

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS AO HERPESVÍRUS HUMANO TIPO 6, INCLUINDO ASPECTOS DA INFECÇÃO NA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

CLINICAL FEATURES RELATED TO HUMAN HERPESVIRUS TYPE 6, INCLUDING ASPECTS OF THE INFECTION IN ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME

Renata AO Vianna¹, Sabrina B Pereira², Anna LC Rocha²,
Antonio CM Pereira³, Solange A Oliveira⁴

RESUMO

O herpesvírus humano tipo 6 (HHV-6) foi isolado em 1986 de pacientes com doenças linfoproliferativas. Estudos posteriores demonstraram que o HHV-6 é freqüentemente encontrado em seres humanos e que a infecção primária comumente ocorre nos primeiros anos de vida, algumas vezes causando uma doença benigna da infância denominada exantema súbito. Nesta revisão, as síndromes relacionadas ao HHV-6 e a infecção em hospedeiros imunocomprometidos, incluindo a síndrome da imunodeficiência adquirida, são descritas.

Palavras-chave: herpesvírus humano tipo 6, síndrome da imunodeficiência adquirida, exantema súbito

ABSTRACT

Human herpesvirus-6 (HHV-6) was first isolated in 1986 from patients with lymphoproliferative diseases. Further studies have shown that HHV-6 is widespread throughout human populations and that primary infection usually occurs in the first years of life, sometimes causing a benign childhood disease known as exanthem subitum. In this review, the syndromes related to HHV-6 and the infection in immunocompromised hosts, including the acquired immunodeficiency syndrome, are described.

Keywords: human herpesvirus type 6, acquired immunodeficiency syndrome; exanthem subitum

ISSN: 0103-0465

DST - J bras Doenças Sex Transm 14(1): 49-53, 2002

INTRODUÇÃO

O herpesvírus humano tipo 6 (HHV-6) foi isolado em seres humanos em 1986 nos Estados Unidos da América. Estudos posteriores demonstraram que o HHV-6 é freqüentemente encontrado em seres humanos, com taxas de até 95% dos indivíduos acima de dois anos de idade.

Geralmente, a infecção primária ocorre nos primeiros anos de vida, algumas vezes causando exantema súbito, doença muito comum na infância, quase sempre benigna, sendo caracterizada por febre alta por três a quatro dias e aparecimento de *rash* maculopapular com o declínio da febre. Apesar das manifestações clínicas clássicas, tal doença é freqüentemente confundida com outras viroses exantemáticas, levando ao diagnóstico incorreto.

As complicações resultantes da infecção pelo HHV-6 são incomuns e raramente fatais e em indivíduos imunocomprometidos pode

levar a potencialização de algumas manifestações clínicas. Alguns estudos associam o HHV-6 à determinadas doenças, como a esclerose múltipla, sarcoma de *Kaposi*, doenças linfoproliferativas, síndrome da fadiga crônica, entre outras.

HISTÓRICO/ETIOLOGIA

Em 1986, Salahuddin e cols.¹ isolaram o HHV-6 em células mononucleares do sangue periférico de adultos com doenças linfoproliferativas e a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), sendo inicialmente chamado de vírus linfotrópico B humano (HBLV). Posteriormente, de acordo com o Comitê Internacional de Taxonomia das Víruses, foi descrito como HHV-6, por descobrirem seu tropismo por linfócitos T. Dois anos depois, Yamanishi e cols.² descreveram o HHV-6 como sendo o agente etiológico do exantema súbito, após isolarem este vírus no sangue de quatro lactentes com a doença.

O HHV-6 é um membro da subfamília *Betaherpesvirinae* e do gênero *Roseolovirus*, juntamente com o HHV-7. A exemplo dos outros herpesvírus, o HHV-6 possui características morfológicas típicas, como: um *core* central contendo DNA viral, um capsídeo de diâmetro entre 90 a 110nm e uma camada tegumentar envolvida pela estrutura membrana característica. Os vírions têm diâmetro aproximado de 200nm³.

O HHV-6 compõe-se de duas variantes: HHV-6A e HHV-6B, as quais são intimamente relacionadas, mas distintas em termos de tropis-

¹ Médica Residente em Pediatria, Hospital Universitário Getúlio Vargas da Faculdade de Medicina da Universidade do Amazonas.

² Graduanda em Medicina, Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.

³ Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.

⁴ Doutor em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.

Apoio: CNPq [Proc. No. 52-0689-96-8] e FAPERJ [Proc. No. E-26-170-579-99]

mo celular, características biológicas, moleculares, epidemiológicas e clínicas^{4,5}. Geralmente, apresentam identidade genômica alta, chegando até a 95% e são estreitamente relacionadas com o HHV-7, podendo apresentar alguma reatividade sorológica cruzada. As variáveis A e B também compartilham semelhança de certos aminoácidos com o citomegalovírus humano (CMVH)⁶.

O HHV-6B está relacionado com o exantema súbito e outras doenças febris benignas da infância, entretanto, pode apresentar formas graves como hepatite, síndrome hematófagocítica, infecção disseminada, quadros neurológicos graves, entre outras que serão discutidas adiante. O HHV-6A raramente é isolado em crianças com infecção primária e não está ligado, etiológicamente, a nenhuma doença, mas pode ser detectado com maior frequência no sarcomas de *Kaposi* e na síndrome da fadiga crônica^{7, 8, 9, 10, 11}.

EPIDEMIOLOGIA

O HHV-6 normalmente é adquirido até os dois anos de vida, com soropositividade para a variante A ou B ou ambas de até 95% das pessoas acima de dois anos de idade. Em 1994, Hall e cols.¹² realizaram um estudo prospectivo com 4000 crianças em Rochester, Nova York, em que praticamente todos os lactentes possuíam anticorpos maternos passivos ao nascimento. Tais autores verificaram que os níveis desses anticorpos declinaram nos meses seguintes, atingindo um nadir aos quatro meses, com aumento rápido e subsequente na proporção de lactentes soropositivos aos 18 meses de vida. Por esse estudo pode-se observar uma proteção relativa dos anticorpos maternos à infecção viral nos primeiros meses de vida.

As diferenças epidemiológicas das variantes A e B são exaustivamente estudadas, pois representam pontos fundamentais na correlação clínico-epidemiológica da doença. A variante B está intrinsecamente relacionada ao exantema súbito e a outras síndromes febris pediátricas, estando ainda associada a outras doenças.

O HHV-6A é encontrado principalmente em adultos, especialmente nos imunocomprometidos. Esta variante ainda não foi associada, intimamente, a nenhuma doença, apesar de apresentar algumas correlações com a síndrome da fadiga crônica e o sarcoma de *Kaposi*. No entanto, em 1997, Hidaka e cols.¹³ apresentaram o primeiro relato de infecção sintomática primária pelo HHV-6A num homem de 50 anos com exantema súbito, em que foi encontrada a variante A no líquido céfalo-raquidiano (LCR) e no sangue no segundo dia da doença. A infecção pelo HHV-6A pode ocorrer mais tardiamente, se comparada a variante B e, geralmente, apresenta sintomatologia branda, devido a provável imunidade prévia resultante da infecção pela variante B. Recentemente, Hall e cols.¹⁴ descreveram o neurotropismo da variante A, que foi significativamente mais encontrada no LCR do que no sangue ou na saliva em seus estudos. A infecção sintomática pelo HHV-6A é rara, mas a apresentação clínica parece ser similar àquela encontrada na infecção pela variante B.

Ainda não foi totalmente elucidado o modo de transmissão do HHV-6, mas parece que a transferência via secreções salivares/respiratórias no contato íntimo mãe-filho é o principal modo de contaminação. A frequência da detecção do DNA do HHV-6 na saliva pela reação em cadeia da polimerase (PCR) é bastante variável. Cone e cols.¹⁵ encontraram 90% de positividade em seus estudos. No entanto, Di Luca e cols.¹⁶ observaram apenas 3% de positividade, sendo que as biópsias das glândulas salivares foram positivas em 63% dos casos estudados. Com isso, pode-se concluir que as glândulas salivares funcionam como um reservatório de infecção latente ou persistente do vírus.

A via de transmissão criança-criança (interpessoal) pode ser valorizada em estudos com *swabs* de orofaringe, que apresentaram picos de positividade para o HHV-6 de até 87% em crianças de 12 a 23 meses, decaindo para 32% nos adultos^{17, 18}. Vale ressaltar a importância da

proteção relativa dos anticorpos maternos contra a infecção pelo HHV-6 nos primeiros meses de vida. Entretanto, Hall e cols.¹² observaram, em seus estudos, infecção primária pelo HHV-6 em 13% dos lactentes menores de dois meses, incluindo um recém-nato de 14 dias de vida, o que sugere as vias de transmissão intra-uterina e perinatal. Estas vias de transmissão são consideradas raras, pois estudos com dosagem da imunoglobulina (Ig) M específica para o HHV-6 detectaram apenas duas reações positivas em 799 amostras de sangue do cordão umbilical¹⁹. Outros trabalhos também provaram a ocorrência das transmissões perinatal e intra-uterina^{20, 21}. Okuno e cols.²¹ pesquisaram a presença do HHV-6B, por PCR, nas cérvices de mulheres grávidas e não grávidas e encontraram 20% de positividade no primeiro grupo, comparado com 6% no segundo grupo, o que sugere a reativação da infecção durante a gravidez, com a possibilidade de transmissão perinatal ou intra-uterina do vírus. Apesar de ter sido identificado nas secreções cervicais, o HHV-6 não foi detectado no leite materno, não sendo, portanto, contra-indicado o aleitamento materno como prevenção da infecção.

IMUNOPATOGENIA

A infecção primária caracteriza-se por viremia e conseqüente produção de anticorpos neutralizantes. Os anticorpos IgM específicos são os primeiros a aparecerem, surgindo uma semana após o início dos sintomas e decaindo nos dois meses seguintes. Os anticorpos IgG surgem na segunda semana, com um aumento subsequente de sua atividade, persistindo pelo resto da vida. Uma quadruplicação dos anticorpos IgG foi documentada em crianças durante os dois primeiros anos após a infecção primária pelo HHV-6¹². Anticorpos IgA específicos também foram identificados, principalmente em pacientes adultos com carcinoma oral avançado³.

Os níveis de anticorpos específicos podem flutuar após a infecção primária, possivelmente em virtude da reativação de um foco latente, tendo sido observados aumentos significativos dos níveis com a ocorrência de infecções como a citomegalovirose, outras doenças mononucleose-like e hepatite²². Anticorpos IgM específicos também podem estar presentes na doença reativada e são encontrados em pequena proporção em indivíduos normais²³. A reinfeção pelo HHV-6 através de variante ou cepa diferentes é possível. Duas infecções pelo HHV-6B distintas foram documentadas por análise genômica em um lactente²⁴.

Kushuhara e cols.²⁵ questionam a imunidade permanente determinada pelo vírus, descrevendo casos recorrentes de infecção pelo HHV-6 em lactentes. No entanto, a maioria dos autores prefere classificar estes casos como sendo erros de diagnóstico e que necessitam de uma análise genômica mais aprofundada. Embora algumas elevações significativas dos anticorpos específicos para o HHV-6 ocorram como conseqüência uma infecção aguda por outro agente (CMV, HHV-7, vírus da imunodeficiência humana, neoplasias, etc), muitas delas permanecem inexplicadas, necessitando-se de maiores pesquisas que justifiquem essas alterações imunológicas²².

Sabe-se pouco sobre o papel da imunidade celular na infecção pelo HHV-6. Contudo, sua importância é evidente nos casos de reativação da infecção com achados clínicos significativos, às vezes de infecção sistêmica, em pacientes imunossuprimidos. O HHV-6 é um "herpesvírus imunotrópico" que pode interferir direta ou indiretamente na função de muitos elementos do sistema imune, incluindo células T CD4+ e CD8+, células NK (*natural killer cells*), algumas células B e fagócitos mononucleares. No entanto, são necessárias maiores pesquisas sobre o complexo mecanismo de ação deste vírus para que se possa justificar seus efeitos imunológicos³.

A história natural da infecção pelo HHV-6 pode ser classificada em três aspectos. O primeiro é representado pela infecção primária aguda em crianças, classicamente caracterizada pelo exantema súbito. O segundo ocorre tanto em crianças quanto em adultos e compreende a

replicação viral nas glândulas salivares, sem apresentar sintomatologia. O vírus é secretado na saliva e o indivíduo permanece como portador assintomático; ou o vírus se mantém latente nos linfócitos e monócitos, persistindo em vários tecidos, possivelmente, com baixo nível de replicação viral. O terceiro aspecto é raro, ocorrendo tipicamente em indivíduos imunocomprometidos e está relacionado com a reativação viral de um foco latente ou reinfeção de outra variante viral²⁶.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Infecção primária pelo HHV-6

Embora o exantema súbito seja a principal manifestação clínica da infecção primária pelo HHV-6²⁷, um estudo prospectivo em crianças norte-americanas demonstra que as manifestações clínicas clássicas dessa doença estavam presentes em apenas 15 a 20% dos casos primários avaliados em ambulatórios e pronto socorros¹². A fonte da infecção que ocorre em uma criança quase sempre é ignorada mas, segundo KEMPE e cols.²⁸, pode-se estimar o período de incubação como sendo, aproximadamente, de 10 dias.

As manifestações clínicas podem variar, sendo mais marcante e típico o início abrupto de febre alta, que persiste por três a seis dias, correlacionando-se com períodos de viremia. Os picos febris variam de 39 a 40°C e metade dos pacientes tem temperaturas acima de 40°C. A febre pode acompanhar-se apenas de sinais e sintomas inespecíficos como letargia, anorexia e estados toxêmicos, porém muitas crianças exibem uma aparência relativamente boa, considerando a intensidade da febre²⁷.

Os achados ao exame físico que acompanham a infecção primária também podem variar. Em geral, pode haver linfadenopatia cervical e occipital posterior, mais proeminente no terceiro ou quarto dia de doença. A orofaringe pode apresentar hiperemia leve e, às vezes, há um enantema de pequenas maculopapulas eritematosas no palato mole: máculas de Nagayama. As conjuntivas palpebrais encontram-se inflamadas e edematosas. Na maioria dos casos, as membranas timpânicas adquirem um aspecto eritematoso, em parte devido à febre e à otite catarral leve, fazendo o diagnóstico diferencial com o quadro de otite média bacteriana aguda²⁷.

A evolução clássica do exantema súbito caracteriza-se por início abrupto de febre alta e sinais e sintomas inespecíficos (irritabilidade, anorexia, linfadenopatia cervical e occipital, entre outros), seguidos do aparecimento de erupção cutânea com a defervescência. Às vezes, o exantema aparece antes que a febre tenha cedido por completo ou após um dia sem febre, podendo ser evanescente - durando apenas algumas horas - ou persistindo por um a três dias. Tipicamente, as lesões são cor de rosa, maculosas ou maculopapulosas e medem dois a três milímetros de diâmetro. Empalidecem à compressão e raramente coalescem, podendo ser rubeoliformes ou morbiliformes. Geralmente, o exantema é notado primeiro no tronco, estendendo-se para face, pescoço e membros, contudo, pode ter uma distribuição mais limitada, poupando os membros. O exantema desaparece totalmente, não deixando pigmentação ou descamação²⁷.

HHV-6 em indivíduos saudáveis

A infecção pelo HHV-6 ocorre em crianças e adultos saudáveis, nos quais há replicação viral em glândulas salivares e secreção do vírus pela saliva, principal via de transmissão da doença. O indivíduo permanece como portador assintomático e o vírus se mantém latente em monócitos, linfócitos e em vários tecidos. A via de disseminação viral para órgãos e tecidos ainda não foi totalmente elucidada, mas acredita-se que os monócitos infectados pelo HHV-6 secretado na saliva funcionem como veículos de disseminação viral²⁹.

Apesar de o HHV-6 ser denominado como vírus linfotrópico, Di Luka e cols.³⁰ demonstraram, através de análises imunohistoquímicas, seqüências de DNA do HHV-6 em vários órgãos, tais como: pele, baço,

pulmão, coração, rim, adrenais, esôfago, intestino, fígado e medula óssea. No entanto, essas análises não puderam diferenciar se havia infecção aguda, latente ou persistente. Logo, não se pode dizer, ainda, que esses órgãos funcionem como sítios de replicação viral³⁰.

HHV-6 em imunocomprometidos

A infecção pelo HHV-6 em imunocomprometidos é responsável pelas manifestações clínicas mais graves do HHV-6, seja por infecção primária ou por reativação de um foco latente. O grupo de risco é representado, principalmente, pelos pacientes transplantados, nos quais a imunossupressão é feita por razões terapêuticas. Há relatos na literatura de infecção ou reativação do HHV-6 em indivíduos que sofreram transplantes de rim, fígado e medula óssea. Esses indivíduos podem apresentar supressão de medula óssea, pneumonite intersticial, encefalite, encefalopatia, hepatite, febre, *rash* cutâneo ou até podem sofrer rejeição do órgão transplantado, levando ao óbito^{31,32}.

Outro fator importante relaciona-se ao sinergismo que ocorre entre HHV-6 e o CMV em pacientes transplantados, principalmente naqueles que fizeram transplantes renais. Há reativação simultânea desses vírus, que podem ser detectados por PCR no sangue ou na urina, levando a um prognóstico sombrio³³.

Vale ressaltar outro importante grupo de risco: o dos pacientes com SIDA, em que também pode-se encontrar infecção ou reativação de um foco latente do HHV-6. Há um aumento na carga viral do HHV-6, levando a viremia e disseminação da infecção para vários órgãos. Com isso, há infecção ativa no SNC, pneumonite, retinite, hepatite fulminante, entre outros, podendo até contribuir para o óbito³⁴. Esses achados reforçam a hipótese de que o HHV-6 age como um co-fator na progressão da SIDA, transformando a infecção latente do HIV em seu estado replicativo, ou seja, agindo como um "gatilho" na replicação viral³⁵.

O HHV-6 promove a replicação do HIV através da regulação de citocinas (por exemplo: fator de necrose tumoral e interleucina 1b) e de outros fatores ainda pouco elucidados. Deve ser ainda ressaltado que, por ser um vírus linfotrópico, o HHV-6 também age em células T CD4+ e, juntamente com o HIV, ajuda na diminuição acentuada dessas células. Já foi provado que a co-infecção do HHV-6 e do HIV em células T CD4+ resulta numa taxa mais acelerada de morte celular³⁵.

Após a introdução de novas terapêuticas anti-retrovirais houve um decréscimo substancial do efeito sinérgico do HHV-6 com o HIV. No entanto, ainda não há pesquisas suficientes sobre a identificação e o uso de novas drogas com ação seletiva anti-HHV-6, o que pode ser um mecanismo crucial na definição do papel desse vírus na história natural da infecção pelo HIV³⁵.

Outras doenças associadas ao HHV-6

O HHV-6 é, provavelmente, o vírus mais neurotrópico conhecido. Casos de neuroinvasão pelo HHV-6 já foram documentados em crianças com infecção primária, em indivíduos com encefalites focais, em pacientes com SIDA, em transplantados e até em adultos e crianças imunocompetentes. Com isso, muitos estudos vêm tentando comprovar a correlação entre a infecção ativa pelo HHV-6 e a *esclerose múltipla*^{36,37}.

A esclerose múltipla é uma doença grave do SNC que acomete adultos jovens e é caracterizada por desmielinização progressiva dos nervos, principalmente, nervo óptico, áreas periventriculares, cerebelo, tronco cerebral e medula. A correlação com o HHV-6 vem a partir da detecção do aumento dos títulos de IgG para o vírus no soro e no líquido céfalo-raquidiano (LCR) dos pacientes com a doença, apesar de alguns estudos imunológicos apresentarem resultados controversos. Estes, baseiam-se no fato de que os aumentos nas titulações não são acompanhados pela positividade do PCR em células do sangue periférico e que essas alterações sorológicas podem ocorrer por uma disfunção imune^{37,38}.

No entanto, Challoner e cols.³⁶, em seus estudos com PCR, detectaram seqüências de DNA do HHV-6B em maior freqüência nos

pacientes com esclerose múltipla do que no grupo sem a doença, reerguendo a hipótese da associação clínica dessas duas entidades. Os diferentes resultados com PCR podem refletir alterações nas condições dos testes (por exemplo, *primers*, diferentes amplificações das seqüências de DNA, conservação das amostras, etc), mas, por si só, não justificam as discrepâncias nos resultados encontrados. Devido a esses fatos, conclui-se que a correlação entre o HHV-6 e a esclerose múltipla ainda é bastante controversa, necessitando pesquisas mais profundas sobre o assunto³.

Outra doença associada ao HHV-6 é o sarcoma de *Kaposi*, doença angioproliferativa multifocal, localizada predominantemente na pele e mucosas, podendo também ser encontrada em alguns órgãos e linfonodos. Em pacientes com SIDA, o sarcoma de *Kaposi* ocorre de forma agressiva. O HHV-8 foi identificado como provável agente etiológico, entretanto, estudos epidemiológicos sugerem uma participação "multi-viral", incluindo o HHV-6 e o HHV-7. Tais patógenos foram detectados em tecidos acometidos pelo sarcoma de *Kaposi* através de técnicas de imunohistoquímica⁷.

A lesão do sarcoma de *Kaposi* é rica em fatores quimiotáticos e citocinas, atraindo linfócitos e monócitos circulantes que apresentam HHV-6 e HHV-7 em suas formas latente e persistente. Com o microambiente favorável pela presença do tumor, há indução da reativação e replicação viral. Conseqüentemente, o HHV-6 apresenta um papel importante na progressão tumoral do sarcoma de *Kaposi*³⁹.

Com relação as *desordens linfoproliferativas e neoplásicas*, pode-se dizer que o HHV-6 possivelmente tem um papel significativo nas desordens de origem linfóide, justificado pela sua ação linfotrópica. No entanto, seu potencial oncogênico ainda permanece inconclusivo³.

A *síndrome da fadiga crônica* (SFC) é caracterizada por fadiga por mais de seis meses, que não melhora ao repouso, levando a limitação das atividades diárias em mais de 50% dos pacientes. Há também, sinais e sintomas inespecíficos como: mialgias, artralguas, distúrbios do sono, sintomas neuro-psicológicos etc. Para o seu diagnóstico, devem ser descartadas causas orgânicas ou psiquiátricas de fadiga crônica. Sua etiologia é desconhecida e muitas viroses, incluindo a infecção pelo HHV-6, vêm sendo investigadas como possíveis agentes causadores da síndrome³⁹.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O achado laboratorial inespecífico mais significativo da infecção primária pelo HHV-6 é a evolução da contagem de leucócitos periféricos. À apresentação inicial, a contagem total dos leucócitos está diminuída para idade, em geral cerca de 8000 células/mm³¹². Depois, a contagem total cai, atingindo seu nadir entre o terceiro e quarto dia e, então, eleva-se em direção ao normal, correlacionando-se com a evolução da febre. A maioria dos outros achados laboratoriais permanece dentro dos limites da normalidade²⁷.

Com relação ao diagnóstico laboratorial específico da infecção primária pelo HHV-6 pode-se dizer que é um tanto problemático, exigindo técnicas apuradas, além da difícil interpretação dos resultados, devido a natureza persistente ou latente do vírus. A investigação diagnóstica pode ser feita a partir dos métodos de detecção viral ou das pesquisas sorológicas.

Detecção viral

A infecção primária pelo HHV-6 pode ser pesquisada através da cultura de células mononucleares do sangue periférico, entretanto esse método apresenta melhores resultados durante a fase pré-rash/febril do exantema súbito e durante períodos de imunodeficiência (por exemplo: SIDA e períodos de imunossupressão em pacientes transplantados). O exantema súbito é a única doença relacionada ao HHV-6 em que o diagnóstico definitivo pode ser feito a partir da cultura, juntamente com o quadro clínico. É difícil interpretar culturas positivas durante períodos

de imunodeficiência, porque a atividade viral pode não estar relacionada aos eventos clínicos observados³.

Métodos de *detecção de antígenos virais* são úteis na confirmação de culturas positivas. Um ensaio imunoenzimático baseado na captura do antígeno viral gp116/64/54 foi recentemente descrito na literatura, sendo capaz de detectar antígenos de ambas as variantes do HHV-6. Esse método tem sensibilidade semelhante à encontrada na cultura e, como vantagem, fornece uma informação rápida no diagnóstico diferencial das doenças febris na infância e na pesquisa de atividade viral do HHV-6 em pacientes que necessitam de transplante de órgãos⁴⁰.

A *detecção do DNA viral por PCR* é um método diagnóstico rápido, porém um resultado positivo não indica necessariamente infecção primária pelo HHV-6; com maior freqüência, significa a persistência viral de uma infecção prévia⁴¹.

Diagnóstico sorológico

O diagnóstico sorológico pode ser feito por vários métodos, tais como: imunofluorescência indireta, imunofluorescência anti-complemento, reação de neutralização, ensaios radioimunes competitivos e imunoensaio enzimáticos^{42,43}. Contudo, todos os testes sorológicos atualmente disponíveis apresentam diversos obstáculos. Primeiro, o HHV-6 e o HHV-7 são tão parecidos genotipicamente que anticorpos de reação cruzada podem estar presentes em alguns indivíduos. Segundo, o teste sorológico não diferencia entre as infecções pelo HHV-6A e HHV-6B. Terceiro, a onipresença da infecção pelo HHV-6 resulta em soropositividade de quase todos os indivíduos. Os lactentes possuem anticorpos maternos passivos durante os primeiros meses de vida e a aquisição subsequente de anticorpos com a infecção é tão rápida e completa que, praticamente, todos são soropositivos aos dois anos de idade¹².

A detecção de anticorpos IgM contra o vírus também não é um sinal fidedigno de infecção primária pelo HHV-6, pois nem todos os lactentes com infecção primária e cultura positiva desenvolvem respostas de IgM detectáveis e os indivíduos previamente infectados podem ter anticorpos IgM em qualquer época ou durante uma reativação da doença²².

De acordo com os fatos acima citados, conclui-se que a interpretação dos resultados dos exames diagnósticos para infecção primária pelo HHV-6 é bastante complicada, devido a alta soroprevalência da doença e ao achado de formas latentes e persistentes do vírus. Exames com maior sensibilidade, capazes de diferenciar a doença ativa da sua forma latente necessitam ser desenvolvidos.

TRATAMENTO

Diversos agentes antivirais, como o ganciclovir, o foscarnet e o aciclovir foram testados *in vitro* e mostraram alguma atividade contra o HHV-6⁴⁴. No entanto, a eficácia desses antivirais ainda não foi devidamente elucidada através de estudos controlados, os quais apresentam algumas dificuldades em sua realização³.

Primeiro, as drogas antiherpéticas, como o aciclovir, apresentam pouco efeito *in vitro* para o HHV-6 nas doses aceitáveis. Segundo, crianças com infecção primária pelo HHV-6 não são consideradas bons candidatos aos estudos com ganciclovir ou foscarnet, devido a natureza geralmente benigna e autolimitada de sua doença em relação aos efeitos tóxicos que essas drogas poderiam causar. Terceiro, pacientes imunocomprometidos, como os transplantados e pacientes com SIDA, freqüentemente apresentam infecções de múltiplas etiologias e, com isso, torna-se mais difícil observar a resposta terapêutica de um agente etiológico em particular³.

Apesar dessas dificuldades em potencial, Braun e cols.³ identificaram três situações em que a terapêutica antiviral na infecção pelo HHV-6 deve ser considerada: (a) pacientes transplantados com pneumonite idiopática, (b) pacientes com esclerose múltipla, doença de alta

morbidade e mortalidade e (c) pacientes com infecção pelo HHV-6 associada à encefalite. Esses autores enfatizaram, ainda, que o *foscarnet* pode ser considerado superior ao ganciclovir em sua função quimioterápica, devido a sua comprovada ação de inibir o crescimento de ambas as variantes do HHV-6 e por atingir níveis no LCR confiáveis de ação antiviral *in vitro* ⁴⁴.

Logo, ainda não foi postulado um esquema terapêutico específico para a infecção pelo HHV-6, devido as dificuldades em se realizar estudos comparativos significativos. No entanto, vale ressaltar a importância das medidas de suporte, através de sintomáticos, no sentido de se prevenir complicações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SALAHUDDIN, S.Z., ABLASHI, D.V., MARLEHAN, P.D. *et al.* Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science*, 234: 596-601, 1986.
- YAMANISHI, K., OKUNO, T., SHIRAKI, K. *et al.* Identification of human herpesvirus 6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet*, 1: 1065-1067, 1988.
- BRAUN, D.K., DOMINGUEZ, G., PELLET, P.E. Human herpesvirus 6. *Clin. Microbiol. Rev.*, 10: 522-556, 1997.
- ABLASHI, D.V., BALACHANDRAN, N., JOSEPHS, S.F. *et al.* Genomic polymorphism, growth properties and immunologic variations in human herpesvirus 6 isolates. *Virology*, 184: 545-552, 1991.
- AUBIN, J.T., AGUT, H., COLLANDRE, H. *et al.* Antigenic and genetic differentiation of the two putative types of human herpesvirus 6. *J. Virol. Methods*, 41: 223-234, 1993.
- GOMPELS, U. A., NICHOLAS, J., LAWRENCE, G. *et al.* The DNA sequence of human herpesvirus 6: structure, coding content and genome evolution. *Virology*, 209: 29-51, 1995.
- BOVENZI, P., MIRANDOLA, P., SECCHIERO, P. *et al.* Human herpesvirus 6 (variant A) in Kaposi's Sarcoma. *Lancet*, 341: 1288-1289, 1993.
- DEWHURST, S., MCINTYRE, K., SCHNABEL, K. *et al.* Human herpesvirus 6 variant B accounts for the majority of symptomatic primary HHV-6 infections in a population of U.S. infants. *J. Clin. Microbiol.*, 31: 416-418, 1993.
- DI LUCA, D., ZORZENON, M., MIRANDOLA, P. *et al.* Human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 in chronic fatigue syndrome. *J. Clin. Microbiol.*, 33: 1660-1661, 1995.
- PELLET, P.E., LINDQUESTER, G.J., FEORINO, P. *et al.* Genomic heterogeneity of human herpesvirus 6 isolates. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 278: 9-18, 1990.
- SCHIMMER, E.C., WYATT, L.S., YAMANISHI, K. *et al.* Differentiation between two distinct classes of viruses now classified as human herpesvirus 6. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 88: 5922-5926, 1991.
- HALL, C.B., LONG, C.E., SCHNABEL, K.C. *et al.* Human herpesvirus 6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N. Engl. J. Med.*, 331: 432-438, 1994.
- HIDAKA, Y., KUSUHARA, K., TAKABAYASHI, A. *et al.* Symptomatic primary infection with human herpesvirus 6 variant A. *Clin. Infect. Dis.*, 24: 1022-1023, 1997.
- HALL, C.B., CASERTA, M.T., SCHNABEL, K.C. *et al.* Persistence of human herpesvirus 6 according to the site and variant: possible greater neurotropism of variant A. *Clin. Infect. Dis.*, 26: 132-137, 1998.
- CONE, R.W., HUANG, M.L., ASHLEY, R. *et al.* Human herpesvirus 6 DNA in peripheral blood cells and saliva from immunocompetent individuals. *J. Clin. Microbiol.*, 32: 2633, 1994.
- DI LUCA, D., MIRANDOLA, P., SECCHIERO, P. *et al.* Human herpesvirus 6 and 7 in salivary glands and shedding in saliva of healthy and human immunodeficiency virus positive individuals. *J. Med. Virol.*, 45: 462-468, 1995.
- OKUNO, T., MUKAI, T., BABA, K. *et al.* Outbreak of exanthem subitum in an orphanage. *J. Pediatric*, 119: 759-761, 1991.
- TANAKA-TAYA, K., KONDO, T., MUKAI, T. *et al.* Seroprevalence study of human herpesvirus 6 and 7 in children of different ages and detection of these two viruses in a throat swabs by polymerase chain reaction. *J. Med. Virol.*, 48: 88-94, 1996.
- DUNNE, W.M., Jr, DEMMLER, G.J. Serological evidence for congenital transmission of human herpesvirus 6. *Lancet*, 340: 121-122, 1992.
- AUBIN, J.T., POIREL, L., AGUT, H. *et al.* Intrauterine transmission of human herpesvirus 6. *Lancet*, 340: 482-483, 1992.
- OKUNO, T., OISHI, H., HAYASHI, K. *et al.* Human herpesviruses 6 and 7 in cervixes of pregnant women. *J. Clin. Microbiol.*, 33: 1968-1970, 1995.
- IRVING, W.L., CUNNINGHAM, A. L. Serological diagnosis of infection with human herpesvirus 6. *Br. Med. J.*, 300: 156-159, 1990.
- SUGA, S., YOSHIKAWA, T., ASANO, Y. *et al.* IgM neutralizing antibody responses to human herpesvirus 6 in patients with exanthem subitum or organ transplantation. *Microbiol. Immunol.*, 36: 495-506, 1992.
- DEWHURST, S., CHANDRAN, B., MCINTYRE, M. *et al.* Phenotypic and genetic polymorphisms among human herpes virus 6 isolates from North American infants. *Virology*, 190: 490-493, 1992.
- KUSUHARA, K., UEDA, K., OKADA, K. *et al.* Do second attacks of exanthem subitum result from HHV-6 reactivation or reinfection? *Ped. Infect. Dis. J.*, 10: 468-469, 1991.
- LEVINE, P.H. A review of human herpesvirus 6 infections. *Highlights from: Infections in Medicine*, 12: 3-8, 1997.
- HALL, C.B., Herpesvirus humano 6,7,8. In: KATZ, S.L., GERSHON, A.A., HOTEZ, P.J. *Doenças Infecciosas na Infância*. 10ª ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill Interamericana do Brasil Ltda. 1998. Cap.13, p.160-166.
- KEMPE, H. C., SHAL, E. B., JACKSON, J. R. *et al.* Studies on the etiology of exanthem subitum. *J. Pediatr.*, 37: 561-568, 1950, *apud* HALL, C.B., Herpesvirus humano 6,7,8. In: KATZ, S.L., GERSHON, A.A., HOTEZ, P.J. *Doenças Infecciosas na Infância*. 10ª ed Rio de Janeiro: Mc Graw Hill Interamericana do Brasil Ltda. 1998. Cap.13, p.160-166.
- KONDO, K., KONDO, T., OKUNO, T. *et al.* Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages. *J. Gen. Virol.*, 72: 1401-1408, 1991.
- DI LUCA, D., MIRANDOLA, P., RAVAIOLI, T. *et al.* Distribution of HHV-6 variants in human tissues. *Infectious Agents and Disease*, 5: 203-214, 1996.
- LUPPI, M., BAROZZI, P., MORRIS, C. *et al.* Human herpesvirus 6 latently infects early bone marrow progenitors *in vivo*. *J. Virol.*, 73: 754-759, 1999.
- YOSHIKAWA, T., IHIRA, M., FURUKAWA, H. *et al.* Four cases of human herpesvirus 6 variant B infection after pediatric liver transplantation. *Transplantation*, 55: 1266-1269, 1998.
- RATNAMOHAN, V. M., CHAPMAN, J., HOWSE, H. *et al.* Cytomegalovirus and human herpesvirus 6 both cause viral disease after renal transplantation. *Transplantation*, 66:877-882, 1998.
- KNOX, K.K., CARRIGAN, D.R. Disseminated active HHV-6 infections in patients with AIDS. *Lancet*, 343: 577-578, 1994.
- LUSSO, P., GALLO, R. C. Human herpesvirus 6 in AIDS. *Immunol. Today*, 16: 67-71, 1995.
- CHALLONER, P.B., SMITH, K.T., PARKER, J.D. *et al.* Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92: 7440-7444, 1995.
- SOLA, P., MERELLI, E., MARASCA, R. *et al.* Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis: survey of anti-HHV-6 antibodies by immunofluorescence analysis and of viral sequences by polymerase chain reaction. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 56: 917-919, 1993.
- COATES, A.R., BELL, J. HHV-6 and multiple sclerosis. *Nat. Med.*, 4: 537-538, 1998.
- CAMPADELLI-FIUME, G., MIRANDOLA, P., MENOTTI, L. Human herpesvirus 6: an emerging pathogen. *Emerging Infectious Diseases*, 5: 353-366, 1999.
- MARSH, S., KAPLAN, K., ASANO, Y. *et al.* Development and application of HHV-6 antigen capture assay for the detection of HHV-6 infections. *J. Virol. Methods*, 61: 103-112, 1996.
- HUANG, L.M., LEE, C.Y., CHEN, J.Y. *et al.* Detection of human herpesvirus 6 DNA by polymerase chain reaction in serum or plasma. *J. Med. Virol.*, 38: 7-10, 1992.
- BLACK, J.B., SCHWARZ, T.F., PATTON, J.L. *et al.* Evaluation of immunoassays for detection of antibodies to human herpesvirus 7. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 3: 79-83, 1996.
- PELLET, P.E., BLACK, J.B., YAMAMOTO, M. Human herpesvirus 6: the virus and the search for its role as a human pathogen. *Adv. Virus Res.*, 41: 1-52, 1992.
- BURNS, W.H., SANDFORD, G.R. Susceptibility of human herpesvirus 6 to antiviral *in vitro*. *J. Infect. Dis.*, 162: 634-637, 1990.

Endereço para correspondência:

SOLANGE A OLIVEIRA

Rua Marquês do Paraná, 303, 2º andar,

Centro - 24030-210, Niterói, RJ, Brasil.

Tel/Fax: + 55-21-27197262.

E-mail: artimos@vm.uff.br