

## Reactivación de virus Herpes Simplex 1 en pacientes COVID-19 en Unidades de Cuidado Intensivo.

Reactivation of Herpes Simplex 1 virus in COVID-19 patients in Critical Care Units.

Vanessa Villalobos Alfaro<sup>1</sup>, Juan Carlos Villalobos Ugalde<sup>2</sup>, Karen Méndez Rodríguez<sup>3</sup>.

<sup>1,2 y 3</sup> Microbióloga y Química Clínica, Caja costarricense de seguro social, San José Costa Rica.

Contactos: mariajesus-12596@hotmail.com gera\_49s@hotmail.com

### RESUMEN

El 80% de los casos de SARS-CoV-2 se presenta como una infección respiratoria no complicada o asintomática; no obstante, la enfermedad presenta un amplio espectro clínico que incluye un 15% de cuadros respiratorios severos que requieren atención médica y una mortalidad que oscila entre el 3-4% a nivel mundial. Se ha asociado la infección severa por SARS-CoV-2 con el compromiso de la respuesta inmune, lo que favorece la co-infección con otros agentes de importancia médica y con la reactivación de virus latentes principalmente de la familia Herpesviridae, en especial Herpes simplex tipo 1 y 2, Virus Varicela Zoster, Citomegalovirus y Virus Herpes 6. En Costa Rica no existe ningún reporte sobre la posible reactivación Herpes Simplex 1 en pacientes COVID-19 internados en Unidad de Cuidados Intensivos. Por lo tanto, se recomienda la realización de protocolos institucionales para el adecuado y oportuno diagnóstico de estas infecciones virales y el monitoreo semanal con cargas virales en muestras respiratorias de pacientes con ventilación mecánica.

**Palabras Clave:** SARS-CoV-2, COVID-19, Virus Herpes Simplex 1, infecciones de tracto respiratorio.

### ABSTRACT

80% of SARS-CoV-2 cases present as an uncomplicated or asymptomatic respiratory infection; However, the disease has a wide clinical spectrum that includes 15% of severe respiratory conditions that require medical attention and a mortality that ranges between 3-4% worldwide. Severe SARS-CoV-2 infection has been associated with compromised immune response, which favors co-infection with other medically important agents and with the reactivation of latent viruses, mainly of the Herpesviridae family, especially Herpes simplex type 1 and 2, Varicella Zoster virus, Cytomegalovirus and Herpes Virus 6. In Costa Rica there is no report on the possible reactivation of

#### Cómo citar:

Villalobos Alfaro, V., Villalobos Ugalde, J. C., & Méndez Rodríguez, K. Reactivación de virus Herpes Simplex 1 en pacientes COVID-19 en unidades de cuidado intensivo: importancia en la evolución clínica del paciente. Revista Ciencia Y Salud, 6(1), Pág. 41-48. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i1.365>

Recibido: 21/oct/2021

Aceptado: 14/ene/2022

Publicado: 14/Feb/2022



viruses of the Herpesviridae family in COVID-19 patients admitted to the Intensive Care Unit. Therefore, it is recommended to carry out institutional protocols for the adequate and timely diagnosis of these viral infections and weekly monitoring with viral loads in respiratory samples from patients with mechanical ventilation.

**Keywords: Pneumonia; SARS-CoV-2, COVID-19, Human Herpes Simplex virus 1, Respiratory Tract Infections.**

## **MATERIALES Y METODOS**

El objetivo general de esta publicación es evidenciar la importancia del monitoreo continuo de reactivación viral en pacientes COVID-19 internados en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) en los hospitales del país. Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura generada durante los años 2020 y 2021 que relacionara la positividad de COVID-19 con reactivación del virus Herpes Simplex 1 (HSV-1) en tracto respiratorio, específicamente entre los meses de setiembre del 2020 y enero del 2021. La búsqueda de literatura fue tanto nacional como internacional, utilizando las siguientes palabras clave: “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Herpes Humano I”, “infecciones de tracto respiratorio”, “neumonía”, “inmunosupresión”, “pacientes ventilados”, “reactivación viral”, “ventilación mecánica”. La búsqueda se realizó tanto en idioma español como en inglés, y se realizó en las siguientes bases de datos y revistas científicas: PubMed, MEDLINE, SciELO, Nature, Science Direct, Access Journals, Access Medicine, SIBDI, EBSCOhost, Journal of Clinical Microbiology, Journal of Clinical Virology, Microbiology and Molecular Biology Reviews, entre otras.

Adicionalmente, se aplicaron los siguientes criterios de exclusión a las referencias bibliográficas: artículos publicados en idioma distinto al inglés o al español, que se hayan publicado antes del 2020, artículos tipo carta al editor, artículos que presentaran menos de 10 referencias bibliográficas y aquellos artículos que no se hayan publicado en revistas científicas con revisión de pares. De 80 artículos que fueron obtenidos para la revisión, 40 publicaciones cumplían con los requisitos de búsqueda, por lo cual fueron tomados en cuenta para la información resumida en la presente publicación.

Finalmente, se presentan datos generales elaborados por los autores, donde se muestran ejemplos de cargas virales de HSV-1 en pacientes COVID-19 positivos internados en Unidades de Cuidado Intensivo. Dicha información aporta evidencia suficiente para favorecer el monitoreo continuo de la reactivación viral en pacientes con COVID-19 severo internados en hospitales del país.

## **INTRODUCCIÓN**

La infección por SARS-CoV-2 se presenta aproximadamente en el 80% de los casos como una infección respiratoria no complicada que incluso puede cursar asintomática. Sin embargo, la presentación clínica de la enfermedad causada por SARS-CoV-2 presenta un amplio espectro que incluye un 15% de cuadros respiratorios severos que requieren atención médica y presenta una mortalidad que oscila entre el 3-4% a nivel mundial, muy superior a lo observado para otros virus respiratorios de importancia médica como la influenza estacional con  $\leq 1.0\%$  (1). La admisión de cuadros severos en UCI varía del 7 al 14% y los requerimientos de ventilación mecánica invasiva en los cuadros severos se ha descrito entre el 29 al 75% (2-5). Adicionalmente, estudios han relacionado la infección severa por SARS-CoV-2 con el compromiso de la respuesta inmune del individuo, lo que favorece la co-infección con otros agentes de importancia médica principalmente bacterianos, micóticos así como la reactivación de virus latentes principalmente pertenecientes a la familia Herpesviridae (Herpes simplex tipo 1 y tipo 2 (HSV-1, HSV-2), Virus Varicela Zoster (VZV), Citomegalovirus (CMV), Herpes Virus 6 (HHV-6) (6-8). Estas infecciones tienen un impacto directo en la sobrevida de los pacientes, sobre todo en aquellos internados en áreas de cuidado crítico (7). De ahí la necesidad de mantener monitoreo continuo sobre la posibilidad de reactivación en estos pacientes COVID-19.

## **VIRUS HERPES SIMPLEX EN PACIENTES CON VENTILACIÓN MECÁNICA, INTERNADOS EN UCI**

El HSV-1 es un virus ampliamente distribuido que presenta una seroprevalencia promedio del 67% en la población mundial (9). Esta prevalencia puede variar desde un 40-50% promedio en las Américas hasta un 87% en los países africanos de mayor prevalencia (10-13). El HSV-1 es un virus altamente infeccioso que se transmite principalmente por contacto oral-oral y causa principalmente herpes bucolabial en los pacientes infectados (14). Con menos frecuencia la infección puede provocar complicaciones más graves, como encefalitis. En entornos de países desarrollados, el HSV-1 también es la causa identificada más común de encefalitis esporádica en niños y adultos (15). Así mismo en los últimos años, HSV-1 también se ha asociado como causa importante de Herpes genital primario (16). La mayoría de las infecciones por HSV-1 se produce durante la niñez. Sin embargo, posterior a la infección, el virus queda latente de forma episomal en algunas de las células infectadas, por lo que mantiene el potencial de reactivarse, principalmente bajo circunstancias de estrés o inmunosupresión (17).

Estudios recientes han demostrado que la reactivación de HSV-1 y replicación activa en el tracto respiratorio son comunes en pacientes de UCI con ventilación mecánica incluso sin inmunosupresión subyacente (18,19). Ong, et al., en un estudio realizado en el 2004 detectó replicación activa del HSV-1 en el 27% de 393 pacientes de UCI ventilada, lo cual se asoció con un aumento de casi el doble en la mortalidad hospitalaria (41% frente a 24%,  $p = 0,002$ ) (20). Estudios posteriores también han apoyado la relación de la activación de HSV-1 en pacientes ventilados internados en UCI con el incremento en la estancia o la disminución en la sobrevida de estos pacientes (21-24). Linssen, et al., informaron que la detección de más de 105 copias de ADN de HSV/mL en material respiratorio inferior se asoció con una mortalidad significativamente mayor (41% vs 20%,  $p=0,001$ ) (25). Por su parte, Cosiel, et al., en un meta-análisis realizado en el 2012 demostraron un aumento significativo de la mortalidad (OR1,8; IC del 95%: 1,2-2,6;  $p=0,0001$ ) para pacientes con replicación del HSV-1 en muestras de tracto respiratorio inferior en comparación con pacientes negativos (26). Finalmente en un estudio realizado en el 2020 en el que se dio seguimiento a 425 pacientes con neumonía y ventilación mecánica internados en una unidad UCI, Schuier, et al., concluyeron que en aquellos pacientes con cargas virales por HSV-1 superiores a 105 copias de ADN de HSV/mL el uso de Aciclovir se asoció con un tiempo significativamente más largo de sobrevida en la UCI, observándose mejora en la función circulatoria y pulmonar (27).

## **INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 Y SU POSIBLE EFECTO INMUNOSUPRESOR SOBRE EL SISTEMA INMUNE DEL PACIENTE COVID-19**

La infección por SARS-CoV-2 se ha relacionado con una alteración importante en el equilibrio de la respuesta inmune de individuos infectados principalmente en cuadros severos. Dicha desregulación es causada por dos mecanismos principales conectados entre sí: el primero está relacionado con la tormenta de citoquinas observadas en casos graves de infección por SARS-CoV-2, en la cual se observan aumentos significativos en la producción de citoquinas pro-inflamatorias principalmente IL-6, IL-10, IL-2 e IFN- $\gamma$  (28). Dicha exacerbación en la producción de citoquinas puede llevar a un síndrome de activación macrofágica o una Linfocitosis hemofagocítica, ambos procesos críticos que pueden ser fulminantes para el paciente (29). Estudios han demostrado que los niveles de IL-6 se presentan como uno de los mejores marcadores de pronóstico para estos pacientes dado que niveles altos permiten apreciar el grado de exacerbación inflamatoria que presenta el paciente COVID-19 positivos (30). Por tal razón también se ha utilizado la terapia de bloqueo de IL-6 como una de las principales herramientas en el abordaje terapéutico de estos pacientes; no obstante, estudios también ha sugerido que el bloqueo de la IL-6 mediante medicamentos como el Tocilizumab puede disminuir la respuesta inmune ante patógenos secundarios y favorecer la sobre infección o reactivación de estos. Estudios en ratones knock out o defectuosos en la producción para IL-6 han demostrado que estos se vuelven

más susceptibles a la infección pulmonar por HSV-1 (31). En segundo lugar, y no por esto menos importante, está la capacidad que muestra el SARS-CoV-2 de modificar la distribución porcentual de células sanguíneas circulantes, observándose linfopenia importante en casos relacionados con mal pronóstico, principalmente relacionada a la disminución en los recuentos de linfocitos T CD8+ producto de la infección viral (32).

Estudios previos han demostrado que las partículas virales similares al SARS y el ARN del SARS-CoV-2 se detectaron en linfocitos T aislados de muestras de sangre periférica, bazo, ganglios linfáticos y tejido linfoide de varios órganos, sugiriendo que el SARS-CoV-2 podría ser capaz de infectar células T directamente (33). La respuesta mediada por células T es esencial para controlar las infecciones virales y estudios han demostrado que también tienen una participación crucial en el proceso de latencia y reactivación de virus como HSV-1 (34).

## **REACTIVACIÓN DE VIRUS HERPES SIMPLEX EN PACIENTES COVID-19 ADMITIDOS EN UCI**

La reactivación de HSV-1 se ha documentado en pacientes COVID-19 internados en UCI y expuestos a requerimiento prolongado de ventilación mecánica asistida. Kämmer, et al., describieron un caso de gingivoestomatitis herpética en un paciente COVID-19 posterior a 9 días de intubación. Las pruebas inmunohistoquímicas y de Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real (RT-PCR) realizadas a las biopsias tomadas de las lesiones arrojaron resultados positivos por HSV-1. Luego del diagnóstico, la administración de Aciclovir fue indicada con la rápida mejora en las lesiones ulceradas presentadas por el paciente (35). Por su parte Xu, et al., en marzo del 2020 describieron el primer caso de co-infección viral HSV-1 y VZV en un paciente internado en una UCI por COVID-19. El paciente presentó, luego de un mes de internamiento, múltiples grupos de ampollas hemorrágicas y erosiones difusas que cubrieron el brazo lateral derecho, el hombro y cuello. Adicionalmente también se observaron lesiones ulceradas al interior de la boca, faringe y mucosa bronquial. Análisis de las lesiones y pruebas sanguíneas por secuenciación de segunda generación (NGS) detectaron la presencia de HSV-1 y VZV en las muestras. Luego del tratamiento con Aciclovir, las lesiones mostraron mejoría gradual así como el estado general del paciente también mejoró (8). En abril del 2020, Busani, et al., también describieron dos casos fatales de fallo hepático por HSV-1 luego de dar seguimiento a 107 pacientes admitidos por COVID-19 en una unidad de cuidados intensivos. En este caso ambos pacientes habían sido tratados previamente con Tocilizumab y presentaron alteración grave de la funcionalidad hepática posterior a los 12 y 33 días de internamiento respectivamente, obteniendo valores de más de 14 millones de copias/mL en plasma. Estudios post-mórtem de estos pacientes determinaron concentraciones de HSV-1 de 6 millones de copias/100 células hepáticas y 9 millones de copias/100 células respectivamente, siendo estas mismas muestras negativas para la detección de SARS-CoV-2 (36). En un estudio dirigido por Le Balch, et al., cuya finalidad era determinar la importancia de la reactivación viral de virus HSV y CMV en pacientes severos COVID-19, analizaron 38 pacientes admitidos en una unidad de cuidados críticos y ventilados por más de 7 días consecutivos desde el internamiento y cuyos resultados iniciales luego de estos 7 días eran negativos por RT-PCR en plasma y muestras respiratorias por HSV y CMV. Estos pacientes fueron monitoreados por RT-PCR para HSV-1, HSV-2 y CMV en muestras sanguíneas y aspirados endotraqueales dos veces a la semana y se definió como reactivación aquel paciente que en dos muestras consecutivas presentara un resultado positivo por RT-PCR para estos agentes. Los resultados obtenidos por el grupo de investigadores mostraron que el 47% de los pacientes tuvieron una reactivación por alguno de los virus analizados, de las cuales el 50% de las reactivaciones fueron por HSV-1, 11% por CMV y 39% coinfecciones por ambos virus. La reactivación por HSV fue observada luego de los 9 días de ventilación en promedio. Además se observó que la reactivación con HSV resultó en un tiempo mayor de requerimiento de ventilación mecánica asistida para los pacientes en comparación con los pacientes positivos por CMV (7). Estas investigaciones, así como otras anteriores, sugieren que durante la infección por SARS-CoV-2 se afecta a los linfocitos T, particularmente a las células T CD4+, células T CD8+ y células asesinas naturales, lo que resulta en un agotamiento y disminución en número de estas células llevando al paciente a un estado

inmunosupresor que puede favorecer la reactivación de virus latentes como HSV-1, lo que resulta en un empeoramiento repentino de los síntomas en el curso de recuperación del paciente COVID-19.

## **REACTIVACIÓN DE HERPES SIMPLEX 1 EN PACIENTES COVID-19 INTERNADOS EN LA UCI**

En Costa Rica a la fecha no existe ningún reporte ni estadística sobre la posible reactivación de HSV-1 en pacientes COVID-19 internados en la UCI. No obstante, datos estadísticos propios de los autores arrojan resultados muy similares a los observados por Le Balc'h, et al., en cuanto a la presencia de HSV-1 en muestras respiratorias de pacientes COVID-19 graves.

Según el registro, en cuatro meses se procesaron 247 muestras respiratorias por RT-PCR, pertenecientes a pacientes internados en la UCI y los cuales se encontraban con ventilación mecánica asistida. De estas muestras, el 34.8% fueron positivas por RT-PCR para HSV-1, superando el historial previo a la pandemia, donde solo el 28.5% de las muestras respiratorias de pacientes internados en UCI fueron positivas por HSV-1. Adicionalmente, dado que la presencia de HSV-1 por sí sola no parece poder ser considerada como indicativo de reactivación con importancia clínica (25) resulta relevante considerar la distribución en cuanto a la cantidad de copias obtenidas para estas muestras. Por tanto, en el 59.3% de las muestras positivas, la carga viral obtenida para HSV-1 se encontró entre las 18 copias/mL y las  $9.6 \times 10^3$  copias/mL, con un promedio de 7652 copias/mL. Y el 40.7% de las muestras presentaron cargas virales  $\geq 105$  copias/mL, con un promedio de 11.5 millones de copias/mL de muestra (rango de  $1.1 \times 10^4$  a  $\geq 25$  millones de copias/mL). Además 9 muestras presentaron cargas virales superiores a los 25 millones de copias/mL, siendo estas concentraciones las más altas registradas que tiene la división.

Con respecto a los demás Herpesvirus, un número significativamente menor de muestras respiratorias aparecen positivas por HSV-2, CMV y HHV-6 en los pacientes COVID-19 críticos, según se aprecia en los registros estadísticos de la División. No obstante, aunque su frecuencia parece menor, de igual forma la División cuenta con registros de algunos pacientes COVID-19 críticos ventilados que han tenido cargas virales superiores a  $\geq 105$  copias/mL para HSV-2,  $\geq 106$  copias/mL de CMV y  $\geq 106$  copias/mL para HHV6.

## **CONCLUSIONES**

Se evidencia la importancia de mantener monitoreo constante de estos virus latentes en la población de pacientes COVID-19 ventilados en Unidades de Cuidado Intensivo. En general, la cuantificación por RT-PCR de la presencia de estos Herpesvirus pareciera resultar también de importancia y que a la postre, pudiese impactar como un factor más en aspectos como el delirio que estos pacientes presentan, la deshabitación de la ventilación mecánica y la lesión pulmonar aguda.

Esta evidencia sugiere que nuestra población no escapa de la realidad de otros países con prevalencias de HSV-1 similares y que por tanto el monitoreo semanal de las cargas virales de HSV-1 en muestras respiratorias de pacientes internados en UCI y sujetos a ventilación mecánica es de gran importancia pues impacta la sobrevida de estos pacientes, sobre todo en pacientes COVID-19. Se recomienda la realización de protocolos institucionales para el adecuado y oportuno diagnóstico de estas infecciones virales.

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

No existieron conflictos de interés.

## **FINANCIAMIENTO**

El estudio no requirió financiamiento alguno.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Coronavirus disease (COVID-19): Similarities and differences with influenza. [Internet]. Consultado: 14 de enero 2021. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-similarities-and-differences-with-influenza>.
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc.* 2020; 323 (11):1061-1069.
3. Lu H, Stratton C, Tang Y. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020; 92 (4):401-402.
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382 (8):727-733.
5. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 5 (1):475-481.
6. Pona A, Jiwani R, Afriyie F, Labbe J, Cook P, Mao Y. Herpes zoster as a potential complication of coronavirus disease 2019. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (6): 1-2.
7. Le Balc'h P, Pinceaux K, Pronier C, Seguin P, Tadié J, Reizine F. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020; 24 (1): 530.
8. Xu R, Zhou Y, Cai L, Wang L, Han J, Yang X, et al. Co-reactivation of the human herpesvirus alpha subfamily (herpes simplex virus-1 and varicella zoster virus) in a critically ill patient with COVID-19. *Br J Dermatol.* 2020; 183 (6): 1145-1147.
9. Smith J, Robinson N. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: A global review. *J Infect Dis.* 2002; 186 (1): S3-S28.
10. James C, Harfouche M, Welton N, Turner K, Abu-Raddad L, Gottlieb S, et al. Herpes simplex virus: Global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ.* 2020; 98 (5): 315-329.
11. Looker K, Magaret A, May M, Turner K, Vickerman P, Gottlieb S, et al. Global and regional estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 1 infections in 2012. *PLoS One.* 2015; 10 (5): e0140765.
12. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Flagg E, Paulose-Ram R. Prevalence of Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 in Persons Aged 14-29. *NCHS Data Brief.* 2018; 304 (1): 1-8.
13. Zheng X, Xu Y, Guan W, Lin L. Regional, age and respiratory-secretion-specific prevalence of respiratory viruses associated with asthma exacerbation: a literature review. *Arch Virol.* 2018; 163 (4): 845-853.
14. Arduino P, Porter S. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. *J Oral Pathol Med.* 2007; 37 (2): 107-121
15. Whitley R. Herpes simplex virus infections. *Lancet.* 2001; 357 (9267): 1513-1518.

16. Kukhanova M, Korovina A, Kochetkov S. Human herpes simplex virus: Life cycle and development of inhibitors. *Biochemistry (Moscow)*. 2014; 79 (13): 1635-1652.
17. Ong D, Bonten M, Spitoni C, Lunel F, Frencken J, Horn J, et al. Epidemiology of multiple herpes viremia in previously immunocompetent patients with septic shock. *Clin Infect Dis*. 2017; 64 (9):1204-1210.
18. Ong G, Lowry K, Mahajan S, Wyatt D, Simpson C, O'Neill H, et al. Herpes Simplex Type 1 Shedding Is Associated with Reduced Hospital Survival in Patients Receiving Assisted Ventilation in a Tertiary Referral Intensive Care Unit. *J Med Virol*. 2004; 72 (1): 121-125.
19. Costa C, Sidoti F, Saldan A, Sinesi F, Balloco C, Simeone S, et al. Clinical impact of HSV-1 detection in the lower respiratory tract from hospitalized adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18 (8): E305-E307.
20. Ong G, Lowry K, Mahajan S, Wyatt D, Simpson C, O'Neill H, et al. Herpes simplex type 1 shedding is associated with reduced hospital survival in patients receiving assisted ventilation in a tertiary referral intensive care unit. *J Med Virol*. 2004; 72 (1): 121-125.
21. Luyt C, Combes A, Deback C, Aubriot-Lorton M, Nieszewska A, Trouillet J, et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(9): 935-942.
22. Chiche L, Forel J, Papazian L. The role of viruses in nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2011; 24 (2): 152-156.
23. Luginbuehl M, Imhof A, Klarer A. Herpes simplex type 1 pneumonitis and acute respiratory distress syndrome in a patient with chronic lymphatic leukemia: a case report. *J Med Case Rep*. 2017; 11 (1): 329.
24. Mills B, Ratra A, El-Bakush A, Kambali S, Nugent K. Herpes simplex pneumonia in an immunocompetent patient with progression to organizing pneumonia. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2014; 2 (2): 2324709614530560.
25. Linssen C, Jacobs J, Stelma F, Van Mook W, Terporten P, Vink C, et al. Herpes simplex virus load in bronchoalveolar lavage fluid is related to poor outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008; 34 (12): 2202-2209.
26. Coisel Y, Bousbia S, Forel J, Hraiech S, Lascola B, Roch A, et al. Cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus Effect on the Prognosis of Mechanically Ventilated Patients Suspected to Have Ventilator-Associated Pneumonia. *PLoS One*. 2012; 7 (12): e51340.
27. Schuierer L, Gebhard M, Ruf H, Jaschinski U, Berghaus T, Wittmann M, et al. Impact of acyclovir use on survival of patients with ventilator-associated pneumonia and high load herpes simplex virus replication. *Crit Care*. 2020; 24 (1):1-12.
28. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. Hypothesis SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020; 395 (10235): 1517-1520.
29. Mehta P, McAuley D, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1033-1034.
30. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (5): 846-848.

31. Murphy E, Davis J, Brown A, Carmichael M, Ghaffar A, Mayer E. Effect of IL-6 deficiency on susceptibility to HSV-1 respiratory infection and intrinsic macrophage antiviral resistance. *J Interf Cytokine Res.* 2008; 28 (20): 589-595.
32. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage. *J Transl Med.* 2020; 18 (206): 1-14.
33. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med.* 2005; 202 (3): 415-424.
34. Nash A. T cells and the regulation of herpes simplex virus latency and reactivation. *J Exp Med.* 2000; 191 (9): 1455-1458.
35. Kämmerer T, Walch J, Flaig M, French L. COVID-19-associated herpetic gingivostomatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2020; 46: 174-176.
36. Busani S, Bedini A, Biagioni E, Serio L, Tonelli R, Meschiari M, et al. Two fatal cases of acute liver failure due to HSV-1 infection in COVID-19 patients following immunomodulatory therapies. *Clin Infect Dis.* 2021; 73 (1): e252-e255.