuronales como la desmielinización, lo que redundará en dificultad para la transmisión de impulsos entre neuronas, a lo que se suma las posibles caídas y golpes producto de las convulsiones y en algunos casos se han podido determinar focos epilépticos atípicos [32, 33].

Entre las secuelas neurológicas que los niños pueden presentar, se encuentran mutismo selectivo, irritabilidad del lóbulo temporal, regresiones en el desarrollo motor y déficit de atención [34].

Es así que el virus se relaciona con el diagnóstico de los trastornos del espectro autista. Trastorno que ha sido sobre diagnosticado, como se reporta en algunos estudios epidemiológicos en lo que se encuentra confusión entre los trastornos del desarrollo y las dificultades perinatales, [35]o bien con otros trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia [36, 37], lo cual resta posibilidades de ayuda pediátrica a los niños en caso de que se trate de una acción viral, que de no ser trata continua afectando las áreas cerebrales donde se encuentra [38].

Ha sido reportada por la literatura científica y no científica la relación entre los problemas autoinmunes

en los niños con trastornos del espectro autista [38y 39] y en las historias clínicas se encuentra que los niños en diversos casos, presentaron convulsiones ya sean benignas o febriles [40, 41, 42], o bien las infecciones transmitidas por las madres al momento del parto, o contagio viral hospitalario [43].

Es por ello que se han presentado evidencias en la comunidad pediátrica, especialmente en los Estados Unidos de la relación entre las infecciones virales y el aumento de la prevalencia de casos de trastornos del espectro autista [42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49].

Entre los principales trastornos del desarrollo que el virus puede provocar se encuentran: Déficits en la reciprocidad social –emocional, deficiencia en la comunicación no verbal, mutismo selectivo, hiper o hipo reactividad sensorial que puede incluir atención en los elementos del ambiente, déficit de atención con hiper actividad, deficiencia cognitiva, deficiencia motora, déficit en la memoria de trabajo [21, 31, 42, 45, 47, 48, 49].

### **Conclusión:**

El verdadero reto no es el tratamiento del virus o el reconocimiento del mismo, existe suficiente evidencia biológica para atacarlo, el mayor reto es que la detección se haga de manera oportuna. Debido a la falta de especialistas en neurodesarrollo, parece que el diagnóstico de autismo satisface la mayoría de los síntomas en los niños, a veces solo se analizan los síntomas conductuales y no se revisan a fondo las historias clínicas, las cuales pueden mostrar evidencia de frecuentes enfermedades oportunistas durante la primera infancia [50,51]. En ocasiones parece que son solo un trámite burocrático, pero eso cierra la oportunidad a los niños para tener acceso a un diagnóstico adecuado y no solo al control de los síntomas.

Las secuelas neurocognitivas se manifiestan usualmente entre los 3 y los 4 años de edad, pero los padres no encuentran la ayuda adecuada sino hasta

después de los 6 o 7 años en promedio en América Latina. En ocasiones los niños presentan problemas en el sistema inmunológico o bien retrasos en los hitos del desarrollo. Es por ello que se vuelve una emergencia contar con expertos del neurodesarrollo que ayuden a evitar en lo posible el deterioro de las funciones cognitivas, acompañando su desarrollo cuando se presenta un evento que afecte al Sistema Nervioso Central en los primeros años de vida, a través de programas neuroeducativos.

En este sentido bebés tratados en unidades pediátricas por crisis epilépticas no pueden ser enviados a casa, asegurando a los padres que no va a ver secuelas neurológicas, especialmente si se trataron los síntomas pero no la causa de las convulsiones, se sugiere un monitoreo constante y comenzar terapia neuromoduladora al menos hasta los 5 o 6 años de vida, aconsejar a los padres reportar al pediatra cualquier retraso en el desarrollo, para evitar que más tarde los síntomas cognitivos o del comportamiento resultantes

puedan ser confundidos con los trastornos del espectro autista, que en ocasiones parece el único diagnóstico posible para los trastornos del neurodesarrollo [31].

Además, cabe recordar que el virus, mientras permanezca en el huésped seguirá causando secuelas, en ocasiones expresadas solo como neuro inmunopatogénesis, pero en casos más graves, se producen deterioros a nivel Sistema Nervioso Central se manifiestan en, como lo muestran diversas investigaciones las cuales van desde dificultades en el lenguaje, dificultades neuromotoras, hasta la disrupción en el proceso glial y las propiedades neuronales [8, 9, 10, 14].

Al cuidado pediátrico se agrega el costo de los tratamientos de los niños con trastornos del desarrollo, los cuales muchas veces deben continuarse de por

vida, los cuales son mucho más costosos para los programas de salud, ya sea públicos o privados, comparados con el costo de los tratamientos antivirales que pueden hacer una diferencia enorme para el desarrollo de los niños. Es por ello que en las reuniones pediátricas en los Estados Unidos se ha alertado a los pediatras y expertos en el neuro desarrollo sobre la inclusión de pruebas virales como parte de los protocolos pediátricos, lo cual daría una mejor oportunidad al Sistema Nervioso Central en caso de estar comprometido, al final de cuentas el futuro de los niños lo vale.

Received: 17/06/2012

Accepted: 03/12/2012

## References

- [1] Donati D, Akhyani N, Fogdell-Hahn A, Cermelli C, Cassiani-Ingoni R, Vortmeyer A, Heiss JD, Cogen P, Gaillard WD, Sato S, Theodore WH, Jacobson S. Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections. *Neurology*. 2003. 61 (10): 1405-1411.
- [2] Theodore WH, Epsetin L, Gaillard WD, Shinnar S, Wainwright MS, Jacobson S. Human Herpes virus 6B: A possible role in epilepsy?. *Epilepsia*. 2008. 49 (11): 1828- 1837.
- [3] Jacobson S. The emerging role of HHV-6 in neurologic disease: lesson from multiple sclerosis and epilepsy. *Retrovirology*. 2006 3 (Supl 1): S64.
- [4] Chang YC, Huang CC, and Huang SC. Long-term neuroplasticity effects of febrile seizures in the developing brain. *Medicine Journal*. 2008; 31 (2) 125-135.
- [5] Vinters HV, Wang R, Willey CA. Herpesviruses in chronic encephalitis associated with intractable childhood epilepsy. *Human Pathology*, 1993. 24 (8): 871-879.
- [6] Libbey JE, Sweeten TL, McMahon WM, Fujiami RS. Autistic disorder and viral infections. *Journal of Neurovirology* 2005. 11 (1): 1-10.
- [7] Fotheringham J, Donati D, Akhyani N, Fogdell-Hahn A, Vortmeyer A, Heiss JD, Williams E, Weinstein S, Bruce DA, Gaillard WD, Sato S, Theodore WH, Jacobson. Association of Human Herpesvirus-6B with mesial temporal lobe epilepsy. *Plos Medicine*. 2007. Available at: <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.0040180>
- [8] Bale Jr JF. Human herpesviruses and neurological disorders of childhood. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2006. 6 (4) 278-287.
- [9] Singh VK. Neuro-immunopathogenesis in autism. *NeuroImmune Biology* 2007. 1: 447-458.
- [10] Shukla G, Prasad AN. Natural history of temporal lobe epilepsy: Antecedents and progression. *Epilepsy Research and Treatment*. 2012. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/ert/2012/195073/abs/>
- [11] Osaghae DO, Mukwuzi-Odum NL, Sule G. Clinical presentation of febrile convulsions in Benin City. *Nigerian Hospital Practice*. 2011. 17 (5-6) 82-88.
- [12] Granata T, Cross H, Theodore W, Avanzin G. Immune-mediated epilepsies. *Immunity and inflammation in epilepsy*. 2011. 52 (Supl 3): 5-11.
- [13] Campadelli-Fiume G, Mirandola P, and Menotti L. Human Herpesvirus 6: An emerging pathogen. *Emerging Infection Disease*. 1999; 5 (3): 353- 366.
- [14] Dietrich J, Blumbergs BM, Roshal M, Baker JV, Hurley SD, Mayer-Proschel M, and Mock DJ. Infection with an endemic human herpesvirus disrupts critical glial precursor cell properties. *The Journal of Neuroscience*. 2004; 24 (20): 4875-4883.
- [15] Donati D, Martinelli E, Cassiani-Ingoni R, Ahlqvist J, Hou J, Major E, and Jacobson S. Variant-Specific tropism of human herpesvirus 6 in human astrocytes. *Journal of Virology*. 2005. 79 (15) 9439-9448.
- [16] Opsahl ML, and Kennedy PGE. Early and late HHV-6 gene transcripts in multiple sclerosis lesion and normal appearing white matter. *Brain*. 2005. 128 (3): 516-527.
- [17] Galanakis E, Tzoufi M, Katragkou A, Nakou I, and Roilides E. A prospective multicenter study of childhood encephalitis in Greece. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009; 28 (8) 740-742.
- [18] Crawford JR. Advances in pediatric neurovirology. *Current Neurology in Pediatric Neurovirology*. 2010; 10 (2) 147-154.



- [19] Osaghae DO, Mukwuzi-Odum NL, Sule G. Clinical presentation of febrile convulsions in Benin City. *Nigerian Hospital Practice*. 2011. 17 (5-6) 82-88.
- [20] Matsumoto H, Hatanaka D, Ohura Y, Chida A, Nakamura Y, Nonoyama S. Severe human herpesvirus 6-associated encephalopathy in three children: Analysis of cytokine profiles and the carnitine palmitoyltransferase 2 gene. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011. 30 (11) 999-1001.
- [21] Hedlund GL. Comments on hippocampal sclerosis in children younger than 2 years. *Pediatric radiology*. 2011. 41 (10) 1229-1231.
- [22] Caserta MT, Breese Hall C, Schnabel K, Lofthus G, Marino A, Shelley L, Yoo C, Carnahan J, Anderson L, Wang H. Diagnostic assay for active infection with human herpesvirus 6 (HHV-6). *Journal of Clinical Virology*. 2010; 48 (1) 55-57.
- [23] El-Din LB. Cytomegalovirus in children. *Egypt Journal of Medicine Human*. 2008; 9 (1) 1-9.
- [24] Okuma A, Suzuki M, Kidoro Komatsu M, Shono T, Hayakawa F, Shimizu T. The spectrum of acute encephalopathy with reduced diffusion in the unilateral hemisphere. *European Journal of Pediatric Neurology*. 2009. 13 (2): 154-159.
- [25] Nicholson GL, Gan R, Nicholson NL, Haier J. Evidence for *Mycoplasma* spp., *Chlamydia pneumoniae*, and human herpes virus-6 coinfections in blood patients with autistic spectrum disorders. *Journal of Neuroscience Research* 2007. 85 (5) 1143-1148.
- [26] Lanari M, Papa I, Venturi V, Lazzarotto T, Faldella G, Gabrielli L, Guerra B, Landini MP, Salvioli GP. Congenital infection with human herpesvirus 6 variante B associated with neonatal seizures and for neurological outcome. *Journal of Medical Virology*. 2003. 70 (4) 628-632.
- [27] Prittchet JC, Nanau RM, Neuman MG. The link between hypersensitivity syndrome reaction development and Human Herpes Virus- 6 reactivation. *International Journal of Hepatology*. 2012. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/ijhep/2012/723062/abs/>
- [28] Haberland E, Bast T, Ebner A, Holthausen H, Kluger G, Kravljanc R, Kröll-Seger J, Kurlemann G, Makowski C, Rostasy K, Tuschen-Hofstätter E, Weber G, Vincent A, Bien CG. Limbic encephalitis in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2011. 96:186-191.
- [29] Revest M, Minjolle S, Veyer D, Lagathu G, Michelet C, Collimon R. Detection of HHV-6 in over a thousand samples: New types of infection revealed by an analysis of positive results. *Journal of Clinical Virology*. 2011. 51 (1): 20-24.
- [30] Gyax MJ, Deonna T, Maeder P, Mayor Dubois C, Roulet-Perez E. Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobe (AIEF): A European case. 2011. 15 (2): 158-162.
- [31] Goldberg M, Goldberg E, Mena I. (Eds) *The myth of autism: how a misunderstood epidemic is destroying our children*. United States of America. Skyhorse Publishing. 2011.
- [32] Sanon NT, Desfent S, Carmant L. Atypical febrile seizure mesial temporal lobe epilepsy, and dual pathology. *Epilepsy Research and Treatment*. 2012. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/ert/2012/342928/>
- [33] Chung B, Wong V. Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. *Arch Dis Child*. 2007.92:589-593.
- [34] Boksa P. Effects of prenatal infection on brain development and behavior: A review of findings from animal models. *Brain, Behavior, and immunity*. 2012. 24 (6): 881-897.
- [35] Dzib A. Alteraciones del desarrollo por dificultades perinatales y la confusión con los trastornos del espectro autista. *Revista de Neuropsicología*. 2010 5 (1): 4-9.
- [36] Unenge Hallerback, M., Lugnegard, T., and Gillberg, C. Is autism spectrum disorder common in schizophrenia?. *Psychiatry Research* 2012. 198 (1) 12-17.
- [37] Fitzgerald, M. Schizophrenia and autism/Asperger's syndrome: overlap and difference. *Clinical Neuropsychiatry* 2012- 9 (4) 171-176.

- [38] Cusick MF, Libbey JE, Fujjiami RS. Molecular Mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 2012. 42 (1) 102-111.
- [39] Nickerson JP, Santy K, Lequin MH, Poretti A, Flippi CG, Huisman TA. Neuroimaging of pediatric intracranial infection – part 2. TORCH, viral, fungal, and parasitic infections. *Journal of Neuroimaging* 2012. 22 (2): e52 – e63.
- [40] Sanon NT, Desgent S, Carmant L. Atypical febrile Seizures, mesial temporal lobe epilepsy, and dual pathology. *Epilepsy Research and Treatment*. 2012. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/ert/2012/342928/abs/>
- [41] Karatas H, Gurer G, Pinar A, Soylemezqlu F, Guler G, Hascelik G, Akalan N, Tuncer S, Ciger A, Sayqi S. Investigation of HSV-1, HSV-2, CMV, HHV-6 and HHV-8 DNA by real time PCR in surgical resections materials of epilepsy patients with mesial temporal lobe sclerosis. *Journal of neurological science*. 2008. 264 (1): 151-156.
- [42] Volcy-Gómez M. Epilepsia del lóbulo temporal mesial: fisiopatología, características clínicas, tratamiento y pronóstico. *Revista de Neurología*. 2004; 38 (7): 663-667.
- [43] Berencsi III G (Ed) *Maternal fetal transmission of human viruses and their influence on tumorigenesis*. Hungary: Springer; 2012.
- [44] Libbey JE, Sweeten TL, McMahon WM, Fujiami RS. Autistic disorder and viral infections. *Journal of Neurovirology* 2005. 11 (1): 1-10.
- [45] Singh V. Phenotypic expression of autoimmune autistic disorder (AAD): A major onset of autism. *Annals of Clinical Psychiatry* 2009. 21 (3): 148-161.
- [46] Nicholson G, Haier J. Role of chronic bacterial and viral infections in neurodegenerative neurobehavioral, psychiatric, autoimmune, and fatiguing illness: part 1. *British Journal of Medical Practitioners* 2009- 2 (4): 20-28
- [47] Takanashi JI. Two newly proposed infectious encephalitis encephalopathy syndromes. *Brain Development*. 2009; 31 (7): 521-528.
- [48] Pietiläinen, Virtanen JO, Uotila L, Salonen Om Koskiniemi M, Färkkilä M. HHV-6 infection in multiple sclerosis. A clinical and laboratory analysis. *European Journal of Neurology*. 2010; 17 (3) 506-509.
- [49] Singh V, Lin SX, Newell E, and Nelson C. Abnormal measles-mumps-rubella antibodies and CNS autoimmunity in children with autism. *Journal of biomedical science*. 2002; 9 (4): 359-364.
- [50] Krause I, He XS, Gershwin E, and Shoenfeld Y. Brief report: Immune factor in autism: A critical report. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2002; 32 (4) 337-345.
- [51] Bransfield RC. Preventable cases of autism: relationship between chronic infectious disease and neurobiological outcomes. *Pediatric Health*. 2009; 3 (2) 125-140.
- [52] Lintas C, Altieri L, Lombardi F, Sacco R, and Persico AM. Association of autism with polyomavirus infection in postmortem brains. *Journal of Neurovirology*. 2010; 16 (2): 141-149.
- [53] Russell G, Golding J, Norwich B, Emond A, Ford T, and Steer C. Social and behavioral outcomes in children diagnosed with autism spectrum disorders: A longitudinal cohort study. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2012; 53 (7) 735-744.