



Infeccions per virus herpes humà tipus 6 i tipus 7

D. L. Van Esso

ABS Serrapareira. Cerdanyola del Vallès. Barcelona

Objectius formatius

Quines característiques epidemiològiques presenta la infecció pels virus herpes humà tipus 6 i tipus 7 en l'edat pediàtrica?

Quines característiques clíniques presenta la infecció pels virus herpes humà tipus 6 i tipus 7 en l'edat pediàtrica?

Quines complicacions es poden atribuir a la infecció pel virus herpes humà tipus 6?

Quin és el paper del virus herpes humà tipus 6 en pacients immunodeprimits?

Introducció

El descobriment durant la darrera època de dos nous virus pertanyents a la família dels *herpesviridae* ha suposat una abundant nova informació sobre les característiques de la infecció causada per aquests virus i ha permès identificar l'agent (o potser els agents) etiològic d'una malaltia coneguda pels pediatres des de fa més de 100 anys amb el nom de rosèola infantum, exantema sobtat o sisena malaltia.

Aquests dos nous virus han estat designats amb els números 6 i 7 respectivament perquè són el sisè i el setè membres d'una família composta, fins ara, per cinc membres: virus herpes simple (VHS) tipus 1 i 2, virus varicel·la-zòster (VVZ), virus Epstein Barr (VEB) i Citomegalovirus (CMV). L'estudi del genoma d'aquests dos nous virus mitjançant endonucleases va permetre descobrir que els patrons de restricció no corresponien als dels 5 herpesvirus humans coneguts fins al moment.

És convenient aclarir que la denominació de l'exantema sobtat com a «sisena malaltia» (perquè és el sisè exantema descrit) i del virus com a herpes humà tipus 6 (perquè és el sisè membre de la família herpesviridae) constitueix merament una casualitat numèrica.

Correspondència:

Diego L. Van Esso
Josep Tarradellas, 47-49 S/àtic 1a.
08029 Barcelona

Treball rebut: 13.06.1995.

Treball acceptat: 12.07.1995.

El virus herpes humà tipus 6 (VHH-6) fou aïllat per primer cop el 1986 a partir de cèl·lules mononuclears de sang perifèrica de sis pacients adults afectats de processos limfoproliferatius en el curs d'investigacions sobre l'etiologia de la síndrome d'immunodeficiència adquirida (SIDA). El nom inicial amb què se'l conegué fou HBLV, abreviatura que correspon al terme anglès «human B lymphotropic virus». Aquest primer aïllament, a partir de limfòcits B, fou seguit per altres en els quals els investigadors van trobar el mateix virus en pacients amb immunodeficiències secundàries a neoplàsies o SIDA. Tanmateix, en aquests aïllaments posteriors el virus fou aïllat principalment a partir de limfòcits T. Aquest fet obligà a canviar la denominació inicial del virus, que feia referència al seu aïllament a partir de cèl·lules B i, per consens entre els grups investigadors, fou rebatejat amb la denominació VHH-6, nom amb què se'l coneix actualment.

L'aïllament del virus herpes humà tipus 7 (VHH-7) és molt més recent i data del 1990. Aquest virus també fou aïllat a partir de limfòcits CD4⁺ activats d'un pacient adult sa. Les implicacions d'aquest virus en patologia humana són encara menys conegudes que per al VHH-6, per la qual cosa mencionarem únicament alguns aspectes desvelats a partir d'estudis de publicació recent.

Virus herpes humà tipus 6

El VHH-6 és un herpesvirus amb embolcall que envolta la nucleocàpside de 162 capsòmetres i simetria icosaèdrica. El seu diàmetre és al voltant de 200 nm i el seu DNA bicatenari. Atesa la seva capacitat d'infectar els limfòcits es va pensar que es podia tractar d'un herpesvirus gamma com ara el VEB. Tanmateix, els estudis de biologia molecular duts a terme han posat de manifest que la seva similitud és més gran amb el CMV, un herpesvirus beta, amb el qual comparteix una certa similitud genètica i algunes característiques biològiques. El perfil del DNA de diverses soques de VHH-6 aïllades ha permès distingir actualment dos grups o variants anomenats A i B. Aparentment, la majoria de les criatures amb exantema sobtat s'infecten amb la variant B, que és tres vegades més freqüent que no pas la variant A.



Epidemiologia

Epidemiologia de la infecció per VHH-6 i VHH-7

La infecció per VHH-6 presenta una distribució universal amb una major incidència a la primavera. Les taxes de seroprevalència són del 40% en nadons, disminueixen fins un 7% als 6 mesos i se situen al voltant del 100% entre els 2-3 anys. Els nivells disminueixen a partir dels 40 anys i se situen en el 40-60%. La seroprevalència en dones embarassades és del 70-80%. La via de transmissió més probables és la saliva.

Els estudis serològics realitzats a diferents edats mostren una seroprevalència del 40% en nounats, que probablement reflecteix la presència d'anticossos materns, que disminueix gradualment fins a assolir el seu punt més baix (7%) als 6 mesos. A partir d'aquesta edat, les taxes de seroprevalència augmenten gradualment fins a ser properes al 100% als 2-3 anys. La taxa de seroprevalència en la població adulta ha estat estudiada a diverses parts del món i els resultats són discordants, segurament reflectint les diferents tècniques serològiques utilitzades. En alguns estudis s'han detectat anticossos en nivells que oscil·len entre el 70-80% i el 100% en adults de menys de 40 anys, mentre que en altres investigacions les taxes de seroprevalència globals per a adults oscil·len entre el 40 i el 60% dels individus estudiats. Els nivells d'anticossos descendeixen a mesura que augmenta l'edat.

La major part de les investigacions virològiques i clíniques han estat realitzades al Japó, però estudis fets a diversos països han permès confirmar que la distribució de tots dos virus és universal. És probable, tanmateix, que l'expressió clínica no sigui uniforme a totes les latituds. La informació existent fins ara fa sospitar que la presència de l'exantema característic és més gran al Japó que no pas a l'Occident. La infecció no presenta un predomini estacional ben definit, per bé que alguns autors apunten a un augment de casos en els mesos de primavera. No s'ha descrit, de moment, cap síndrome d'infecció congènita o perinatal.

Els estudis realitzats en poblacions pediàtriques mostren que la infecció és molt precoç i que gairebé sempre passa entre els 6 mesos i els 3 anys de vida de manera asimptomàtica, com un quadre de febre sense focalitat o com un quadre de febre seguit d'un exantema. En aquest aspecte el seu comportament és similar al que presenta el CMV, que mostra una primoinfecció precoç i generalment asimptomàtica, i el VEB, que també presenta un alt percentatge d'infeccions asimptomàtiques, però l'inici de les quals és una mica més tardà.

Les dades anteriors suggereixen que la saliva podria constituir el vehicle habitual de transmissió i que els adults a càrrec dels quals hi ha el lactant o nen petit fossin els transmissors de la infecció. Això no obstant, diferentment del que passa amb el VHH-7, que sovint ha estat aïllat a la saliva, no s'ha pogut demostrar de manera concloent que la saliva sigui el vehicle de transmissió del VHH-6.

Els estudis de seroprevalences en embarassades fets a diferents països posen de manifest grans diferències segons les àrees geogràfiques, amb una baixa prevalença de serologies positives al Marroc (20%) i valors més elevats a França (76%), l'Àfrica subsahariana (60-90%) i l'Equador (92%).

La presència de VHH-6 en secrecions vaginals ha estat poc estudiada malgrat la potencial importància en cas de descriure's una via de transmissió vertical perinatal. Les dades disponibles indiquen una prevalença del 10% de pacients que presenten DNA viral detectat per reacció en cadena de la polimerasa (PCR). Es desconeix la prevalença en la població normal. Igualment s'ha de destacar que la detecció del DNA viral no presuposa la presència de virus viables, per la qual cosa seran necessaris estudis mitjançant cultius per aclarir el paper del VHH-6 en les secrecions vaginals.

Clínica de la primoinfecció (exantema sobtat)

La manifestació clínica més coneguda de la infecció per VHH-6 és l'exantema sobtat. Això no obstant, pot manifestar-se en forma de febre del lactant sense altra simptomatologia clínica, síndrome mononucleòtica o inclòs exantema sense febre. Fins i tot, la infecció per VHH-6 pot transcórrer de manera completament asimptomàtica.

La confirmació del paper del VHH-6 en l'etiologia de l'exantema sobtat es produí el 1988 (dos anys després del seu descobriment) en aïllar-se el virus en quatre lactants de 6 mesos d'edat que presentaven un exantema característic del quadre conegut com a exantema sobtat, les principals característiques del qual es resumeixen a la Taula I. Estudis posteriors van confirmar aquestes primeres troballes, però també van demostrar que la primoinfecció no s'acompanyava, en tots els pacients, amb l'erupció cutània característica de l'exantema sobtat. Més encara, és probable que en el nostre medi, diferentment del que passa al Japó, un percentatge important de les primoinfeccions es manifestin com un quadre de febre sense focalitat aparent. En altres casos la clínica és la pròpia d'un quadre similar a una mononucleosi infecciosa. També s'ha descrit que, ocasionalment, es pot presentar un exantema característic sense febre com a manifestació de la infecció aguda per VHH-6.



TAULA I
MANIFESTACIONS CLÍNIQUES DE L'EXANTEMA SOBTAT PER VHH-6

Febre elevada (sovint superior a 40°C)

Durada: 3 a 5 dies

Exantema màculo-papulós a la cara, coll i tronc

Aparició: després de la desaparició abrupta de la febre

Color: rosa pàl·lid

Durada: 1 a 3 dies

Estat general conservat

Irritabilitat en els pics febrils

Altres troballes:

Edema palpebral

Adenopaties suboccipitals

Pàpules eritematoses al paladar tou i úvula

Diarrea

Otitis

Tos

Convulsions

La infecció primària pel VHH-6, en el pacient immunocompetent, és, per tant, un quadre clínicament ben definit i caracteritzat, en la majoria dels casos, per febre de curta durada, amb o sense exantema característic i que s'acompanya d'una resposta immunitària consistent en una elevació de les IgM i IgG específiques.

Les manifestacions clíniques en els casos que cursen amb exantema sobtat es caracteritzen per febre elevada (sovint superior a 39.5 - 40°C) de 3 a 4 dies de durada. L'exantema apareix coincidint amb la desaparició brusca de la febre i es caracteritza per ser d'un to rosa tènue, màculo-papulós i distribuït fonamentalment pel tronc, la cara i el coll. Es poden palpar adenopaties suboccipitals i apreciar-se un edema palpebral. S'han descrit altres manifestacions acompanyants, com ara pàpules eritematoses al paladar tou i base de l'úvula (taques de Nagayama), diarrea, otitis i tos.

Hi ha algunes diferències entre les descripcions clíniques fetes al Japó i les realitzades en països occidentals.

Les investigacions fetes al Japó posen de manifest una freqüència més gran que en els països occidentals de pacients amb exantema, i diarrea i tos com a símptomes acompanyants. Igualment es menciona la presència de les taques de Nagayama, signe que no s'esmenta en la literatura occidental. En els estudis americans, en canvi, es menciona l'otitis entre les manifestacions clíniques freqüents.

La primoinfecció sol tenir un curs benigne i autolimitat. Això no obstant, s'han descrit casos d'evolució fatal secundaris a hepatitis fulminant i síndrome hemofagocítica.

En la pràctica clínica habitual el diagnòstic només es podrà sospitar en els casos de febre sense focalitat de curta durada en els primers mesos de vida, i, evidentment, en els casos que s'acompanyin del típic exantema d'aparició després d'un període variable de dies

de febre. En els estudis d'investigació el diagnòstic s'haurà de basar en l'aïllament del virus a partir de cèl·lules mononuclears de sang perifèrica o en la detecció d'anticossos (IgG i IgM) mitjançant tècniques de neutralització, immunofluorescència indirecta (menys sensible) o ELISA, i demostrant una quadruplicació dels títols d'anticossos IgG entre la fase aguda i la fase de convalescència. El principal inconvenient dels estudis serològics és que la persistència del virus en fase latent i la seva reactivació per estímuls inespecífics pot fer augmentar el títol d'anticossos sense que això signifiqui una nova infecció. La PCR permet detectar DNA viral i és una tècnica extraordinàriament sensible, però té l'inconvenient de poder detectar el genoma viral en la fase de latència, sense que això signifiqui presència de virus amb capacitat infectant. En aquests casos els resultats per PCR s'han d'analitzar amb cautela.

Fins que les tècniques diagnòstiques no estiguin a l'abast dels clínics és poc probable que es plantegi el tractament antiviral d'aquestes infeccions, per altra part d'evolució generalment benigna. Tanmateix, és probable que es puguin plantejar situacions clíniques en què el tractament sigui una opció a considerar. La sensibilitat als antivirals del VHH-6 és similar a la que presenta el CMV. Igual que aquest virus, l'aciclovir no els inhibeix a concentracions sèriques habituals. El ganciclovir, a concentracions de 2 a 10 µM fàcilment assolibles en sèrum, inhibeix la replicació del VHH-6. El foscarnet, un altre antivíric útil en les infeccions per herpesvirus, és també eficaç enfront del VHH-6.

Altres manifestacions i complicacions

Les complicacions més importants de la infecció per VHH-6 són l'hepatitis, la trombocitopènia i l'afectació del sistema nerviós central en forma de convulsió febril (única o recurrent) o meningoencefalitis.

La relació entre exantema sobtat i simptomatologia del sistema nerviós central (SNC) en forma d'encefalopatia, meningoencefalitis o convulsions és coneguda des dels anys 50, en què es van publicar les primeres observacions clíniques sobre aquesta associació.

Recentment diversos autors han publicat noves dades sobre casos de complicacions a nivell del SNC en pacients amb exantema sobtat. S'ha suggerit que el virus envaeix el SNC, però el mecanisme patogènic pel qual podria causar meningoencefalitis o convulsions febrils simples o recurrents encara no està dilucidat. Malgrat haver-se detectat la presència de DNA viral en el líquid cèfalo-raquidi tant en pacients amb primoinfecció com en pacients amb simptomatologia neurològica, l'esmentada DNA no s'acompanya de reacció inflamato-

ria en forma d'augment de la cel·lularitat del líquid cèfalo-raquídi.

Les convulsions febrils són freqüents en el curs d'un exantema sobtat o en pacients amb quadres febrils per VHH-6, però la seva incidència exacta és difícil d'estimar. En un estudi recent es va demostrar que un 30% de les convulsions febrils en criatures menors de 2 anys ateses en un servei d'urgències eren per VHH-6. Les dades disponibles actualment suggereixen que el VHH-6 pot envair el SNC durant la fase de virèmia de la primoinfecció, i donar lloc o no a simptomatologia neurològica, per romandre a continuació en fase latent i, en cas de reactivació, per febre o una altra causa, donar lloc a convulsions febrils. Aquesta hipòtesi, que resulta extremadament interessant, encara és lluny d'estar àmpliament demostrada.

Existeixen altres entitats per a les quals s'han descrit associacions temporals amb infecció o reactivació del VHH-6 que no necessàriament pressuposen cap paper etiopatogènic. Entre les entitats per a les quals s'ha descrit alguna associació d'aquest tipus hi ha: invaginació intestinal, hepatitis, otitis mitjana aguda, síndrome de fatiga crònica, malaltia de Kawasaki, i altres malalties com ara sarcoïdosi, lupus eritematos sistèmic, síndrome de Sjogren, artritis reumatoide, artritis crònica juvenil i diversos processos limfoproliferatius. Una infecció tan ubiqüa com aquesta no és estrany que es presenti en forma casual o coincident amb múltiples altres processos patològics. La llum sobre el veritable paper del VHH-6 en totes aquestes circumstàncies només la poden proporcionar estudis específics cas-control i estudis epidemiològics de molta grandària.

VHH-6 i immunosupressió

El VHH-6 pot reactivar-se en situacions d'immunosupressió (trasplantació renal i de medul·la òssia) i en malalts amb SIDA. La reactivació no s'associa a manifestacions clíniques conegudes ni està implicada en els casos de rebuig del trasplantament.

VHH-6 i trasplantació

Una característica comuna de tots els herpesvirus és la seva capacitat de produir una infecció latent i reactivacions intermitents. La propensió del CMV, un herpesvirus beta, a reactivar-se després d'una trasplantació va permetre intuir que el VHH-6, relacionat en la seva estructura genòmica amb el CMV, es comportaria de manera similar. Atès que la major part de la població pateix la primoinfecció en els primers anys de vida i que el virus probablement es manté de forma latent a l'organisme, cal suposar que una trasplantació amb la consegüent immunosupressió actuarà com a catalitzadora

d'aquesta reactivació. En un recent estudi de 65 pacients trasplantats renals es va detectar reactivació del VHH-6 en els primers mesos post-trasplantació en més del 50% dels pacients. No es va trobar cap associació entre la reactivació del VHH-6 i episodis de rebuig de l'òrgan trasplantat.

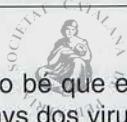
En un estudi similar fet amb pacients pediàtrics amb edats entre 1 i 16 anys sotmesos a trasplantació de medul·la òssia per diversos motius es va apreciar una reactivació del VHH-6 entre 14 i 22 dies després de la trasplantació en 12 de 25 casos.

En tots dos estudis es planteja la qüestió sobre l'origen de la soca de virus causant de la reactivació, ja que en tots els casos, tant els donants com els receptors eren VHH-6 positius. La resposta pot provenir de l'estudi d'un pacient de 2 anys d'edat afectat de leucèmia limfoblàstica aguda, del que es posseïen dos aïllaments de VHH-6 obtinguts 8 i 7 mesos abans de la trasplantació de medul·la òssia, en el qual es va poder demostrar que la soca aïllada després de la trasplantació (responsable de la reactivació) era idèntica a les dues primeres soques aïllades.

VHH-6 i SIDA

Com s'ha comentat prèviament, el primer aïllament del VHH-6 es va fer a partir de sis pacients adults amb processos limfoproliferatius, dos dels quals tenien SIDA. Aquest fet va determinar una intensa investigació per tal de determinar el paper de la infecció per VHH-6 en el desenvolupament de la SIDA. No s'ha pogut demostrar que la infecció per VHH-6 influeixi en la transició de l'estat de portador del VIH a l'estat de SIDA malaltia. Atès que la majoria d'aquests adults devien haver patit la infecció per VHH-6 en la seva infància, és probable que es pugui produir una reactivació a mesura que el seu estat immunitari es deteriори. Aquest fenomen de reactivació és similar al que es produeix amb els restants cinc herpesvirus en pacients afectats de SIDA en els quals la reactivació és causa de malaltia. L'extrapolació d'aquestes dades pressuposa que tant el VHH-6 com el VHH-7 es comporten de manera similar. Tanmateix, no hi ha evidències concloents que demostrin la patogenicitat de tots dos virus en pacients immunodeficients.

Tots dos virus VIH i VHH-6 tenen la capacitat d'infectar els mateixos tipus de limfòcits. S'ha demostrat que dins d'una mateixa cèl·lula la coinfecció per VHH-6 accelera l'expressió de l'antigen del VIH. Es desconeixen les implicacions clíniques d'aquest fenomen. La possibilitat que algun dels herpesvirus actuï com a cofactor en la patogènia del VIH és un tema sobre el qual s'està investigant activament.



Virus herpes humà tipus 7

La primoinfecció per VHH-7 es produeix en els primers anys de la vida. L'alta taxa d'aïllament del virus a la saliva suggereix que és aquesta el vehicle de transmissió. Les principals manifestacions clíniques són l'exantema sobtat o la infecció asimptomàtica.

El VHH-7 és el membre més recent de la família herpesviridae i encara es desconeixen molts aspectes de la infecció humana per aquest virus. El seu aïllament inicial va ser a partir de limfòcits d'un adult sa, i, posteriorment, d'un pacient amb síndrome de fatiga crònica.

La seqüència del DNA del VHH-6 i el VHH-7 mostra algunes similituds i hi ha una reacció antigènica entrecreuada entre ells. En alguns casos d'infecció aguda per VHH-7 en pacients que ja presentaven anticossos contra VHH-6 s'ha pogut demostrar un augment del títol d'anticossos contra VHH-6.

Els estudis seroepidemiològics realitzats indiquen que la infecció primària també es produeix en els primers anys de vida igual que en el cas del VHH-6, però a edats una mica superiors.

El VHH-7 s'aïlla sovint de la saliva, i els percentatges d'aïllament augmenten segons l'edat, i la taxa en adults és del 80% aproximadament. Aquest fet indicaria que després de la infecció precoç durant la infància es produeix una alta taxa d'eliminació del virus per la saliva.

El quadre clínic de la infecció primària per VHH-7 es desconeix, i les dades que es posseeixen corresponen a un nombre reduït de pacients. Recentment s'ha pogut aïllar el virus a partir de cèl·lules mononuclears de sang perifèrica en dos pacients amb simptomatologia típica d'exantema sobtat. En un d'ells, l'exantema corresponia a un segon episodi dos mesos després d'un episodi que cursà amb seroconversió per a VHH-6. També s'han publicat diversos casos de pacients amb un segon brot d'exantema sobtat i conversió serològica per a VHH-7.

La descripció clínica de l'exantema que presenten aquests pacients indica que és indistingible del que presenten els pacients amb infecció per VHH-6. Això permet concloure que la malaltia coneguda des de 1870 amb el nom de rosèola infantum, exantema sobtat o síndrom de malaltia probablement engloba diverses malalties similars i diferenciables únicament per subtils diferen-

cies que encara no ens resulten aparents, o bé que es tracti d'un exantema per al qual hi ha almenys dos virus coneguts actualment. En un estudi serològic de 49 sèrums aparellats (fase aguda i convalescència), corresponents tots ells a pacients amb quadre clínic d'exantema sobtat, es va calcular que el 73.5% dels casos eren deguts al VHH-6, el 10.2% al VHH-7 i el 16.3% a altres virus. Malgrat un espectacular progrés en els coneixements científics sobre les característiques patogèniques de tots dos virus, encara hi ha molts interrogants sobre el paper exacte que juguen en patologia humana i, més específicament, pediàtrica.

Bibliografia

1. Asano Y, Grose C. Human Herpesvirus Type 6 Infections. In: Glaser R and Jones JF eds Herpesvirus Infections. New York, Marcel Dekker, Inc 1994; 227-44.
2. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al. Clinical features of infants with primary human herpesvirus 6 infection (Exanthem subitum, Roseola Infantum). Pediatrics 1994; 93: 104-8.
3. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. N Engl J Med 1994; 331: 432-8.
4. Hidaka Y, Okada K, Kusuhara K, et al. Exanthem subitum and human herpesvirus 7 infection. Ped Infect Dis J 1994; 13: 1010-1.
5. Levy JA, Greenspan D, Ferro F, Lennette E: Frequent isolation of HHV-6 from saliva and high seroprevalence of the virus in the population. Lancet 1990; 335: 1047-50.
6. Oren I, Sobel JD. Human herpesvirus type 6: Review. Clinical Infectious Diseases 1992; 14: 741-6.
7. Pruksananonda P, Hall CB, Insel RA, et al. Primary human herpesvirus 6 infection in young children. N Engl J Med 1992; 326: 1445-50.
8. Tanaka K, Kondo T, Torigoe S, et al. Human herpesvirus 7: another causal agent for roseola (exanthem subitum). J Pediatr 1994; 125: 1-5.
9. Yoshikawa T, Asano Y, Kobayashi I, et al. Seroepidemiology of human herpesvirus 7 in healthy children and adults in Japan. J Med Virol 1993; 41: 319-23.