

Virus del herpes humano tipo 6 y tipo 7 en receptores de trasplantes

Natividad Benito^a, Asunción Moreno^a, Tomás Pumarola^b y M.^a Ángeles Marcos^b

^aServicio de Infecciones. ^bServicio de Microbiología. Institut Clínic d'Infeccions i Immunologia. Hospital Clínic Universitari-IDIBAPS. Barcelona. España.

En los últimos años se ha desarrollado un interés creciente en el papel de los virus del herpes humano tipos 6 (VHH-6) y 7 (VHH-7) en los receptores de trasplantes, considerados en la actualidad patógenos emergentes en este contexto. Pertenecen a la familia de los betaherpesvirus y están estrechamente relacionados con el citomegalovirus (CMV), miembro de la misma familia. Tras la primoinfección se mantienen latentes en el huésped y pueden reactivarse tras el trasplante. Se han descrito varios síndromes clínicos asociados, como fiebre, neumonitis, encefalitis, hepatitis y mielosupresión. No obstante, parece cada vez más evidente que el mayor impacto de estos virus en el trasplante se relaciona con sus efectos indirectos: asociación con la enfermedad por CMV, aumento de las infecciones oportunistas, y disfunción y rechazo del injerto. Se investigan en la actualidad su patogénesis durante el período postrasplante, los métodos diagnósticos, la eficacia de los fármacos antivirales y las estrategias de prevención y tratamiento.

Palabras clave: Betaherpesvirus. Virus del herpes humano tipo 6 (VHH-6). Virus del herpes humano tipo 7 (VHH-7). Trasplante. Trasplante de órgano sólido. Trasplante de médula ósea (trasplante de precursores hematopoyéticos, TPH).

Human herpesvirus type 6 and type 7 in transplant recipients

Recent years have witnessed a growing interest in the role of human herpesvirus (HHV) type 6 and type 7 as emerging pathogens or copathogens in transplant recipients. Both HHV-6 and HHV-7 belong to the beta-herpesvirus family and are closely related to another member of the family, cytomegalovirus. After the primary infection, these viruses remain latent in the human host and can reactivate after transplantation. Various clinical processes such as fever, rash, pneumonitis, encephalitis, hepatitis, and myelosuppression have been described in association with

herpesvirus. Moreover, a growing body of evidence suggests that the major impact of HHV-6 and HHV-7 reactivation in transplantation is related to indirect effects, such as their association with cytomegalovirus disease, increased opportunistic infections, and graft dysfunction and rejection. The pathogenesis of HHV-6 and HHV-7 during the post-transplantation period, the methods used for their diagnosis, and the evaluation of antiviral drugs and strategies for their prevention and treatment are now the subject of extensive research.

Key words: Beta-herpesviruses. Human herpesvirus-6 (HHV-6). Human herpesvirus-7 (HHV-7). Transplantation. Solid organ transplantation. Bone marrow transplantation. Hematopoietic stem cell transplantation.

Introducción

Las infecciones postrasplante siguen siendo una causa importante de morbimortalidad. El citomegalovirus (CMV) constituye una de las causas bien conocidas de infección en el período postrasplante. El papel de los otros dos betaherpesvirus, el virus del herpes humano tipo 6 (VHH-6) y 7 (VHH-7) en los receptores de trasplantes sigue siendo poco conocido. Los dos virus causan infecciones frecuentes en la infancia y más del 90% de los adultos son seropositivos a cada uno de ellos. De forma similar al CMV, establecen una situación de latencia tras la infección primaria y pueden reactivarse en pacientes inmunodeprimidos como los receptores de trasplantes. La reactivación de estos virus en el período postrasplante se ha relacionado con manifestaciones clínicas como fiebre, exantema, hepatitis, mielosupresión, neumonitis y encefalitis. Más importantes, sin embargo, parecen ser sus efectos indirectos mediados por su potencial inmunosupresor, su interacción con otros virus, como el CMV, y su efecto sobre la funcionalidad y el rechazo del injerto. Determinar el papel exacto que tiene cada uno de estos virus en el período postrasplante es difícil, debido a la limitada comprensión de su patogenia, la falta de pruebas diagnósticas estandarizadas y el incompleto conocimiento de su sensibilidad *in vivo* a los fármacos antivirales.

Características de los virus¹⁻⁴

El VHH-6 se aisló por primera vez en 1986 a partir de linfocitos procedentes de 6 pacientes con enfermedades linfoproliferativas, dos de ellos con infección por el VIH¹.

Correspondencia: Dra. N. de Benito.
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Institut Clínic d'Infeccions i Immunologia.
Hospital Clínic Universitari-IDIBAPS.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: nbenito@clinic.ub.es

El VHH-7 fue identificado en 1990 en linfocitos T CD4 de un adulto sano⁵.

Ambos virus pertenecen al género *Roseolovirus*. Junto con el género *Cytomegalovirus*, se incluyen en la subfamilia *Betaherpesviridae*, dentro de la familia *Herpesviridae*. El VHH-6 y el VHH-7 están estrechamente relacionados, compartiendo una gran homología y similitud genómica, y también próximamente relacionados con el CMV³. Actualmente están disponibles las secuencias genómicas de ambos⁶⁻⁸.

Los virus VHH-6 y VHH-7, como los restantes virus herpes, contienen una doble cadena de ADN con una nucleocápside icosaédrica rodeada por una envoltura rica en lípidos y glucoproteínas. El virión del VHH-6 mide 160-200 nm y su genoma tiene aproximadamente 161-167 pares de kilobases. El genoma del VHH-7 es más corto, con 145 pares de kilobases, pero con una configuración similar.

El VHH-6 se denominó inicialmente "virus linfotropo de las células B humanas (HBLV)" porque se pensaba que tenía un tropismo especial por los linfocitos B¹. Posteriormente se ha considerado un virus linfotropo de las células T, ya que la principal célula diana es el linfocito T CD4+ maduro, aunque en realidad infecta un amplio espectro de células como linfocitos B, células *natural killer* (NK), monocitos-macrófagos, células dendríticas, megacariocitos, astrocitos, células de la neuroglia, fibroblastos y células epiteliales. El CD46 constituye un componente esencial del receptor de membrana del VHH-6, presente en la superficie de todas las células nucleadas, lo que es consistente con el amplio tropismo celular del virus^{2,9}. Se sabe mucho menos sobre el tropismo celular del VHH-7, que parece estar restringido fundamentalmente a los linfocitos T CD4+. Este virus utiliza el CD4 como receptor celular para infectar las células T¹⁰.

Se conocen dos variantes del VHH-6, A y B, con una gran homología genética, que oscila entre el 95-99% en los genes más conservados, localizados en el centro del genoma, y el 75% en las zonas más divergentes. Sin embargo, las dos variantes difieren en su tropismo celular *in vitro*, su reactividad con anticuerpos monoclonales, y la longitud de los fragmentos de restricción en el estudio de polimorfismos. Además presentan diferencias *in vivo* en cuanto a su correlación con determinados cuadros clínicos y su frecuencia de aislamiento en distintos tejidos (tabla 1)³. La consideración de estos dos grupos como variantes es de hecho controvertida, ya que algunos autores piensan que podría tratarse de diferentes especies^{3,5}.

Inmunología

La infección primaria en los niños induce el desarrollo de anticuerpos neutralizantes frente al VHH-6 en los 3-7 días del comienzo de la fiebre. El pico de IgM se produce en la segunda semana tras la infección y persisten positivas durante 2 meses; el pico de anticuerpos IgG se produce en las primeras 2 semanas y persisten positivas de por vida en el 95% de los adultos que están infectados^{11,23}. Los anticuerpos neutralizantes se dirigen frente a una variedad de epítomos que se encuentran en la

TABLA 1. Distribución de las variantes del virus del herpes humano tipo 6 en distintas patologías y tejidos*

	Variante A	Variante B
Asociación con patología		
Exantema súbito, síndromes febriles	-	+++
Esclerosis múltiple	++	++
Linfomas y neoplasias	++	++
Reactivación en trasplantes	++	++
Reactivación en SIDA	++	++
Distribución tisular		
Células mononucleares en sangre periférica	+	+++
Glándulas salivales, saliva	-	++
Ganglios linfáticos	-	+++
Piel	++	++
Cerebro	++	++
Líquido cefalorraquídeo	+++	+
Suero de personas sanas	-	-
Suero de pacientes con exantema súbito	-	+++
Suero de otros pacientes: SIDA, linfomas, síndrome de fatiga crónica	+++	+

*Adaptada de Campadelli-Fiume G, et al. Human herpesvirus 6: an emerging pathogen. *Emerg Infect Dis* 1999;5:353-66.

envoltura glucoproteica. La reactivación de la infección se asocia con un incremento en la concentración de anticuerpos específicos. Las respuestas de los linfocitos T también parecen ser importantes en la defensa del huésped frente a los betaherpesvirus. Así, el análisis de las respuestas proliferativas y de interferón gamma (IFN- γ) de los clones de linfocitos T CD4 dirigidos frente a antígenos de los betaherpesvirus han mostrado que la mayoría de las respuestas se producen frente a antígenos específicos de estos virus¹².

El potencial inmunosupresor del VHH-6 y el VHH-7 tiene un interés considerable en la comprensión del papel que desempeñan en las infecciones postrasplante. La infección de las células mononucleares de la sangre periférica por el VHH-6 provoca alteraciones en las funciones de los linfocitos T, como se evidencia por una reducción de la síntesis de interleucina 2 (IL-2) y de la proliferación celular¹³. El VHH-6 y el VHH-7 inducen además apoptosis de los linfocitos T, mayoritariamente de células no infectadas¹⁴⁻¹⁶. En el caso del VHH-7 se ha observado una correlación entre su carga viral y la apoptosis inducida, aunque este virus sería menos activo que el VHH-6 en la producción de este efecto. Asimismo, se ha demostrado que producen la muerte celular por necrosis de los linfocitos T infectados¹⁶. Otro de sus efectos es la infección directa de células NK, así como un incremento de la citotoxicidad de estas células mediada por la inducción de IL-15¹⁷⁻¹⁹. El VHH-6 también parece interferir con la activación normal de los monocitos, produciendo una disminución de la misma²⁰. En resumen, las infecciones por estos virus dan lugar a una disregulación de los linfocitos T y NK, y de las defensas del huésped mediadas por monocitos, a través tanto de la inducción de muerte celular, como de la interferencia con los mecanismos de activación normal y la producción de citocinas. El VHH-6 se comporta como un importante

inductor de citocinas como la IL-1 y el factor de necrosis tumoral (TNF)²¹.

Historia natural de la infección

Se pueden considerar tres etapas en la historia natural de la infección por VHH-6³. La primera está representada por la infección primaria, generalmente en los primeros años de vida. La segunda etapa –de persistencia– se produce en niños y adultos sanos. La tercera tiene lugar característicamente en personas inmunodeprimidas, cuando el virus se reactiva o se produce una reinfección. Esta última etapa se produce de forma infrecuente. Otras enfermedades que se han relacionado al VHH-6 incluyen la esclerosis múltiple, el síndrome de fatiga crónica y algunos tumores, aunque la verdadera asociación con estas enfermedades está por dilucidar. Menos conocida es la historia natural de la infección por el VHH-7, aunque en muchos aspectos es superponible a la del VHH-6.

Infección primaria

La infección primaria por el VHH-6 se produce generalmente en los primeros 2 años de vida, con el pico de adquisición a los 6-9 meses²². En 1988, se demostró que la infección primaria por el VHH-6 causa el exantema súbito, también llamado *roseola infantum* o sexta enfermedad²³. Es una enfermedad leve, generalmente autolimitada, que cursa con fiebre durante unos días y la aparición simultánea o posterior de un exantema maculopapuloso que se resuelve de manera espontánea. Sin embargo, en la mayoría de los casos la primoinfección se asocia con un cuadro febril inespecífico. El exantema característico de la *roseola infantum* sólo se observa en el 20% de los niños con infección primaria por el VHH-6²⁴. La duración media de la enfermedad son 6 días²⁴. Otros síntomas asociados son: otitis, irritabilidad, síntomas respiratorios y gastrointestinales^{22,24,25}. Las complicaciones de la infección primaria son infrecuentes e incluyen: invasión del sistema nervioso central (SNC) con convulsiones, síndrome hemofagocítico y hepatitis fulminante. La infección primaria por el VHH-6 es responsable del 10-20% de los cuadros febriles en niños pequeños que dan lugar a consulta en los servicios de urgencias^{22,24,25}. El mecanismo de transmisión parece ser fundamentalmente a través de la saliva. En los adultos puede producirse una primoinfección tardía que cursa con una leve enfermedad febril, pero en ocasiones es responsable de cuadros clásicos de mononucleosis infecciosa que pueden llegar a ser graves, con lesiones cutáneas diferentes de las del exantema súbito²⁶. La infección primaria también puede cursar de forma asintomática. En la mayoría de los casos de primoinfección se ha identificado la variante B del VHH-6. De forma similar, la infección primaria por el HHV-7 también se produce en los primeros años de vida, probablemente transmitida a través de la saliva, y se asocia a exantema súbito o enfermedad febril inespecífica en la infancia^{27,28}. Asimismo, durante la infección primaria se han descrito complicaciones neurológicas²⁹.

Etapas de persistencia

Esta etapa se produce en niños y adultos sanos tras la primoinfección. En nuestro país apenas hay estudios de

seroprevalencia³⁰, pero, de acuerdo con los estudios realizados en otras áreas del mundo, parece que más del 90% de los adultos tienen evidencia serológica de infección por el VHH-6 y el VHH-7^{11,31}. En esta etapa, el VHH-6 establece una infección latente en los linfocitos, y probablemente en los monocitos, fácilmente detectable mediante amplificación del ADN viral en células mononucleares de sangre periférica; de esta forma se demuestran secuencias del VHH-6 hasta en el 90% de la población^{3,32}. Además, se producen períodos prolongados de replicación activa en las células epiteliales de las glándulas salivales y se secretan en la saliva, lo que está implicado en el mecanismo de transmisión³³⁻³⁵. Consecuentemente, en la población general se puede identificar y cultivar el virus con elevada frecuencia en la saliva (esto se ha observado en el caso de la variante B, pero no en la A del VHH-6)³. Además, persiste en varios tejidos, puesto que se identifica el virus, o secuencias del mismo, en numerosos órganos y tejidos (cerebro, piel, bazo, pulmón, corazón, riñón, glándulas suprarrenales, esófago, duodeno, colon, hígado y células progenitoras de médula ósea)^{3,32}. En el tejido cerebral normal puede demostrarse mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) la presencia de VHH-6 en aproximadamente el 30-40% de las muestras^{36,37}. EL VHH-6 parece tener un elevado neurotropismo, como se ha demostrado por su identificación en el líquido cefalorraquídeo (LCR) durante y después de la primoinfección (variante B), así como su implicación como causa de encefalitis, tanto en receptores de trasplantes como en personas inmunocompetentes³⁸⁻⁴⁰. Estos hallazgos sugieren que el HHV-6 puede residir en el cerebro humano sin producir patología, pero con un potencial de neurovirulencia². En este contexto, en los últimos años se ha estudiado una posible relación entre infección activa por el VHH-6 y esclerosis múltiple, aunque esta hipótesis sigue siendo controvertida. Los linfocitos y las células epiteliales de las glándulas salivales constituyen los principales lugares de latencia de la infección por el VHH-7. Sin embargo, también se han identificado antígenos del virus en otras células y tejidos (pulmón, piel, glándulas mamarias, hígado, riñón, amígdalas y apéndice)⁴¹.

Reactivación/reinfección en pacientes inmunodeprimidos

Esta etapa es responsable de las manifestaciones clínicas más importantes asociadas con la infección o reactivación del VHH-6 y el VHH-7. Los receptores de trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) y órganos sólidos constituyen el principal grupo de personas en riesgo. Las características de la infección en estos pacientes se comentan más adelante. Otro grupo de pacientes en riesgo son aquellos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1). Estos pacientes presentan con frecuencia reactivación del VHH-6, sobre todo la variante A². Se han descrito casos de enfermedad asociada al VHH-6 en este grupo, incluyendo neumonitis y encefalitis⁴²⁻⁴⁴. Aunque se ha investigado la posibilidad de que el VHH-6 actúe como cofactor en la progresión de la infección por el VIH-1, no hay en la actualidad resultados concluyentes en este sentido.

VHH-6 y VHH-7 en trasplante

Epidemiología

La incidencia acumulada de infección por VHH-6 postrasplante oscila entre el 28 y el 75% (mediana, 48%) en trasplantes de médula ósea y entre 23 y 66% (mediana, 32%) en trasplantes de órgano sólido. La amplia variabilidad de la incidencia publicada depende, al menos en parte, de las características de la población estudiada, los distintos regímenes inmunosupresores empleados, los métodos utilizados para diagnosticar la infección (p. ej., PCR, cultivo viral, serología) y el período o intensidad de seguimiento. Sólo uno de los estudios longitudinales, en un grupo de trasplantados cardíacos, no mostró evidencia significativa de infección por VHH-6 en el período postrasplante⁴⁵. Para la infección por VHH-7 la incidencia oscila entre 53-57% en trasplantados de médula ósea y 0-46% en trasplantados renales¹¹. El establecimiento de definiciones estándar de infección por VHH-6 y VHH-7, enfermedad, síndrome viral y síndrome específico de órgano, como se ha recomendado previamente para el CMV, podría clarificar la interpretación de estudios en el futuro.

Las infecciones por VHH-6 ocurren típicamente de forma precoz, dentro de las primeras 4 semanas postrasplante, antes que la infección por CMV. En un estudio, en pacientes con PCR positiva para CMV, VHH-6 y VHH-7, la mediana de tiempo hasta la primera muestra positiva fue de 20 días para el VHH-6, 26 días para el VHH-7 y 36 días para el CMV⁴⁶. Dado el elevado nivel de seropositividad pretrasplante, la mayoría de las infecciones por VHH-6 y VHH-7 parecen producirse por reactivación. Sin embargo, se han descrito casos de infección primaria en receptores seronegativos a partir de donantes seropositivos. También pueden producirse superinfecciones debidas a la cepa del donante en receptores seropositivos, como ocurre con el CMV. La mayoría de los casos de infección por VHH-6 postrasplante en las que se ha realizado la tipificación, se deben a la variante B. La epidemiología del VHH-7 postrasplante es menos conocida.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la infección por VHH-6 postrasplante pueden dividirse en “directas” e “indirectas”. Las primeras incluirían fiebre, exantema cutáneo, neumonía intersticial, hepatitis, encefalitis y citopenias por supresión medular^{47,48}. La mayoría de estas asociaciones se han comunicado en forma de casos aislados y series cortas. Sin embargo, probablemente la mayoría de las infecciones cursa de forma asintomática. Quizá, más importante que las posibles manifestaciones clínicas “directas” de estos virus sean sus “efectos indirectos”. Éstos pueden resultar de la activación de fenómenos inmunológicos o transactivación de otros herpesvirus como CMV, e incluirían fundamentalmente una mayor frecuencia de enfermedad por CMV o manifestaciones más graves de ésta y una asociación con rechazo o disfunción del injerto (tabla 2)^{49,50}.

Efectos clínicos directos

La mayor parte de los estudios se han realizado con VHH-6, por lo que la mayoría de los síndromes que se

TABLA 2. Síndromes clínicos que se han asociado con infección por VHH-6 y VHH-7 en receptores de trasplante

Mecanismos directos	Síndrome clínico
Efectos directos	Fiebre Exantema cutáneo Mielosupresión Hepatitis Encefalitis Neumonitis Síndrome viral (síndrome CMV)
Efectos indirectos	Síndrome CMV y enfermedad invasiva por CMV Interacciones y coinfecciones con otros virus Aumento de infecciones oportunistas (p. ej., infecciones fúngicas invasivas) Disfunción del injerto Rechazo celular agudo

VHH: virus del herpes humano; CMV: citomegalovirus.

discuten aquí se han asociado con este virus y con menos frecuencia con VHH-7.

Fiebre, exantema y “síndrome por β -herpesvirus”. El VHH-6 puede causar un síndrome febril inespecífico. En una revisión reciente de infecciones en una cohorte de receptores de trasplante hepático, el VHH-6 fue la causa más frecuente de infección de etiología viral⁵¹. La fiebre asociada con VHH-6 ha sido a menudo descrita como muy elevada (> 41 °C). En la mayoría de los casos el síndrome febril se ha asociado con citopenias, fundamentalmente leucopenia. También se ha asociado con exantema. La aparición de exantema se ha descrito de forma significativa en receptores de TPH durante el primer mes postrasplante (59% en pacientes con viremia por VHH-6 frente a 20% en receptores sin viremia)⁵². En un estudio prospectivo reciente de 200 receptores de trasplante hepático, en los 2 pacientes que tuvieron enfermedad clínica directamente atribuible a infección por el VHH-6 (1%), en ausencia de otros patógenos como CMV, ésta se manifestó con fiebre, leucopenia y trombopenia⁵³. En algunos casos, esta enfermedad febril ha sido erróneamente diagnosticada como síndrome por CMV. En una evaluación de 21 episodios diagnosticados clínicamente como enfermedad por CMV, las muestras clínicas mostraron VHH-6 y/o VHH-7, con negatividad de CMV⁵⁴. Así, se ha propuesto que el término “síndrome de betaherpesvirus” sería más apropiado cuando se está investigando la etiología de estos síndromes⁵⁵.

Hepatitis. La hepatitis por VHH-6 se ha comunicado con más frecuencia en los receptores de trasplante hepático. En un estudio de 139 trasplantados hepáticos en el que se diagnosticó la infección por VHH-6 mediante serología y antigenemia, se demostró la presencia de antígenos específicos de VHH-6 en las biopsias hepáticas de 19 pacientes (14%), asociada con disfunción del injerto (manifestada por elevación de las transaminasas, sobre todo la alaninaminotransferasa, fosfatasa alcalina, gammaglutamiltransferasa y bilirrubina) y un infiltrado linfocitario ligero-moderado en la histopatología^{56,57}. Los antígenos positivos se localizaron en las células mononucleares de los espacios porta. Un tercio de los casos con infección aislada por VHH-6 se siguió de rechazo crónico del injerto hepático⁵⁶. También se han descrito

casos de hepatitis en receptores de TPH y de trasplantes renales⁵⁸. Así mismo se ha sugerido una posible asociación del VHH-7 con hepatitis⁴⁶.

Citopenias por mielosupresión. Se han comunicado con más frecuencia en receptores de TPH. Así, se ha observado una asociación significativa entre mielosupresión idiopática en receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y viremia por VHH-6 (4 de 6 [67%] en pacientes con viremia frente a 1 de 10 [10%] en pacientes sin viremia)⁵⁹. En este estudio se cultivó el virus en la médula ósea de los 4 pacientes con viremia y mielosupresión idiopática. *In vitro*, la infección de la médula ósea por el VHH-6 se ha seguido de supresión de la diferenciación de los progenitores hematopoyéticos de la médula ósea⁶⁰. Se ha sugerido que la infección por la variante A del VHH-6 podría dar lugar a una supresión medular más grave⁶¹⁻⁶³. Los efectos supresores de la médula ósea también se han descrito en receptores de trasplantes de órgano sólido, tanto hepáticos como renales⁶³⁻⁶⁵. La serie blanca ha sido la más frecuentemente afectada, seguida por las plaquetas y la serie roja, aunque con frecuencia se afectan varias líneas celulares simultáneamente^{65,66}.

Neumonitis. Los primeros casos de neumonitis intersticial por VHH-6 se describieron en receptores de TPH^{67,68}. Casi el 70% de los casos en una serie se produjeron por coinfecciones por las variantes A y B del VHH-6⁶⁹. También se han comunicado casos en trasplantados hepáticos⁶⁵.

Encefalitis. Es una complicación relacionada con la propensión del VHH-6 a producir neuroinvasión. La mayoría de los casos se han comunicado en receptores de TPH^{70,71,58}. También se han descrito casos en trasplantados hepáticos y renales^{62,72,73}. Los síntomas y signos clínicos más frecuentes incluyen: alteración del nivel de conciencia, oscilando desde la confusión al coma, convulsiones, cefalea y fiebre⁷⁰. El análisis del LCR revela pleocitosis de predominio linfocitario –aunque el aumento de la celularidad puede faltar–, elevación de las proteínas y evidencia de ADN del VHH-6. La resonancia magnética (RM) ha mostrado en ocasiones lesiones simétricas de la sustancia blanca que no captan contraste, pero en otros casos no ha demostrado alteraciones, o bien otros patrones. La tomografía computarizada (TC) es normal en la mayoría de los casos⁷⁰. También se han comunicado casos de encefalitis que se han relacionado con el VHH-7⁷⁴.

Efectos clínicos indirectos

Aunque la mayoría de los síndromes clínicos relacionados con la infección por VHH-6 y 7 durante el período postrasplante se basan en casos aislados o pequeñas series, hay estudios prospectivos observacionales con mayor número de casos que sugieren que el mayor impacto de la reactivación de estos virus se relaciona con sus efectos indirectos (tabla 2). Estos efectos indirectos están, al menos en parte, influidos por las propiedades inmunomoduladoras de estos virus que se han comentado anteriormente de forma breve. Sin embargo, no es fácil desentrañar cuál es el papel inmunomodulador que desempeñan estos virus, dado el contexto de la inmunosupresión asociada a los fármacos empleados en el período postrasplante. Se ha sugerido que el grado de inmunosupresión farmacológica que podría

conducir a la reactivación viral se vería incrementado por las propiedades inmunomoduladoras de los virus reactivados (CMV, VHH-6 y VHH-7).

Interacciones y coinfecciones con otros herpesvirus

Varias investigaciones en receptores de trasplantes hepáticos han observado que la infección por el VHH-6 (y el grado de replicación de este virus) se asocia con una mayor incidencia de enfermedad por CMV y, en algunos casos, con una enfermedad por CMV más grave^{53,75-78}. Una observación semejante se ha evidenciado con el VHH-7 en algunos de estos estudios⁷⁷. Un estudio reciente ha puesto también de manifiesto la elevada frecuencia de infecciones concurrentes por los tres betaherpesvirus en trasplantados hepáticos, demostradas mediante antigenemia⁷⁹. Esto apoyaría la existencia de interacciones entre ellos, y la posibilidad de que los síntomas clínicos clásicamente asociados con la infección por CMV lo estén también con el VHH-6 y/o el VHH-7^{77,79}. De forma similar, en los receptores de trasplantes renales y de TPH se ha descrito que la coinfección de CMV con VHH-6 o VHH-7 incrementa el riesgo de síndrome o enfermedad por CMV^{74,80-85}. No obstante, no se conocen bien los mecanismos de interacción entre estos virus.

También se ha evidenciado la reactivación *in vitro* del virus de Epstein-Barr (VEB) en líneas celulares linfoides humanas infectadas por VHH-6⁸⁶.

Interacciones y coinfecciones con otros virus

La infección por VHH-6 podría predisponer al huésped a coinfecciones o superinfecciones por otros virus⁸⁷. Así, se han descrito coinfecciones por el virus respiratorio sincitial, adenovirus y CMV, en pacientes con neumonitis por VHH-6³⁹.

En un estudio reciente de pacientes que recibieron un trasplante hepático por cirrosis debida al virus de la hepatitis C (VHC), se observó –en los casos con recurrencia de la infección por VHC– una relación entre viremia por VHH-6 y mayor fibrosis⁸⁸. No obstante, la verdadera importancia de estas asociaciones permanece por definir.

Rechazo y disfunción del injerto

Investigaciones recientes han implicado la infección por VHH-6 en el rechazo agudo del injerto en el trasplante hepático. Así, en un estudio, la infección por VHH-6 (y su carga viral plasmática) fue el único factor independientemente asociado con el rechazo agudo del injerto (demostrado mediante biopsia) que se produjo después del primer mes del trasplante⁵³. Una asociación similar entre infección por VHH-6 (y CMV, aunque no VHH-7) y rechazo del injerto hepático se ha demostrado en otro trabajo⁴⁶. Por otra parte, otros estudios han mostrado una relación directa entre infección por VHH-6 y disfunción del injerto hepático (no mediada por rechazo)^{57,89}. También se ha sugerido que la infección por VHH-7 podría originar una disfunción del injerto o hepatitis⁵⁷.

En el contexto del trasplante renal se ha comunicado una asociación entre infección por VHH-7 y un mayor número de episodios de rechazo⁸³. No queda clara una asociación similar con el VHH-6, como algunos estudios previos habían sugerido.

TABLA 3. Pruebas diagnósticas de los virus del herpes humano tipo 6 (HHV-6) y 7 (HHV-7)*

Prueba diagnóstica	Método
Cultivo	Cultivo estándar Prueba de <i>shell-vial</i>
Serología	Prueba de inmunofluorescencia indirecta Inmunofluorescencia anticomplementaria Enzimoimmunoanálisis
Inmunohistoquímica	p101 (HHV-6B) gp82 (HHV-6A)
Antigenemia	Detección de antígenos específicos de VHH-6 y VHH-7 en células mononucleares de sangre periférica
Reacción en cadena de la polimerasa	Cualitativa (linfocitos de sangre periférica) Cualitativa acelular Semicuantitativa Cuantitativa Cuantitativa en tiempo real

*Adaptada de Dockrell DH, Paya CV. Human herpesvirus 6 and -7 in transplantation. Rev Med Virol 2001;11:23-36.

Las infecciones por VHH-6 y por VHH-7 se han relacionado con fallo o retraso del implante (fundamentalmente de la serie plaquetaria) en los receptores de TPH, aunque no todos los estudios son concordantes a este respecto^{58,74,90,91}. También se han correlacionado con una mayor frecuencia de enfermedad del injerto contra el huésped, que tampoco se ha demostrado en otros trabajos^{52,90-93}.

Aumento de las infecciones oportunistas

El primer estudio en evaluar una posible asociación entre infección por VHH-6 e incremento de las infecciones oportunistas, demostró que la infección primaria por VHH-6 en trasplantados hepáticos era un predictor independiente de infección fúngica⁹⁴. Otro estudio realizado en trasplantados hepáticos confirmaba que la infección por VHH-6 se asociaba de forma independiente con el desarrollo de infecciones fúngicas invasivas⁹⁵. El trabajo más reciente que ha abordado esta posible relación encontró que la infección por VHH-6, y su carga viral, eran factores de riesgo significativos para el desarrollo de infecciones oportunistas (además de la enfermedad por CMV), que incluyeron enfermedad linfoproliferativa por el VEB, herpes-zoster multimetamérico o diseminado, infección neumocócica invasiva y micobacteriosis, en receptores de trasplantes hepáticos⁵³.

Diagnóstico

Se comentan brevemente las características de las técnicas diagnósticas disponibles en la actualidad (tabla 3):

Aislamiento en cultivo celular

El VHH-6 y VHH-7 pueden ser aislados a partir de muestras clínicas mediante cocultivo de los linfocitos de sangre periférica del paciente con linfocitos de sangre de cordón umbilical activados con fitohemaglutinina y trata-

dos con IL-2. La presencia de los virus se demuestra por sus efectos citopáticos y se confirma por tinción con anticuerpos monoclonales específicos. La técnica, no obstante, es laboriosa y requiere entre 5-21 días (mediana de 11 días)⁴⁷. El tiempo de diagnóstico puede ser acortado empleando una modificación de la técnica de *shell vial* en fibroblastos humanos utilizada para cultivar CMV^{47,65}.

Serología

En la mayoría de los casos se emplean técnicas de inmunofluorescencia indirecta (IFI). También se ha utilizado una prueba de enzimoimmunoanálisis (EIA)⁹⁶. En los receptores de trasplante permite la detección de infección latente o seroprevalencia pretrasplante y, por tanto, de riesgo de reactivación postrasplante, o bien, de forma más infrecuente (dada la elevada seroprevalencia en la población general), el diagnóstico de la primoinfección. Un incremento de 4 veces de los anticuerpos IgG medidos por IFI o un aumento de 1,6 veces de los anticuerpos medidos por EIA indican infección reciente. Así, la seroconversión de los títulos de IgG permite el diagnóstico retrospectivo de reactivación de la infección y se ha utilizado como criterio diagnóstico en algunos estudios retrospectivos^{57,94}. Sin embargo, la distinción entre infección primaria y reactivación en estas circunstancias puede ser difícil si no se tienen datos previos al trasplante, teniendo en cuenta, además, que el significado clínico de la detección de IgM en adultos es menos claro, puesto que pueden producirse IgM tanto en infecciones primarias como en reactivaciones⁹⁷. No es una técnica adecuada para un diagnóstico precoz de infección activa en el período postrasplante.

Inmunohistoquímica. Las muestras de biopsias deberían ser analizadas para evidenciar VHH-6 mediante la demostración de sus efectos citopatológicos y mediante *inmunohistoquímica* usando anticuerpos monoclonales específicos frente a las proteínas estructurales p101 de la variante B y gp82 de la variante A, que detectan "células productivamente infectadas" por VHH-6⁴⁷.

Antigenemia. Detección de antigenemia de los virus VHH-6 y VHH-7. Se ha descrito recientemente por un grupo de investigadores, mediante la tinción con inmunoperoxidasa y anticuerpos monoclonales frente a antígenos virales específicos en células mononucleares de sangre periférica^{78,89}.

Técnicas de detección de ADN mediante PCR. Son las pruebas más sensibles para la detección de los virus VHH-6 y VHH-7 en el período postrasplante. Entre sus ventajas se encuentra la rapidez del diagnóstico, el empleo de muestras no invasivas, su elevada sensibilidad y la capacidad de determinar con certeza el momento de comienzo de la infección si se analizan muestras seriadas postrasplante. Sin embargo, puesto que las infecciones latentes por estos virus son ubicuas, la técnica debe permitir distinguir entre infección latente y activa. Así, mientras la detección de ADN viral mediante *PCR* en plasma es un marcador de infección activa, su detección en células sanguíneas o tejidos tiene un valor limitado en el diagnóstico de infección activa⁹⁸. No obstante, puesto que las células mononucleares de sangre periférica infectadas de forma latente contienen menos de 10 genomas de VHH-6/10⁶ células, el rango de detección puede ser incrementado sobre este nivel para detectar sólo infección

nes activas^{11,47}. La actual disponibilidad de técnicas de PCR cuantitativa y en tiempo real podrá permitir correlacionar las cargas virales de VHH-6 y VHH-7 con las manifestaciones clínicas y la respuesta clínica^{55,99,100}. También se dispone en la actualidad de una PCR múltiple para detectar VHH-6, VHH-7 y CMV simultáneamente en las muestras diagnósticas, que puede representar un método útil para seguir a los pacientes de forma seriada tras el trasplante^{101,102}.

Tratamiento

El VHH-6 es inhibido *in vitro* por ganciclovir, foscarnet y cidofovir, con niveles farmacológicos fácilmente alcanzables en plasma, aunque apenas hay datos sobre su eficacia *in vivo*. El aciclovir tiene poca eficacia frente a VHH-6 *in vitro* aunque dosis altas pueden tener alguna actividad¹⁰³. La sensibilidad del VHH-7 a los antivirales es menos conocida. El ganciclovir es menos activo frente al VHH-7 que frente al VHH-6 o el CMV, pero puede ser activo *in vivo*. El cidofovir también presenta actividad frente al VHH-7¹⁰⁴.

En la actualidad no hay criterios para recomendar la instauración de tratamiento antiviral en función de la positividad de la PCR de VHH-6 o VHH-7 en sangre, sin otras evidencias clinicopatológicas de enfermedad asociada. Se han recomendado los siguientes criterios para iniciar tratamiento de la infección por VHH-6 en receptores de trasplante⁴⁷:

1. Demostración de infección activa mediante una prueba positiva de entre las siguientes:

- Aislamiento del virus en sangre, fluidos o tejidos (o muestra positiva mediante la técnica de *shell vial*).
- PCR positiva para VHH-6 en muestras acelulares como LCR, lavado broncoalveolar, plasma de médula ósea, o suero.
- O bien tinción inmunohistoquímica positiva de una muestra tisular obtenida por biopsia o preparación citológica, usando anticuerpos monoclonales reactivos frente a proteínas virales estructurales indicativas de infección productiva (como p101 o gp82).

2. Y la presencia de alguna de las manifestaciones clínicas asociadas al VHH-6 como mielosupresión, encefalitis o neumonitis.

No obstante, son necesarios más trabajos para determinar el tratamiento óptimo y la duración del mismo.

Bibliografía

- Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, Josephs SF, Sturzenegger S, Kaplan M, et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986;234:596-601.
- Caserta MT, Mock DJ, Dewhurst S. Human herpesvirus 6. *Clin Infect Dis* 2001;33:829-33.
- Campadelli-Fiume G, Mirandola P, Menotti L. Human herpesvirus 6: An emerging pathogen. *Emerg Infect Dis* 1999;5:353-66.
- Braun DK, Domínguez G, Pellet PE. Human herpesvirus 6. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:521-67.

- Frenkel N, Schirmer EC, Wyatt LS, Wyatt LS, Katsafanas G, Roffman E, et al. Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:748-52.
- Gompels UA, Nicholas J, Lawrence G, Jones M, Thomson BJ, Martin ME, et al. The DNA sequence of human herpesvirus-6: Structure, coding content, and genome evolution. *Virology* 1995;209:29-51.
- Domínguez G, Dambaugh TR, Stamey FR, Dewhurst S, Inoue N, Pellett PE, et al. Human herpesvirus 6B genome sequence: coding content and comparison with human herpesvirus 6A. *J Virol* 1999;73:8040-52.
- Nicholas J. Determination and analysis of the complete nucleotide sequence of human herpesvirus 7. *J Virol* 1996;70:5975-89.
- Santoro F, Kenny PE, Locatelli G, Malnati MS, Berger EA, Lusso P. CD46 is a cellular receptor for human herpesvirus 6. *Cell* 1999;99:817-27.
- Lusso P, Secchiero P, Crowley RW, Garzino-Demo A, Berneman ZN, Gallo RC, et al. CD4 is a critical component of the receptor for human herpesvirus 7: Interference with human immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:3872-6.
- Dockrell DH, Payá CV. Human herpesvirus-6 and -7 in transplantation. *Rev Med Virol* 2001;11:23-36.
- Yasukawa M, Yakushijin Y, Furukawa M, Fujita S. Specificity analysis of human CD4+ T-cell clones directed against human herpesvirus 6 (HHV-6), HHV-7, and human cytomegalovirus. *J Virol* 1993;67:6259-64.
- Flamand L, Gossehn J, Stefanescu I, Ablashi D, Menezes J. Immunosuppressive effect of human herpes virus 6 on T cell function: Suppression of interleukin-2 synthesis and cell proliferation. *Blood* 1995;85:1263-71.
- Flamand L, Gossehn J, Stefanescu I, Ablashi D, Menezes J. Human herpesvirus 7 induces CD4+ T-cell apoptosis by human herpesvirus 6. *J Virol* 1997;71:3751-9.
- Inoue Y, Yasukawa M, Fujita S. Induction of T-cell apoptosis by human herpesvirus 6. *J Virol* 1997;71:3751-9.
- Secchiero P, Flamand L, Gibellini D, Falcieri E, Robuffo I, Capitani S, et al. Human herpesvirus 7 induces CD4+ T-cell death by two distinct mechanisms: Necrotic lysis in productively infected cells and apoptosis in uninfected or nonproductively infected cells. *Blood* 1997;90:4502-12.
- Lusso P, Malnati MS, Garzino-Demo A, Crowley RW, Long EO, Gallo RC. Infection of natural killer cells by human herpesvirus 6. *Nature* 1993;362:458-62.
- Flamand L, Stefanescu I, Menezes J. Human herpesvirus-6 enhances natural killer cell cytotoxicity via IL-15. *J Clin Invest* 1996;97:1373-81.
- Atedzoe BN, Ahmad A, Menezes J. Enhancement of natural killer cell cytotoxicity by the human herpesvirus-7 via IL-15 induction. *J Immunol* 1997;159:4966-72.
- Burd EM, Carrigan DR. Human herpesvirus 6 (HHV-6)-associated dysfunction of blood monocytes. *Virus Res* 1993;29:79-90.
- Flamand L, Gosselin J, D'Addario M, Hiscott J, Ablashi DV, Gallo RC, et al. Human herpesvirus 6 induces interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha, but not interleukin-6, in peripheral blood mononuclear cell cultures. *J Virol* 1991;65:5105-10.
- Hall CB, Long CE, Shnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM, Costanzo MA, et al. Human herpesvirus-6 infection in children: A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med* 1994;331:432-8.
- Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, Takahashi M, Kondo T, Asano Y, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1988;1:1065-7.
- Pruksananonda P, Hall CB, Insel RA, McIntyre KM, Pellet PE, Long CE, et al. Primary human herpesvirus 6 infection in young children. *N Engl J Med* 1992;331:432-8.
- Portolani M, Cermelli C, Moroni A, Bertolani MF, Di Luca D, Cassai E, et al. Human herpesvirus-6 infections in infants admitted to hospital. *J Med Virol* 1993;39:146-51.
- Akashi K, Eizuru Y, Sumiyoshi Y, Minematsu T, Hara S, Harada M, et al. Brief report: Severe infectious mononucleosis-like syndrome and primary human herpesvirus 6 infection in an adult. *N Engl J Med* 1993;329:168-71.
- Tanaka K, Kondo T, Torigoe S, Okada S, Mukai T, Yamanishi K. Human herpesvirus 7: Another causal agent for roseola (exanthema subitum). *J Pediatr* 1994;125:1-5.
- Ueda K, Kusuvara K, Okada K, Miyazaki C, Hidaka Y, Tokugawa K, et al. Primary human herpesvirus 7 infection and exanthema subitum. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:167-8.
- Torigoe S, Koide W, Yamada M, Miyashiro E, Tanaka-Taya K, Yamanishi K. Human herpesvirus 7 infection associated with central nervous system manifestations. *J Pediatr* 1996;129:301-5.
- Civeira MP, Cuende I, Castilla A, Prieto J. Prevalencia de anticuerpos frente al virus herpes humano 6 (VHH-6 o HBLV) en la población general. *Med Clín (Barc)* 1989;92:199.

31. Okuno T, Takahashi K, Balachandra K, Shiraki K, Yamanishi K, Takahashi M, et al. Seroepidemiology of human herpesvirus 6 infection in normal children and adults. *J Clin Microbiol* 1989;27:651-3.
32. Di Luca D, Mirandola P, Ravaioli T, Bigoni B, Cassai E. Distribution of HHV-6 variants in human tissues. *Infectious agents and disease* 1996;5: 203-14.
33. Levy JA, Ferro F, Greenspan D, Lennette ET. Frequent isolation of HHV-6 from saliva and high seroprevalence of the virus in the population. *Lancet* 1990;335:1047-50.
34. Harnett GB, Farr TJ, Pietroboni GR, Bucens MR. Frequent shedding of human herpesvirus 6 in saliva. *J Med Virol* 1990;30:128-30.
35. Di Luca D, Mirandola P, Ravaioli T, Dolcetti R, Frigatti A, Bovenzi P, et al. Human herpesviruses 6 and 7 in salivary glands and shedding in saliva of healthy and human immunodeficiency virus positive individuals. *J Med Virol* 1995;45:462-8.
36. Cuomo L, Trivedi P, Cardillo MR, Gagliardi FM, Vecchione A, Caruso R, et al. Human herpesvirus 6 infection in neoplastic and normal brain tissue. *J Med Virol* 2001;63:45-51.
37. Chan PK, Ng HK, Hui M, Ip M, Cheung JL, Cheng AF. Presence of human herpesviruses 6, 7, and 8 DNA sequences in normal brain tissue. *J Med Virol* 1999;59:491-5.
38. Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, McIntyre K, Long C, Costanzo M, et al. Neuroinvasion and persistence of human herpesvirus 6 in children. *J Infect Dis* 1994;170:1586-9.
39. Singh N, Paterson DL. Encephalitis caused by human herpesvirus-6 in transplant recipients: Relevance of a novel neurotropic virus. *Transplantation* 2000;69:2474-9.
40. McCullers JA, Lakeman FD, Whitley RJ. Human herpesvirus 6 is associated with focal encephalitis. *Clin Infect Dis* 1995;21:571-6.
41. Kempf W, Volker A, Mirandola P, Menotti L, Di Luca D, Wey N, et al. Persistence of human herpesvirus 7 in normal tissues detected by expression of a structural antigen. *J Infect Dis* 1998;178:841-5.
42. Knox KK, Carrigan DR. Disseminated active HHV-6 infections in patients with AIDS. *Lancet* 1994;343:577-8.
43. Lusso P, Gallo RC. HHV-6 and CMV pneumonitis in immunocompromised patients. *Lancet* 1994;343:1647-8.
44. Clark DA, Ait Khaled M, Wheeler AC, Kidd IM, McLaughlin JE, Johnson MA, et al. Quantification of human herpesvirus 6 in immunocompetent persons and post-mortem tissues from AIDS patients by PCR. *J Gen Virol* 1996;77:2271-5.
45. Moschettini D, De Milito A, Catucci M, Marconi A, Rinina C, Bianchi-Bandinelli ML, et al. Detection of human herpesviruses 6 and 7 in heart transplant recipients by a multiplex polymerase chain reaction method. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:117-9.
46. Griffiths PD, Ait-Khaled M, Bearcroft CP, Clark DA, Quaglia A, Davies SE, et al. Human herpesviruses 6 and 7 as potential pathogens after liver transplant: prospective comparison with the effect of cytomegalovirus. *J Med Virol* 1999;59:496-501.
47. Singh N, Carrigan Donald R. Human Herpesvirus-6 in Transplantation: An emerging pathogen. *Ann Intern Med* 1996;124:1065-71.
48. Boutolleau D, Fernández C, André E, Imbert-Marcille BM, Milpied N, Agut H, et al. Human herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7: Two closely related viruses with different infection profiles in stem cell transplantation recipients. *J Infect Dis* 2003;187:179-86.
49. Griffiths PD, Clark DA, Emery VC. Betaherpesviruses in transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2001;45:29-34.
50. Ljungman P. β -herpesvirus challenges in the transplant recipient. *J Infect Dis* 2002;186(Suppl):99-109.
51. Chang FY, Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Fever in liver transplant recipients: Changing spectrum of etiologic agents. *Clin Infect Dis* 1998;26:59-65.
52. Yoshikawa T, Asano Y, Ihira M, Suzuki K, Ohashi M, Suga S, et al. Human herpesvirus 6 viremia in bone marrow transplant recipients: Clinical features and risk factors. *J Infect Dis* 2002;185:847-53.
53. Humar A, Kumar D, Caliendo AM, Moussa G, Ashi-Sulaiman A, Levy G, et al. Clinical impact of human herpesvirus 6 infection after liver transplantation. *Transplantation* 2002;73:599-604.
54. Razonable RR, Rivero A, Brown RA, Espy MJ, Wilson JA, Groettum C, et al. Human herpes virus (HHV) 6 and HHV7 cause cytomegalovirus (CMV)-negative syndromes among transplant patients (TXP) (abstract 444). *Clin Infect Dis* 2001;33:1164.
55. Razonable RR, Payá CV. The impact of human herpesvirus-6 and -7 infection on the outcome of liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:651-8.
56. Lautenschlager I, Härmä M, Höckerstedt K, Linnavuori K, Loginov R, Taskinen E. Human herpesvirus-6 infection is associated with adhesion molecule induction and lymphocyte infiltration in liver allografts. *J Hepatol* 2002;37:648-54.
57. Lautenschlager I, Höckerstedt K, Linnavuori K, Taskinen E. Human herpesvirus-6 infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis* 1998;26: 702-7.
58. Ljungman P, Wang FZ, Clark DA, Emery VC, Remberger M, Ringdén O, et al. High levels of human herpesvirus 6 DNA in peripheral blood leucocytes are correlated to platelet engraftment and disease in allogeneic stem cell transplant patients. *Br J Haematol* 2000;111:774-81.
59. Drobyski WR, Dunne WM, Burd EM, Knox KK, Ash RC, Horowitz MM, et al. Human herpesvirus-6 (HHV-6) infection in allogeneic bone marrow transplant recipients: evidence of a marrow-suppressive role for HHV-6 in vivo. *J Infect Dis* 1993;167:735-9.
60. Knox KK, Carrigan DR. *In vitro* suppression of bone marrow progenitor cell differentiation by human herpesvirus 6 infection. *J Infect Dis* 1992;165: 925-9.
61. Rosenfeld CS, Rybka WB, Weinbaum D, Carrigan DR, Knox KK, AndrewsDF, et al. Late graft failure due to dual bone marrow infection with variants A and B of human herpesvirus-6. *Exp Hematol* 1995;23:626-9.
62. Carrigan DR, Knox KK. Bone marrow suppression by human herpesvirus-6: Comparison of the A and B variant of the virus. *Blood* 1995;86:835-6.
63. Rossi C, Delforge ML, Jacobs F, Wissing M, Pradier O, Remmlink M, et al. Fatal primary infection due to human herpesvirus 6 variant A in a renal transplant recipient. *Transplantation* 2000;71:288-92.
64. Singh N, Carrigan DR, Gayowski T, Singh J, Marino IR. Variant B human herpesvirus-6 associated febrile dermatosis with thrombocytopenia and encephalopathy in a liver transplant recipient. *Transplantation* 1995;60: 1355-57.
65. Singh N, Carrigan DR, Gayowski T, Marino IR. Human herpesvirus-6 infection in liver transplant recipients: Documentation of pathogenicity. *Transplantation* 1997;64:674-8.
66. Knox KK, Carrigan DR. Chronic myelosuppression associated with persistent bone marrow infection due to human herpesvirus 6 in a bone marrow transplant recipient. *Clin Infect Dis* 1996;22:174-5.
67. Carrigan DR, Drobyski WR, Russler SK, Tapper MA, Knox KK, Ash RC. Interstitial pneumonitis associated with human herpesvirus-6 infection after marrow transplantation. *Lancet* 1991;338:147-9.
68. Coned RW, Hackman RC, Huang MW, Bowden RA, Meyers JD, Metcalf M, et al. Human herpesvirus 6 in lung tissue from patients with pneumonitis after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1993;329:156-61.
69. Cone RW, Huang ML, Hackman RC, Corey L. Coinfection with human herpesvirus 6 variants A and B in lung tissue. *J Clin Microbiol* 1996;34: 877-81.
70. Singh N, Paterson D. Encephalitis caused by human herpesvirus-6 in transplant recipients: relevance of a novel neurotropic virus. *Transplantation* 2000;69:2474-9.
71. Wang FZ, Linde A, Hagglund H, Testa M, Locasciulli A, Ljungman P. Human herpesvirus 6 DNA in cerebrospinal fluid specimens from allogeneic bone marrow transplant patients: Does it have clinical significance? *Clin Infect Dis* 1999;28:562-8.
72. Paterson DL, Singh N, Gayowski T, Carrigan DR, Marino IR. Encephalopathy associated with human herpesvirus 6 in a liver transplant recipient. *Liver Transpl Surg* 1999;5:454.
73. Singh N, Carrigan DR, Gayowski T, Singh J, Marino IR. Variant B human herpesvirus-6 associated febrile dermatosis with thrombocytopenia and encephalopathy in a liver transplant recipient. *Transplantation* 1995;60: 1355-7.
74. Chan PKS, Peiris JSM, Yuen KY, Liang RHS, Lau YL, Chen FE, et al. Human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7 infections in bone marrow transplant recipients. *J Med Virol* 1997;53:295-305.
75. Humar A, Malkan G, Moussa G, Greig P, Levy G, Mazzulli T. Human herpesvirus-6 is associated with cytomegalovirus reactivation in liver transplant recipients. *J Infect Dis* 2000;181:1450-3.
76. Desjardin J, Cho E, Supran S, Gibbons L, Werner BG, Snyderman DR. Association of human herpesvirus 6 reactivation with severe cytomegalovirus-associated disease in orthotopic liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33:1358-62.
77. Dockrell DH, Prada J, Jones MF, Patel R, Badley AD, Harmsen WS, et al. et al. Seroconversion to human herpesvirus 6 following liver transplantation is a marker of cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 1997;176:1135-40.
78. Mendez JC, Dockrell DH, Espy MJ, Smith TF, Wilson JA, Harmsen WS, et al. Human β -herpesvirus interactions in solid organ transplant recipients. *J Infect Dis* 2001;183:179-84.
79. Lautenschlager I, Lappalainen M, Kinnavuori K, Suni J, Höckerstedt K. CMV infection is usually associated with concurrent HHV-6 and HHV-7 antigenemia in liver transplant patients. *J Clin Virol* 2002;25(Suppl 2): 57-6.

80. Osman HK, Peiris JS, Taylor CE, Warwicker P, Jarret RF, Madeley CR. "Cytomegalovirus disease" in renal allograft recipients: Is human herpesvirus 7 a co-factor for disease progression? *J Med Virol* 1996;48:295-301.
81. DesJardins JA, Gibbons L, Eunhui C, Supran SE, Falagas ME, Werner BG, et al. Human herpesvirus 6 reactivation is associated with cytomegalovirus infection and syndromes in kidney transplant recipients at risk for primary cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 1998;178:1783-6.
82. Ratnamohan VM, Chapman J, Howse H, Bovington K, Robertson P, Karen B, et al. Cytomegalovirus and human herpesvirus both cause viral disease after renal transplantation. *Transplantation* 1998;66:877-82.
83. Kidd IM, Clark DA, Sabin C, Andrew D, Hassan-Walker AF, Sweny P, et al. Prospective study of human betaherpesviruses after renal transplantation: Association of human herpesvirus 7 and cytomegalovirus co-infection with cytomegalovirus disease and increased rejection. *Transplantation* 2000;69: 2400-4.
84. Tong CYW, Bakran A, Williams H, Cheung CY, Peiris JSM. Association of human herpesvirus 7 with cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 2000;70:213-6.
85. Kadakia MP, Ribka WB, Stewart JA, Kadakia MP, Rybka WB, Stewart JA, et al. Human herpesvirus-6: Infection and disease following autologous and allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87:5341-54.
86. Flamand L, Stefanescu I, Ablashi DV, Menezes J. Activation of Epstein-Barr virus replicative cycle by human herpesvirus 6. *J Virol* 1993;67: 6768-77.
87. Schonneck M, Krueger GR, Braun M, Fischer M, Koch B, Ablashi DV, et al. Human herpesvirus-6 infection may predispose cells to superinfection by other viruses. *In vivo* 1991;5:255-63.
88. Singh N, Husain S, Carrigan DR, Know KK, Weck KE, Wagener MM, et al. Impact of human herpesvirus-6 on the frequency and severity of recurrent hepatitis C virus hepatitis in liver transplant recipients. *Clin Transplant* 2002;16:92-6.
89. Lautenschlager I, Linnavuori K, Höckerstedt K. Human herpesvirus-6 antigenemia after liver transplantation. *Transplantation* 2000;69:2561-6.
90. Wang FZ, Dahl H, Linde A, Brytting M, Ehrnst A, Ljungman P. Lymphotropic herpesviruses in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1996;88:3615-20.
91. Maeda Y, Teshima T, Yamada M, Shinagawa K, Nakao S, Ohno Y, et al. Monitoring of human herpesviruses after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation and bone marrow transplantation. *Brit J Haemat* 1999;105:295-302.
92. Wilborn F, Brinkmann V, Schmidt CA, Neipel F, Gelderblom H, Siegert W. Herpesvirus type 6 in patients undergoing bone marrow transplantation: Serologic features and detection by polymerase chain reaction. *Blood* 1994;83:3052-8.
93. Appleton AL, Sviland L, Peiris JSM, Taylor CE, Wilkes J, Green MA, et al. Human herpesvirus-6 infection in marrow graft recipients: Role in pathogenesis of graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1995;16: 777-82.
94. Dockrell DH, Méndez JC, Jones M, Harmsen WS, Ilstrup DM, Smith TF, et al. Human herpesvirus-6 seronegativity before transplantation predicts the occurrence of fungal infection in liver transplant recipients. *Transplantation* 1999;67:399-403.
95. Rogers J, Rohal S, Carrigan D, Kusne S, Knox K, Gayowski T, et al. Human herpesvirus-6 in liver transplant recipients: Role in pathogenesis of fungal infections, neurologic complications, and outcome. *Transplantation* 2000; 69:2566-73.
96. Saxinger C, Polesky H, Eby N, Grufferman S, Murphy R, Tegtmeyer G, et al. Antibody reactivity with HBLV (HHV-6) in U.S. populations. *J Virol Methods* 1988;21:199-208.
97. Dockrell DH, Smith TF, Payá CV. Human herpesvirus 6. *Mayo Clin Proc* 1999;74:163-70.
98. Secchiero P, Carrigan DR, Asano Y, Benedetti L, Crowley RW, Komaroff AL, et al. Detection of human herpesvirus 6 in plasma of children with primary infection and immunosuppressed patients by polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1995;171:273-80.
99. Secchiero P, Zella D, Crowley RW, Gallo RC, Lusso P. Quantitative PCR for human herpesviruses 6 and 7. *J Clin Microbiol* 1995;33:2124-30.
100. Gautheret-Dejean A, Manichanh C, Thien-Ah-Koon F, Fillet AM, Mangeney N, Vidaud M, et al. Development of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of human herpesvirus-6 infection and application to bone marrow transplant patients. *J Virol Methods* 2002;100:27-35.
101. Kidd IM, Clark DA, Bremner JAG, Pillay D, Griffiths PA, Emery VC. A multiplex PCR assay for the simultaneous detection of human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7, with typing of HHV-6 by enzyme cleavage of PCR products. *J Virol Methods* 1998;70:29-36.
102. Emery VC. Human herpesviruses 6 and 7 in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;32:1357-60.
103. Clark DA. Human herpesvirus 6. *Rev Med Virol* 2000;10:155-73.
104. Black JB, Pellet PE. Human herpesvirus 7. *Rev Med Virol* 1999;9:245-62.