

Herpes virus humano-6: potencial neuropatogénico y asociación clínica con enfermedad neurológica

En 1986, un nuevo agente viral, aislado de seis pacientes con síndromes linfoproliferativos, fue denominado virus linfotrópico B-humano en base a la atribución de un selectivo tropismo por las células B humanas¹. Dos años más tarde, y dada la entonces demostrada susceptibilidad de otros tipos celulares a su infección, no cabía mantener ese nombre, el que fue reemplazado por el de herpesvirus humano-6 (HHV-6)². Por análisis serológico y genómico había correspondido su clasificación entre los beta-herpes, ya que compartía más homologías con citomegalovirus y HHV-7 que con los alfa-herpes (herpes simplex 1 y 2, varicela-zoster) y gama-herpes (Epstein-Barr, HHV-8). El hecho de que dos de los seis pacientes en que se había logrado el primer aislamiento fueran HIV-positivos, determinó que inicial y mayoritariamente se tendiera a pesquisarlo como posible agente patógeno o cofactor en enfermos de SIDA. Pero fue como consecuencia de haber preferido estudiar a niños inmunocompetentes, que Yamanishi et al³ pudieron comprobar que el HHV-6 era el agente etiológico del exantema súbito, una enfermedad infantil conocida de larga data. Por análisis de restricción de ADN, caracterización del tropismo in vitro y reactividad frente a anticuerpos monoclonales, en el virus se distinguen dos variantes⁴: la A, que incluye a la mayoría de los aislamientos logrados en pacientes con SIDA o con otros síndromes linfoproliferativos, y la B, a que corresponden las cepas recuperadas de casos con exantema súbito. En todo el mundo, es alta la seroprevalencia de la infección por HHV-6, no disponiéndose hasta ahora de métodos que permitan discriminar fehacientemente a cuál de los dos variantes corresponden esos anticuerpos. La mayoría de las primoinfecciones ocurren durante el primer año de vida, y hacia los tres años de edad, los anticuerpos se detectan en prácticamente el 100% de los niños, con títulos que se continúan manteniendo elevados en los adultos⁵. Probablemente adquirida a partir de virus excretado en saliva, la primoinfección cursa con replicación viral a nivel de linfocitos, macrófagos, histiocitos y células endoteliales y epiteliales, siendo el linfocito T CD4⁺ el blanco predominante en sangre.

Si bien con un virus tan ubicuo como el HHV-6 se hace difícil establecer una relación causal con otra manifestación patológica aparte del exantema súbito, en estos últimos años el interés se ha centrado en la eventual repercusión neurológica de la infección. A ese respecto, es excelente la concisa pero fundamentada revisión del tema llevada a cabo por Kimberlin y Whitley⁶. Según ellos comentan, fue mucho antes de establecida la etiología viral que en el exantema súbito se habían reconocido síntomas y signos neurológicos tales como hipertensión de fontanela, irritabilidad, convulsiones febriles, meningoencefalitis y encefalopatía residual. Posteriormente, y en forma concomitante a esas manifestaciones neurológicas, se aislaba virus de células mononucleares de sangre periférica, se demostraba conversión serológica, y se detectaba genoma viral en LCR. Por otra parte, la identificación de ADN viral en LCR de niños con convulsiones febriles de aparición posterior a la época de primoinfección, sugiere la posibilidad de que en SNC ocurra persistencia, latencia y reactivación del virus. Tanto el riesgo de neuroinvasión durante la primoinfección como el de recurrencia en convulsiones febriles, han dado lugar a estimaciones que por discrepantes requieren mayor confirmación.

En referencia a asociación del virus con meningoencefalitis, la mayoría de los antecedentes se limitaban a casuística; hoy, ya se dispone de series con mayor número de casos, algunos de ellos documentados por detección de genoma viral en LCR, o de IgM a antígenos virales tempranos, o de

ininmunomarcación de HHV-6 en tejidos cerebrales. Pero también se ha detectado ADN viral en muestras cerebrales de individuos inmunocompetentes que habían fallecido sin signos de enfermedad viral, aun cuando la mayor frecuencia de hallazgos positivos sigue correspondiendo a inmunodeprimidos en etapas avanzadas de la infección por HIV.

Con respecto a enfermedad neurológica a nivel de médula espinal, en la necropsia de una anciana con antecedentes de mielopatía crónica y paraparesia espástica progresiva, el examen histopatológico había mostrado desmielinización diseminada, pérdida de axones, inflamación crónica y gliosis; ulteriormente, por inmunohistoquímica se comprobó marcación de antígenos HHV-6, los que predominaban en astrocitos localizados en áreas degeneradas de sustancia blanca. El hecho de que también se detectara genoma viral en esos tejidos espinales con signos patológicos, permitió invocar una asociación entre HHV-6 y mielopatía crónica⁷.

Era de esperar que tarde o temprano habría de postularse la vinculación entre HHV-6 y esclerosis múltiple, una enfermedad de compleja patogenia en que también influyen factores genéticos y ambientales. Muchos han sido los virus sucesivamente propuestos como agentes etiológicos o contribuyentes, aunque hasta ahora ninguno ha podido ser categóricamente involucrado. Si bien los estudios serológicos para HHV-6 en pacientes con esclerosis múltiple habían mostrado anticuerpos a títulos elevados, resultados similares ya habían sido observados con otros virus. Pese a ello, en estos últimos años se ha reactivado el interés por la posible participación del HHV-6; a ello ha contribuido, en gran parte, el trabajo publicado en 1995 por Challoner et al⁸, quienes mediante la técnica de análisis de diferencias representativas (RDA) pudieron identificar en tejidos cerebrales de pacientes a secuencias de ADN viral que mostraban una homología del 99.4% con respecto al gen MDBP del HHV-6. Si bien esas secuencias también se detectaron en tejidos cerebrales de controles, fue sólo en muestras de pacientes que el empleo de dos anticuerpos monoclonales contra HHV-6 logró inmunomarcación de proteínas virales en el núcleo de los oligodendrocitos, sobre todo en aquellos localizados en la periferia de las placas de esclerosis. La repercusión del hallazgo logrado por Challoner et al⁸ mediante la comprobación en tejidos patológicos no sólo de genoma viral sino también de proteínas virales, se tradujo en sucesivos estudios emprendidos por otros investigadores quienes, recurriendo a variadas técnicas inmunológicas y moleculares sobre muestras de pacientes, han alcanzado resultados dispares en cuanto a confirmación o no de la asociación entre HHV-6 y esclerosis múltiple. Todavía no se dispone de pruebas suficientes como para fundamentar esa vinculación, y en ese sentido, la capacidad del virus para infectar tejidos neurales y para establecer latencia es prioritario tema a abordar. A ese respecto, el sistema *in vitro* ofrece un sustrato que, al soslayar la complejidad estructural del SNC, posibilita el análisis pormenorizado de la interacción entre el virus y un tipo celular neural debidamente identificado.

Había evidencias *in vitro* del neurotropismo HHV-6, ya que había mostrado afinidad por células de líneas provenientes de tumores del SNC⁹ y de cultivos primarios de astrocitos obtenidos de fetos humanos¹⁰. Hoy, y en cultivos de células neurales humanas provenientes de tejidos de lóbulos temporales desechados en curso de neurocirugía para epilepsia crónica en adultos, Albright et al¹¹ han comprobado que el HHV-6 también infecta al oligodendrocito, según estimación de un efecto citopático que induce fusión célula-a-célula, examen ultraestructural mostrando partículas virales intracelulares y PCR detectando DNA viral. Sin embargo, la liberación del virus es escasa y, en ocasiones, no mensurable, lo que indudablemente indica un bajo nivel de infección que, por otra parte y según prueba de captura de antígeno por ELISA, también involucra a la microglia. Para justificar que una infección tan restringida llegue a ser relevante en el proceso neuropatológico, deberían invocarse mecanismos alternativos. Así, Albright et al¹¹ sugieren que la expresión de un *subset* de proteínas virales podría resultar en fusión celular y muerte, o bien atraer a componentes de la respuesta inmune tales como las células T citolíticas. Otra posibilidad sería que, al igual que el HHV-8¹², el HHV-6 codificara proteínas capaces de alterar la respuesta inmune; la consecuencia de la disrupción de la homeostasis inmune provocada por esos

homólogos, se evidenciaría en la destrucción del oligodendrocito por vía de un efecto *bystander*. En toda forma, los resultados *in vitro* obtenidos por Albright et al¹¹ confirman al oligodendrocito como sustrato de la infección por HHV-6, según había sido adelantado por Challoner et al⁸ en base a sus observaciones sobre muestras de tejidos neurales de pacientes. Sin embargo, podría ocurrir que esos oligodendrocitos infectados y localizados en la periferia de la placa de esclerosis, solamente después de estimulados por citoquinas y quimoquinas ya presentes en la lesión es que dejarían de inhibir la replicación de un virus hasta entonces latente y sin relación alguna con la patogenia de la enfermedad.

La reactivación del HHV-6 ha sido comprobada en inmunocomprometidos, sea órgano-transplantados o infectados por HIV; más aún, hay registros de manifestaciones neurológicas consecutivas a trasplantes de médula ósea y de hígado; en cuanto a los efectos de la coinfección por HIV/HHV-6, algunos estudios sugieren su influencia en la progresión de la enfermedad, mientras otros no la confirman. Una reciente investigación, llevado a cabo por McCarthy et al¹³ en cultivos de células neurales, ha permitido demostrar que la infección, tanto por citomegalovirus como por HHV-6, de astrocitos no inmortalizados provenientes de feto humano, estimula la replicación del HIV y transactiva a su promotor; de acuerdo a las características de ese patrón de actividad del promotor, parecería que los factores celulares que modulan la expresión de HIV serían diferentes a aquellos que predominan en las células T o en los astrocitos inmortalizados, y que ello contribuiría a establecer diferencias y variaciones en la capacidad del astrocito para sustentar la replicación del HIV. Si los astrocitos fueran reservorio de un HIV latente o restringido, podría ocurrir que, en caso de ser activados, llegaran a posibilitar la replicación irrestricta del HIV, y con ella el aumento de la carga viral en SNC. Si esos astrocitos estuvieran además infectados por citomegalovirus o HHV-6, o sea virus que *per se* estimulan la producción de HIV mediante la transactivación de su promotor, la carga viral sufriría un incremento todavía mayor, resultando en un aumento de la morbilidad neurológica en el SIDA. La extrapolación de la hipótesis al caso de la enfermedad neurológica crónica es motivo de atrayente especulación por parte de Jacobson¹⁴: el HHV-6, aunque albergado bajo condiciones de latencia en el astrocito, sería capaz de transactivar a otros virus, entre ellos al aparentemente nuevo retrovirus que Perron et al¹⁵ han aislado repetidamente de pacientes con esclerosis múltiple, y que es homólogo pero distinto a un retrovirus endógeno, el ERV9. Es sugerente que, bajo condiciones *in vitro*, el hasta ahora denominado MSRV (retrovirus asociado a esclerosis múltiple) haya podido ser transactivado por proteínas del herpes simplex-1, otro integrante de la familia que incluye al HHV-6.

Cabe concluir que, en general, se aprecian coincidencias y conexiones entre los recientes y extendidos estudios acerca de la neuropatogenicidad del HHV-6, sea ejercida en forma directa o a través de mecanismos alternativos. Sin embargo, los mismos investigadores responsables de esos aportes alertan acerca de la cautela con que deben ser interpretados, sobre todo en referencia a enfermedad neurológica crónica. Esa eventual correlación se hace más difícil de probar con un virus como el HHV-6, que bajo la forma de infección inaparente afecta a la casi totalidad de los individuos. Pero, como destaca Jacobson¹⁴, es oportuno citar el ejemplo representado por otro virus, el HTLV-1, que pese a infectar a unos veinte millones de personas en el mundo, sólo en menos del 5% de esa población y en el contexto de determinadas influencias genéticas y respuestas inmunes celulares, llega a provocar la enfermedad conocida como mielopatía asociada al HTLV-1 o paraparesia tropical espástica. Es que no en todos los virus puede comprobarse la causalidad que sí es categórica entre HIV y SIDA; en la mayoría, y dado su carácter de integrantes del entorno, cabría atribuirles propiedades de factores disparadores en individuos genéticamente susceptibles en quienes las respuestas inmunes específicas a un determinado agente viral llegaran a ser patogénicas.

Ante el cúmulo de información ya disponible en torno a la neuropatogenicidad del HHV-6, un virus que sólo lleva doce años de descubierto, es previsible que en un futuro próximo ha de disponerse de nuevos datos que contribuyan tanto a una mejor caracterización de su potencial neuroinvasor en inmunocompetentes y en inmunodeprimidos, como a una mayor confirmación de su asociación con manifestaciones neurológicas agudas, y también a afirmar o refutar su eventual vinculación con enfermedades neurológicas crónicas.

María I. Berría

Departamento de Microbiología
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

1. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986; 234: 596-601.
2. Lusso P, Markham PD, Tschachler E, et al. In vitro cellular tropism of human β -lymphotropic virus (human herpesvirus-6). *J Exp Med* 1988; 167: 1659-70.
3. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1988; 1: 1065-7.
4. Ablashi D, Agut H, Berneman Z, et al. Human herpesvirus-6 strain groups: a nomenclature. *Arch Virol* 1993; 129: 363-6.
5. Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, et al. Distribution of antibodies to a causative agent of exanthem subitum (human herpesvirus-6) in healthy individuals. *Pediatrics* 1989; 84: 675-7.
6. Kimberlin DW, Whitley RJ. Human herpesvirus-6: neurologic implications of a newly described viral pathogen. *J Neuro Virol* 1998; 4: 474-85.
7. McKenzie IRA, Carrigan DR, Wiley CA. Chronic myelopathy associated with human herpesvirus-6. *Neurology* 1995; 45: 2015-7.
8. Challoner PB, Smith KT, Parker JD, et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus-6 in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7440-4.
9. Ablashi DV, Lusso P, Hung CK, et al. Utilization of human hematopoietic cell lines for the propagation and characterization of HBLV (human herpesvirus 6). *Int J Cancer* 1988; 42: 787-91.
10. He J, McCarthy M, Zhou Y, et al. Infection of primary human fetal astrocytes by human herpesvirus-6. *J Virol* 1996; 70: 1296-300.
11. Albright AV, Lavi E, Black JB, et al. The effect of human herpesvirus-6 (HHV-6) on cultured human neural cells: oligodendrocytes and microglia. *J Neuro Virol* 1998; 4: 486-94.
12. McCarthy M, Auger D, He J, et al. Cytomegalovirus and human herpesvirus-6 *trans*-activate the HIV-1 long terminal repeat via multiple response regions in human fetal astrocytes. *J Neuro Virol* 1998; 4: 495-511.
13. Nicholas J, Ruvolo VR, Burns WH, et al. Kaposi's sarcoma-associated human herpesvirus-8 encodes homologues of macrophage inflammatory protein-1 and interleukin-6. *Nature Med* 1997; 3: 287-92.
14. Jacobson S. Association of human herpesvirus-6 and multiple sclerosis: here we go again? Editorial. *J Neuro Virol* 1998, 4: 471-3.
15. Perron H, Garson JA, Bedin F, et al. Molecular identification of a novel retrovirus repeatedly isolated from patients with multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 7583-8.