

HERPESVIRUS HUMANO 8: IMPLICACIONES PATÓGENAS Y DIAGNÓSTICO

Raul Ortiz de Lejarazu, M. Domínguez-Gil y S. Jiménez

Sección de Virología, Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Hace poco más de diez años que se describió este nuevo virus y, al igual que ha sucedido en casos precedentes, la Microbiología Clínica está lejos de entender, de forma completa, sus implicaciones en patogenia y disponer de herramientas fiables que permitan un diagnóstico adecuado y válido. El conocimiento de ambos aspectos, complementarios entre sí, resulta imprescindible para un completo entendimiento de su importancia en la patología infecciosa humana. La mayoría de los trabajos respecto al Herpesvirus humano 8 (HVH8) se han desarrollado en relación con la patología asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El sarcoma de Kaposi (SK) es una entidad clásica descrita por Moritz Kaposi hace más de un siglo (1872) entre centroeuropeos de origen judío, pero de una edad media mayor que los casos actuales, lo que sugiere una evolución temporal en la patogenia del HVH8. La llegada de la pandemia de sida permitió diagnosticar y confirmar nuevos casos clínicos de un tipo de SK más agresivo, en sujetos más jóvenes, y con una fuerte asociación entre varones homosexuales. Unos años después, en 1994, se llega al descubrimiento de un nuevo virus DNA de apariencia similar a los de la familia *Herpesviridae* que rápidamente es objeto de gran atención por parte de la comunidad científica.

En la actualidad, el conocimiento nosológico ha aumentado, pudiendo afirmarse que el HVH8 produce una patología clínica en forma de síndromes linfoproliferativos o tumorales bien conocidos, y otros en los que su implicación está solo sospechada. Al ser una infección vírica persistente, caracterizada por un periodo de incubación relativamente largo, los métodos diagnósticos deben diferenciar entre infección en curso e infección pasada. En los últimos años se han realizado avances en el campo del diagnóstico de laboratorio que, sin embargo, distan de ser suficientes y ello repercute de forma importante en la posibilidad de realizar estudios epidemiológicos amplios de valor contrastado y matizar o concretar de manera cierta su implicación patogénica en determinadas entidades clínicas.

PROPIEDADES Y CARACTERÍSTICAS DEL HVH8

El HVH8, denominado también herpesvirus del sarcoma de Kaposi (HVSK) fue descubierto por Chang y colaboradores. Es un miembro de la familia *Herpesviridae*, y el único virus humano de la subfamilia *Gammaherpesvirinae*. Posee un marcado linfotropismo y, al igual que sus familiares taxonómicos, se trata de un virus cubierto por una membrana de naturaleza fosfolipídica que rodea un nucleocápside con DNA bicatenario, de simetría icosaédrica y una estructura genética y antigénica compleja. La partícula vírica tiene un tamaño entre 120-150 nm. Sus huéspedes conocidos son los humanos, de forma exclusiva. Taxonómicamente se incluye dentro del género *Radhiovirus* (tabla 1).

El cápside está compuesto por cuatro proteínas estructurales, tres de ellas codificadas por los segmentos ORF (*open reading frames*) 25, 26 y 62 que muestran una homología en su secuencia muy similar a las proteínas del cápside de los alfa y betaherpesvirus. La cuarta, denominada antígeno pequeño del cápside vírico, codificada por ORF 65, es distinta de los otros grupos de herpes. Otras proteínas de interés en el

diagnóstico y la patogenia, son las codificadas por ORF 73 que dan origen a la proteína LANA1 (*latent nuclear antigen*, antígeno nuclear de latencia) y la glucoproteína asociada a la cubierta del virus codificada por el gen K8.1.

Tabla 1. Relación taxonómica de HVH8 con los otros herpesvirus.

Denominación		Patología principal
Común	Taxonómica	
Virus humanos		
Subfamilia <i>Alphaherpesvirinae</i>		
Virus herpes simple tipo 1	Herpesvirus humano 1	Herpes simple labial
Virus herpes simple tipo 2	Herpesvirus humano 2	Herpes genital
Virus varicela-zóster	Herpesvirus humano 3	Varicela y herpes zóster
Subfamilia <i>Betaherpesvirinae</i>		
Citomegalovirus	Herpesvirus humano 5	Infecciones variadas
Herpesvirus humano 6	Herpesvirus humano 6	Exantema súbito
Herpesvirus humano 7	Herpesvirus humano 7	
Subfamilia <i>Gammaherpesvirinae</i>		
Virus Epstein- Barr	Herpesvirus humano 4	Mononucleosis infecciosa
Herpesvirus del SK ^a	Herpesvirus humano 8	SK ^a y otras
Virus de simios		
Subfamilia <i>Alphaherpesvirinae</i>		
Herpesvirus B	Herpesvirus simiano	Encefalitis

^aSK: sarcoma de Kaposi.

El HVH8 es un virus antiguo, como lo revela el análisis filogenético de su genoma, que sitúa su origen evolutivo hace más de diez mil años. Como miembro de la familia *Herpesviridae*, el genoma del HVH8 es grande y complejo, e incluye, entre otros, aproximadamente una docena de fragmentos genéticos, adquiridos a partir de las células huésped por un proceso de piratería molecular característico de los *Radhinovirus*. El genoma del HVH8, consiste en una única hebra de DNA bicatenario de 140,5 Kb con alrededor de 87 ORF, flanqueado por unas secuencias repetitivas no codificantes de 800 pb y un número significativo de genes de origen celular. Estos genes juegan funciones reguladoras importantes para mantener y propagar al HVH8 en el ambiente hostil de la célula huésped. Aunque muchos de esos genes pirateados son exclusivos del HVH8, estudios detallados han revelado que actúan sobre los mismos circuitos celulares modulados por otros herpesvirus y, sobre todo por el virus de Epstein-Barr (VEB), jugando un papel importante en la patogenia del HVH8; entre ellos están los reguladores del crecimiento celular (*v-ciclina*, *vGCR*, y *vIL-6*), apoptosis (*vBcl-2* y *vFLIP*), y función inmune (*vIRF*, *vMIP-II*, y *vMIP-III*).

El DNA es circular durante la infección latente y lineal durante la fase lítica. El genoma se encuentra muy conservado entre cepas (>90% identidad). Sin embargo, existen dos importantes excepciones: el gen K1 en el extremo izquierdo del genoma y el gen K15 en el extremo derecho. El gen K1 es muy estable para cada individuo, pero extremadamente variable entre cepas de individuos distintos (hasta un 30% de diferencia de aminoácidos). Este gen codifica una glucoproteína de membrana que se expresa durante el ciclo lítico (K1ST). El análisis filogenético del gen K1 permite distinguir seis subtipos virales de HVH8 (A, B, C, D, E y N) con más de 24 racimos filogenéticos.

Del gen K15, se han descrito varios alelos distintos que muestran poca variación intraindividual. Por ello, la identificación del K1 junto con el alelo de K15 proporciona una herramienta útil para filiar la trazabilidad en la transmisión de HVH8. Además, existe otra

región en el final derecho del genoma en ORF K15, que presenta dos secuencias divergentes pero estables, que probablemente proceden de la combinación, en el pasado, con dos gammaherpesvirus muy relacionados.

La determinación del origen animal o humano del HVH8 se encuentra actualmente en estudio. La distribución geográfica de los tipos predominantes muestra que los tipos A y C predominan en Europa y Estados Unidos, el B en África y el resto está disperso en áreas geográficas pequeñas de Oceanía y Sudamérica. El subtipo D es poco frecuente y se ha encontrado en individuos procedentes de las islas del Pacífico, Taiwán y Nueva Zelanda. El tipo E ha sido informado como hiperendémico en tribus de amerindios brasileños. El tipo N ha sido identificado sólo en Sudáfrica. Es posible que un individuo pueda ser infectado por múltiples HVH8, pero no está claro si dicho fenómeno es el resultado de una coinfección con dos o más cepas o la sobreinfección y reactivación de cepas latentes antiguas. La variabilidad del gen ORF K1 y su distribución geográfica sugiere que la diseminación del HVH8 se realizó a partir de grupos de poblaciones a lo largo del tiempo.

Los gammaherpesvirus se caracterizan por su replicación en células linfoblásticas, aunque no se restringe sólo a estas, y por el establecimiento del estado de latencia en tejidos linfoides. No poseen transcriptasa inversa por lo que el mecanismo por el cual adquieren genes de la célula huésped permanece desconocido. Persisten en sus huéspedes por medio de una combinación de replicación lítica limitada y células infectadas de manera latente, desde las que el virus, puede reactivarse periódicamente para asegurar la transmisión y el mantenimiento del santuario de latencia.

El HVH8 es capaz de infectar distintos tipos celulares en los que generalmente se encuentra en forma latente como una estructura episómica nuclear. La replicación lítica del virus puede tener lugar en las células de sangre periférica, en los tejidos de sarcoma de Kaposi, y en la enfermedad de Castleman, pero solo ocurre aproximadamente en el 10-15% de las células infectadas. El HVH8 puede permanecer en estado latente a niveles indetectables en los linfocitos B y monocitos circulantes que sirven de reservorio para el virus. Los monocitos circulantes pueden llevar el virus a los tejidos y, tras la exposición a las citoquinas proinflamatorias, sufrir un proceso de infección lítica y transmitir el virus a otros linajes celulares.

Estudios de secuenciación del HHV8 han demostrado que su DNA codifica una variedad de proteínas similares a las proteínas celulares importantes en la regulación del ciclo celular, en la diferenciación y activación celular así como en la inhibición de la apoptosis natural. El virus, al infectar los linfocitos B, promueve la síntesis y liberación por parte de estas células de IL-6, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y bFGF (*basic fibroblast growth factor*), sustancias que presentan una reconocida actividad estimulante del crecimiento celular. Por otra parte, el virus podría favorecer la expresión celular de integrinas, receptores de membrana para factores de crecimiento (CD40) y otras proteínas de la matriz extracelular (Bcl-2 y moléculas de la familia Bcl-X), que incrementan la supervivencia de las células, regulan la apoptosis y favorecen la proliferación vascular.

MECANISMO DE TRANSMISIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Los mecanismos de transmisión del HVH8 no están claramente definidos. Es probable que dichos mecanismos sean distintos según ocurran en países en los que hay una alta endemicidad de HVH8 o en los que la infección sea rara. En los países con alta endemia de infección, la prevalencia es muy baja hasta los dos años de edad y se incrementa a partir de aquí. Los datos y observaciones actuales permiten aventurar en este entorno una transmisión horizontal no sexual entre familiares y contactos próximos, en los que la transmisión vertical o a través de la lactancia tiene un papel poco importante. La

hibridación *in situ* ha demostrado DNA de HVH8 en células epiteliales de la lengua y boca, con títulos medios en saliva entre 10^2 y 10^6 copias/ml. Por lo tanto, la transmisión a través de la saliva es la más probable, dado que las personas estudiadas en esas condiciones presentaban cargas virales más bajas en sangre periférica y secreciones genitales. En África, el virus se adquiere con frecuencia en edades tempranas, y ligado al entorno de la maternidad, posiblemente debido a la práctica de premasticación de la comida, como sucede con el VEB; mientras que en EEUU la prevalencia aumenta después de la adolescencia. La transmisión vertical trasplacentaria no ha podido ser demostrada.

En países con prevalencia de infección baja, la transmisión está menos dilucidada. La transmisión heterosexual es cuestionada debido a la presencia esporádica de títulos bajos de virus en secreciones vaginales, semen y tejidos prostáticos. Sin embargo, en varones homosexuales se ha demostrado transmisión sexual del virus sin que se hayan definido claramente las prácticas sexuales específicas que contribuyen a la transmisión de la infección. La saliva y otros fluidos orales, como el trasudado gingivocrevicular, podrían participar en la transmisión, bien a través del contacto boca a boca o a través del uso de saliva como lubricante sexual. En estos casos se ha detectado DNA de HVH8 en semen, pero de forma más constante en saliva, lo que refuerza que el contacto con este fluido es el principal factor de riesgo.

En países de baja endemicidad, la prevalencia del HVH8 es similar entre usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) y la población general. El intercambio de jeringas es la principal forma de transmisión de VIH-1, hepatitis B y hepatitis C, y no parece ser la misma para HVH8. Por ello, los UDVP y los pacientes hemofílicos son los individuos VIH positivos con frecuencias menores de prevalencia de infección por HVH8, lo que induce a pensar en una transmisión menos eficaz por vía parenteral. En España, los porcentajes comunicados entre donantes de sangre oscilan entre 0,5 y 1,5%, lo que refuerza la hipótesis anterior de que la transmisión por sangre en países de baja prevalencia es muy poco frecuente.

Los estudios epidemiológicos realizados muestran una distribución geográfica de la infección que parece acompañar a factores sociales en determinados continentes y áreas geográficas. La transmisión horizontal se asocia a dos patrones principales; uno ocurre en países subdesarrollados entre niños en edades tempranas de la vida y en condiciones de pobreza, y ambientes sociosanitarios muy deficitarios y otro está vinculado a las prácticas que acompañan a los comportamientos sexuales con especial referencia a la homosexualidad masculina.

Aunque el HVH8 tiene una distribución mundial, esta muestra grandes diferencias entre distintas áreas geográficas. En la mayor parte de África la seroprevalencia del HVH8 supera el 50%, con alta prevalencia en África subsahariana. En niños varía desde el 13% en Yaoundé y Camerún al 36% y 37% en Ghana y Uganda, o del 47% en Zambia (73% en adultos). Las tasas mayores (76-87%) se han descrito en el Congo y Botswana.

En el norte de Europa y EEUU la prevalencia es muy baja. Sin embargo, es relativamente alta o intermedia en el sur de Italia y otras áreas mediterráneas. En Italia, la prevalencia varía de menos del 10% en el norte, a más del 20% en el sur, observándose en las islas de Sicilia y Cerdeña las tasas más altas. También se ven variaciones en pequeñas áreas regionales del norte de Italia, donde oscila entre el 5% en Milán y más del 20% en el valle del Po. En el Mediterráneo, la mayor prevalencia de HVH8 se ha registrado en Alejandría (Egipto). En España se registra una baja prevalencia, al igual que en subpoblaciones judías Israelíes (a pesar de que estas han sido consideradas de mayor riesgo de SK).

En Asia e Hispanoamérica la prevalencia es baja con diferencias geográficas acusadas. La prevalencia de HVH8 es muy baja en muchos de los países del sudeste asiático, Japón, América Central y Latinoamérica, donde el SK es muy poco común; aunque algunas poblaciones indígenas de tribus de la amazonia y Papúa-Nueva Guinea han mostrado una alta prevalencia. La razón para esta disparidad poblacional no se ha dilucidado por completo, pero probablemente pueda ser debido a diferencias en las prácticas familiares, comportamientos sexuales y, posiblemente, a genotipos virales o del huésped y a una agrupación epidemiológica en racimos con aislamiento sociocultural muy prolongado en la historia.

Otras formas adicionales de transmisión no sexual, persona a persona, se observan en casos de seroconversión postrasplante cardíaco y renal. Estos hallazgos, junto con la descripción de casos de SK que se desarrollan en los receptores de ambos riñones de un mismo donante, indican que el HVH8 puede ser transmitido a través del órgano trasplantado o de los hemoderivados administrados aunque, en los trasplantados de órgano sólido, el SK también puede ser el resultado de la reactivación de una infección latente por HVH8 en un receptor previamente seropositivo. La proporción de casos que se adquieren por reactivación o por primoinfección parece relacionada con la prevalencia del HVH8 en la población. Así, en los países de alta prevalencia, como Italia, los SK que aparecen en los trasplantados suelen ser debidos a una reactivación del HVH8, mientras que en áreas de baja prevalencia, como Suiza, predominan las infecciones primarias. No está del todo claro si la seroconversión reciente supone un riesgo más elevado para el desarrollo de SK que la reactivación de una infección latente. Aunque la prevalencia de HVH8 se solapa con la distribución de SK, no se puede excluir el hecho de que otros cofactores, distribuidos desigualmente en las diferentes áreas del mundo, contribuyan a explicar las discrepancias en las observaciones comunicadas.

IMPLICACIONES EN LA PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las investigaciones epidemiológicas, serológicas y moleculares evidencian que el HVH8 es el agente causal del SK, la enfermedad de Castleman y el linfoma con derrame primario [*Primary Effusion Lymphoma* (PEL)]. La prevalencia del HVH8 en zonas enmarcadas en el cinturón ecuatorial de África se relaciona con tasas altas de SK en estas áreas, aunque no se puede descartar la influencia de otros factores. En Alejandría, así como en algunas áreas remotas de Europa y América, o en áreas de China, la prevalencia de infección por el HVH8 es alta, mientras que la aparición de SK es baja. Las discrepancias entre la distribución de HVH8 y SK pueden reflejar sesgos. En ciertos estudios, la incidencia de SK puede estar subestimada debido a un deficiente diagnóstico o a una mala información. Un estudio de SK pediátrico en Papua Nueva Guinea parece confirmar esta hipótesis. La distribución del SK endémico no muestra un paralelismo con la seroprevalencia del HVH8 observado en los casos de SK clásico, epidémico y nosocomial. La infección por HVH8 es muy alta en África subsahariana y, sin embargo, el SK en seronegativos para el VIH es mucho menos frecuente en el este de África y en África Central que en el oeste. En resumen, múltiples investigaciones indican que el HVH8 está directamente involucrado, como condición *sine qua non*, en la patogenia del SK. Sin embargo, se postula que la existencia de diferentes tipos de cepas así como otros cofactores aún desconocidos, podrían ser la causa de las discordancias mencionadas.

Entre los principales factores apuntados, destacan la inmunosupresión, bien adquirida por infecciones víricas, o consecuencia de la yatrogenia, o la edad avanzada. La respuesta de linfocitos T citotóxicos de clase HLA-1 frente a proteínas codificadas por los genes K1, K8.1 y K12 parece impedir el desarrollo de SK. Las citoquinas inflamatorias, como el IF γ , inducen la replicación lícita del HVH8, así como las citoquinas celulares

vasoproliferativas y otras, como b.FGF, que parecen jugar un papel importante en el mantenimiento de las células tumorales, aunque existen también dudas al respecto. La proteína tat del VIH ha sido implicada como un mediador que favorecería la patogenia del HVH8, ya que no existe en los VIH negativos. En general, los cánceres inducidos por virus pueden ser el resultado de múltiples células independientemente infectadas que sufren una expansión clonal, la cual puede aparentar una patología policlonal más que monoclonal.

El SK es más de 2×10^4 veces más frecuente en personas con sida que en la población general. Más del 95% de los casos de SK asociado al VIH se observan en varones homosexuales. En estos pacientes, es de 7 a 15 veces más frecuente que en otros que adquieren el VIH a través de vías no sexuales, como los hemofílicos. En mujeres con sida, el SK es tres o cuatro veces más frecuente entre las que refieren relaciones sexuales con varones bisexuales que entre las que refieren relaciones sexuales con UDVP heterosexuales infectados. El sexo parece influir en el desarrollo de SK en las personas infectadas por el HVH8, siendo más frecuente en varones que en mujeres, aunque pueden existir diferencias geográficas.

Los lugares de replicación y persistencia del HVH8 en el organismo no se conocen completamente, pero el DNA viral se detecta de forma constante en las células mononucleares de la sangre periférica, lo que sugiere que la infección afecta y se disemina por los leucocitos. Los mecanismos mediante los cuales el HVH8 promueve el desarrollo del SK o de otras enfermedades malignas con las que se asocia, probablemente involucran a proteínas reguladoras del ciclo celular y los homólogos de citoquinas codificadas por genes piratas del virus.

Prácticamente todas las lesiones de SK son HVH8 positivas al ser analizadas mediante PCR. Esto es válido para el SK asociado al VIH, de receptores de trasplante e inmunodeprimidos, así como para el SK endémico de Europa oriental, la cuenca mediterránea y África. La distribución de la infección por el HVH8 entre los grupos de riesgo del VIH es paralela a la aparición del SK. La mayoría de los casos de SK ocurren entre hombres homosexuales infectados por el VIH, en los que es la enfermedad definitoria de sida más común. Por el contrario, el SK es muy raro entre los UDVP infectados por el VIH y los no UDVP heterosexuales. Existen cuatro formas epidemiológicas principales de SK, todas asociadas con el HVH8.

SK endémico africano

En la década de 1950, el SK fue reconocido como una neoplasia endémica relativamente común en poblaciones nativas de África ecuatorial y abarca aproximadamente el 9% de todos los cánceres observados en varones ugandeses. EL SK africano se muestra, bien como una neoplasia indolente idéntica a la enfermedad clásica observada en Europa y Norteamérica o bien como una enfermedad agresiva, con tumores exofíticos fungosos que pueden invadir el tejido subcutáneo y circundante, incluyendo el hueso subyacente. En África, tanto la neoplasia indolente como las formas locales más agresivas del SK ocurren en una proporción hombre/mujer comparable a la que se observa con el tumor clásico del SK en Norteamérica y Europa. Sin embargo, los pacientes son significativamente más jóvenes que los europeos. También se ve en África una forma linfadenopática del SK, principalmente en niños prepúberes. En estos casos, la linfadenopatía generalizada suele estar asociada con la afectación de vísceras. La mortalidad es del 100% en tres años.

SK clásico o mediterráneo

El SK clásico es una enfermedad poco común que ocurre con más frecuencia en los varones sexagenarios (10 a 15 varones por cada mujer). Existe una distribución geográfica marcada, predominando en países del este de Europa o de ascendencia judía. Se presenta como placas rojas o púrpuras en brazos y piernas que pueden evolucionar a nódulos multifocales con tendencia a confluir. A menudo, la enfermedad se limita a una o varias lesiones generalmente localizadas en una o ambas extremidades inferiores, afectando especialmente los tobillos y la región plantar. De evolución lenta, sigue un curso relativamente benigno e indolente durante 10 ó 15 años, con agrandamiento lento de los tumores originales y desarrollo gradual de lesiones adicionales que, en ocasiones, pueden afectar a vísceras o mucosas.

Este tipo de SK no modifica la esperanza de vida, pero aumenta el riesgo de desarrollar una segunda neoplasia. Hasta un tercio de los pacientes con SK clásico desarrolla una segunda neoplasia maligna primaria, la mayoría de las veces linfoma no hodgkiniano. Se caracteriza por la aparición de uno o más nódulos en piel, mucosas o vísceras, en especial pulmones y sistema biliar. Los ganglios linfáticos, el tubo digestivo y los pulmones son los órganos más afectados por el SK visceral. Sin embargo, cualquier órgano puede estar afectado, incluyendo el corazón y el sistema nervioso central, aunque es menos frecuente.

La afectación ganglionar es, en ocasiones, la única localización del SK en pacientes inmunodeprimidos. La afectación gastrointestinal puede limitarse a la mucosa y ser asintomática, o causar obstrucción intestinal o una hemorragia digestiva. El árbol biliar puede verse afectado por el SK, produciéndose una ictericia obstructiva parecida a la de la colangitis esclerosante. Las lesiones pulmonares no son muy frecuentes y están asociadas a formas de SK muy agresivas. Se suelen afectar ambas bases pulmonares produciendo un infiltrado bilateral en las radiografías, con manifestación de disnea y hemoptisis.

SK asociado al sida

Continúa siendo la neoplasia más frecuente asociada al VIH en EEUU, a pesar de haber disminuido su prevalencia más del 20% desde el comienzo de la era del sida. Es 20 veces más frecuente en pacientes homosexuales que en heterosexuales con el mismo grado de inmunosupresión. En la actualidad, aparece en el 10-20% de los pacientes infectados por el VIH. Es frecuente la afectación extracutánea, sobre todo en cavidad oral, tracto gastrointestinal, pulmón y ganglios. El estado inmunitario y la carga viral de VIH, así como la carga viral de HVH8, son factores predictores de la evolución de SK. En el sida avanzado, el SK es menos importante como causa de morbi-mortalidad que las infecciones oportunistas. La terapia antirretroviral de alta eficacia ha cambiado el perfil de esta enfermedad.

SK asociado al trasplante

Afecta aproximadamente a un 1% de los receptores de trasplante de órganos sólidos (EEUU). En 1969, se describió el primer caso de SK en trasplantado renal. Desde entonces, varios receptores de aloinjertos renales y de otros órganos que fueron tratados con prednisona y azatioprina han desarrollado SK poco después del inicio de la terapia inmunosupresora. Se estima que la incidencia del SK en receptores de trasplante renal con inmunosupresión es entre 200-400 veces mayor a la esperada en población general. En la mayoría de los casos, la causa es la reactivación del propio virus del receptor del trasplante, aunque se han descrito infecciones derivadas del propio injerto. El SK es la neoplasia más precoz en trasplantados, siendo el tiempo promedio de desarrollo postrasplante de unos 16 meses. Aunque el tumor se mantiene localizado en la piel, es común que haya diseminación

generalizada con afectación de órganos mucocutáneos o viscerales. La enfermedad se limita a la piel en el 20-70 % de los trasplantados. Un 25% de los trasplantados con SK visceral no presentan lesiones cutáneas concomitantes, lo que puede dificultar el diagnóstico. La distribución de las lesiones es similar a lo descrito para otro tipo de SK, pero en este grupo no son raras las lesiones en las cicatrices quirúrgicas del trasplante o en lugares previamente traumatizados. En el receptor de trasplante renal, además del SK cutáneo, se han descrito casos de fallo de injerto secundarios a la infiltración parenquimatosa por el tumor. Se han comunicado casos de PEL (uno de ellos en asociación con SK) después del trasplante cardíaco. Se ha descrito una infección primaria grave asociada a la infección por el HVH8 en pacientes que recibieron el riñón del mismo donante, que dio lugar a un SK diseminado en un caso y a un cuadro de fiebre, esplenomegalia, citopenia y aplasia medular con plasmocitosis en el otro.

La mortalidad muestra grandes variaciones por tipo de trasplante; desde el 33-100% en trasplantes cardíacos, 0-10% en trasplantes hepáticos y 0-62% en trasplantes renales. En pacientes con enfermedad visceral la mortalidad suele oscilar entre el 57-100%. Las recaídas son habituales cuando se vuelve a reiniciar la inmunosupresión. En algunos casos, la reducción o cambio de la terapia inmunosupresora ha dado como resultado la regresión del SK. El manejo clínico es difícil y requiere un equilibrio entre el riesgo de muerte por SK generalizado y el riesgo de rechazo del injerto, además de las complicaciones de insuficiencia renal que pueden ocurrir al suspender la terapia inmunosupresora.

Linfoma con derrame primario

Este tipo distinto e infrecuente de linfoma de células B agresivo aparece en los pacientes con sida, exclusiva o principalmente en su cavidad pleural, pericárdica y peritoneal en forma de derrames linfomatosos. Los PEL son poco frecuentes, incluso en el contexto del sida. Las células PEL son transformadas por completo por el HVH8, lo que ha facilitado el establecimiento de numerosas líneas celulares que expresan el virus.

Enfermedad de Castleman

La hiperplasia angiofolicular de los ganglios linfáticos, o enfermedad de Castleman, es una afección benigna que puede tratarse mediante escisión quirúrgica y curarse cuando se encuentra localizada. Sin embargo, la forma multicéntrica es un trastorno agresivo y por lo general fatal, que entraña el riesgo de complicaciones infecciosas, linfoma maligno y SK. También se asocia con la infección por el VIH, detectándose con mayor frecuencia DNA de HVH8 en pacientes con esta patología según estén o no infectados por el VIH.

Otros síndromes

La infección primaria por el HVH8 se ha descrito en niños africanos mediante PCR de muestras orofaríngeas. En estos casos se ha asociado a síntomas inespecíficos tales como diarrea, fatiga, eritema localizado y linfadenopatía. Probablemente existan diferencias significativas entre niños sanos, adultos inmunocompetentes y pacientes inmunodeprimidos. Durante la primoinfección se demostró PCR positiva en monocitos de sangre periférica y desarrollo de respuesta de linfocitos T-citotóxicos frente a proteínas líticas del HVH8. En pacientes inmunodeprimidos, durante la primoinfección, se han detectado síntomas agudos en relación con la infección primaria por HVH8, incluyendo SK, fiebre, artralgia, linfadenopatía, esplenomegalia y citopenia.

En varios cánceres cutáneos y mielomas múltiples se han hallado secuencias de DNA del HVH8. Estas observaciones no han sido confirmadas de manera constante. En el

caso del mieloma múltiple, la asociación con el HVH8 ha sido ampliamente estudiada y la evidencia apunta a que el virus tiene poco que ver con la enfermedad. El HVH8 se ha asociado con otros diversos síndromes. En algunos de estos (enfermedad linfoproliferativa angioinmunoblástica y otras enfermedades cutáneas) son necesarios más estudios para establecer una asociación etiológica definitiva. Así mismo, el HVH8 se ha identificado en lesiones cutáneas de individuos con cuadros de inmunodeficiencia no portadores de VIH y en una proporción de tumores de naturaleza vascular, tales como angiosarcoma o hemangioma.

La gran influencia de la inmunosupresión en el curso clínico del SK, sugiere que esta enfermedad proliferativa no es una neoplasia convencional. El SK es una proliferación o hiperplasia multifocal del sistema reticuloendotelial, causado por la infección por HVH8, pero este virus es un potente inductor de citoquinas como IL-6, IF- γ o factor de crecimiento de fibroblastos, que poseen capacidad angiogénica. Las células típicas del SK producen IL-6, que es capaz a su vez de promover el crecimiento de líneas celulares de SK. Esto hace que muchos autores consideren que el SK es una enfermedad mediada por citoquinas. No se ha relacionado de forma convincente ninguna otra enfermedad aguda o crónica con la infección primaria o reactivación debida a HVH8.

DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO DEL HVH8

El diagnóstico de laboratorio de la infección por HVH8 se basa en métodos directos de biología molecular, dirigidos a detectar el ácido nucleico del virus, y métodos indirectos basados en la demostración de anticuerpos frente a distintos antígenos del virus. El uso de ambos métodos de diagnóstico es esencial para el estudio epidemiológico del virus, el manejo clínico de pacientes infectados por el VIH y en el trasplante de órganos, no solo para hacer cribado de los donantes de órganos, sino para evitar el riesgo de SK tras el trasplante.

Diagnóstico directo

Los ensayos de detección de ácidos nucleicos son herramientas esenciales en el diagnóstico e investigación de enfermedades víricas, particularmente cuando el cultivo del virus y la identificación son difíciles. Los ensayos aplicados a la detección en muestras biológicas derivaron de los diseñados inicialmente para investigar la historia natural de la infección por el HVH8. Su sensibilidad ha sido considerada poco satisfactoria y la calidad de los resultados ha dependido de la aplicación de medidas experimentales estrictas para evitar la contaminación de la muestra, que puede conducir a resultados falsos positivos.

El HVH8 no es un virus cultivable a partir de lesiones de SK. Sin embargo, el líquido ascítico de pacientes con PEL ha servido para el desarrollo de líneas celulares infectadas en forma latente que pueden ser inducidas químicamente a liberar partículas virales infecciosas. El tratamiento de los cultivos con algún agente inductor, como el codificado por el ORF50, responsable de la transactivación del ciclo lítico, induce rápidamente la replicación lítica en 10-30% de las células. Sólo algunos genes del HVH8 se transcriben durante el estado de latencia, entre ellos LANA-1, v-ciclina y K12 (kaposina), este último, de utilidad para el diagnóstico por su abundante transcripción y expresión.

El virus ha sido detectado por PCR en prácticamente todas las lesiones del SK en homosexuales infectados por el VIH. En los mismos individuos, los porcentajes de detección de DNA en muestras de saliva, células mononucleares de sangre periférica y semen son significativamente inferiores: 50%, 30% y 10%, respectivamente. En las lesiones del SK, el virus está presente en forma latente en más del 95% de las células y en estado lítico entre 1-5% de éstas, fundamentalmente en las células fusiformes y endoteliales de los vasos de las lesiones. El DNA del HVH8 o sus antígenos se han detectado con menor frecuencia en

individuos inmunocompetentes, aunque sean seropositivos para anticuerpos frente al HVH8, siendo la saliva la muestra mejor en varones homosexuales seronegativos para el VIH.

La hibridación *in situ* ha demostrado DNA de LANA-1, kaposina y ciclina D viral. En el PEL, una importante proporción de células expresan IL-6 de origen viral e IRF, lo que sugiere la existencia de dos programas específicos celulares de latencia. El virus se puede encontrar diseminado en numerosos tejidos y tipos de células, indicando que es capaz de replicarse en variados tipos celulares. Las técnicas de hibridación son útiles para confirmar y localizar la presencia de virus en lesiones específicas, aunque no existen reactivos comercializados comprobados.

El DNA de HVH8 se detecta en células B de los tipos CD19+/CD20+ y CD14+ y, con menor frecuencia, en células endoteliales CD34+ de derrames pleurales asociados al SK. En los pacientes inmunocompetentes infectados, dicha detección es más difícil e infrecuente. En muchos casos, los cultivos primarios de células mononucleares sanguíneas de pacientes con SK, la detección por PCR no es fiable ya que la concentración de HVH8 puede ser muy baja debido a la latencia viral. Sin embargo, tras tratamiento con interferón gamma, se ha demostrado que la replicación viral se estimula y el virus se hace detectable. Las muestras mejores parecen ser las de saliva y fluidos orales, junto con las células mononucleares periféricas y son peores las de plasma, semen y otras secreciones genitales.

En general, las técnicas de detección de PCR muestran una sensibilidad que no las hace suficientemente útiles para su aplicación clínica y, en la mayoría de los casos, deben usarse en combinación con los métodos serológicos en sus aplicaciones más clásicas (seroconversión, presencia de anticuerpos a concentración significativa etc.). Por otra parte, la aplicación de dichas técnicas moleculares tiene importantes limitaciones diagnósticas derivadas de la reactivación esporádica e intermitente del virus y de las características propias del huésped (inmunocompetencia e inmunosupresión).

Diagnóstico indirecto

Los ensayos serológicos se utilizan fundamentalmente para establecer la prevalencia de la infección por HVH8 e identificar o anticipar riesgos en pacientes inmunodeprimidos. Para la detección de anticuerpos anti-HVH8, se utilizó inicialmente la inmunofluorescencia sobre líneas celulares PEL. En estas líneas celulares, el HVH8 está mayoritariamente en forma latente, pero puede inducirse la replicación lítica viral con TPA (acetato de tetradecanoil-forbol). El antígeno latente principal es el LANA1 codificado por ORF73. En general, los ensayos basados en la detección de anticuerpos frente a antígeno latente son menos sensibles que los ensayos que emplean antígeno lítico (proteína del cápside (ORF65) y la glucoproteína de membrana K8.1). Por otra parte, la aparición de anticuerpos frente a antígenos líticos precede a los latentes. Sin embargo, la especificidad y sensibilidad real de anticuerpos líticos y latentes no está completamente aclarada, y los ensayos serológicos más usados incluyen antígenos de ambos tipos. En general, los fabricantes suelen indicar los títulos compatibles con infección (individuos portadores), pero varían ampliamente desde 1/20 hasta >1/40. La seroconversión en los casos documentados ocurre entre las 5 y 20 semanas de la aparición de sintomatología clínica de primoinfección.

Todos los ensayos serológicos descritos han sido desarrollados para la detección de IgG. Sin embargo, los métodos para identificación y diferenciación de infección reciente o pasada, tales como la detección de IgM o la avidéz, han sido objeto de menor atención, probablemente por la inconsistencia de la presencia de IgM, al igual que sucede en otras primoinfecciones que cursan de forma asintomática. Existen ensayos inmunoenzimáticos

comercializados para IgG y se ha comunicado el uso de métodos *western blot* que emplean antígenos purificados o recombinantes.

La seroprevalencia de HVH8 varía entre el 5% en donantes de sangre del Reino Unido o EEUU hasta un 35% para homosexuales seropositivos para el VIH. Los anticuerpos frente a HVH8 son más comunes en las poblaciones africanas y del área mediterránea. Al menos un 85% de los pacientes con SK poseen anticuerpos frente al HVH8. En una cohorte de varones homosexuales sin infección por el VIH, se identificaron algunas seroconversiones para el HVH8. Desde que los sistemas de detección de PCR mostraron su baja sensibilidad y la imposibilidad para discernir entre infecciones latentes y líticas, los ensayos serológicos han mostrado una mayor utilidad para estudios epidemiológicos y para el diagnóstico de la infección por el HVH8, particularmente para la detección de exposición previa del virus.

Diversos estudios serológicos han detectado cifras variables de anticuerpos específicos frente a HVH8 en un 80-97% de pacientes infectados por el VIH con SK, 54-100% de pacientes VIH positivos de los que desarrollaron SK en 5 años y 16-56% de pacientes que no desarrollaron SK. Por el contrario, la PCR detectó genoma del HVH8 solamente en 40-50%, 30% y 5-10% respectivamente. En un estudio realizado por Albrecht *et al.*, en el que se analizan 483 pacientes infectados por el VIH, se compararon los resultados obtenidos por detección de anticuerpos y los obtenidos mediante PCR. Las discrepancias obtenidas entre ambos tipos de técnicas se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Comparación entre serología y PCR, en pacientes infectados por el VIH (porcentajes en paréntesis).

Serología ^a	PCR	Sin SK	SK
Negativa	Negativa	115 (49)	2 (7)
	Positiva	0 (0)	0 (0)
+	Negativa	69 (29)	1 (3)
	Positiva	4 (2)	1 (3)
++	Negativa	29 (12)	12 (40)
	Positiva	12 (5)	11 (37)
+++	Negativa	4 (2)	2 (7)
	Positiva	2 (1)	1 (3)

^aSímbolos: +: Positivo débil (menor que el control positivo); ++: Positivo (igual que el control); +++: Fuertemente Positivo (mayor que el control). Tomado de Albrecht *et al.*

^bSK: sarcoma de Kaposi.

En un estudio piloto realizado en 424 muestras de donantes de sangre españoles y un menor número de muestras de individuos seropositivos para el VIH, con o sin SK, se demostró la superior sensibilidad de los métodos de IF sobre los de EIA. Sin embargo, la concordancia entre las dos técnicas fue mayor para los sueros del grupo de donantes de sangre que en los otros grupos poblacionales estudiados (figura 1).

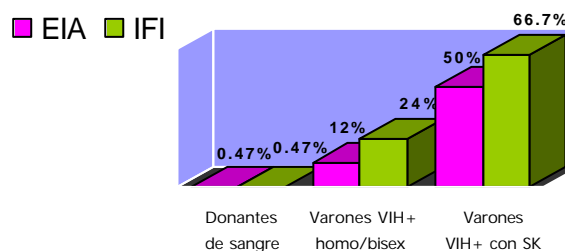


Figura 1. Anticuerpos frente a HVH8 en distintos grupos poblacionales.

La inmunofluorescencia indirecta (IFI), es un método rápido y sencillo para la determinación de anticuerpos frente a HVH8. Determina IgG frente a antígenos del HVH8 en suero o plasma humano. La detección de IgG del HVH8 en humanos puede servir de ayuda en el diagnóstico de infección primaria, reactivación o reinfección de este virus, en los casos con PCR negativas. Se debe tener en cuenta la posible interferencia con otros anticuerpos frente a virus de la misma familia (virus de Epstein-Barr) que pueden dar origen a falsos positivos. Las pruebas serológicas como IFA, sirven como ayuda para detectar la infección viral, pero no deben utilizarse como único criterio. Los resultados de estos ensayos han de usarse conjuntamente con la información disponible del paciente, evaluación clínica del mismo y otros procedimientos diagnósticos disponibles (EIA).

Los tipos diagnósticos que precisan ser definidos en relación con el HVH8 son el diagnóstico de la infección (diferenciar portadores infectados de susceptibles o *naive*) y el diagnóstico de la enfermedad. En este último, se debe plantear el diagnóstico desde el laboratorio de Microbiología para determinados síndromes clínicos en los que, de acuerdo con la información científica disponible, cabe una sospecha razonable de causalidad por el HVH8. En la actualidad, el diagnóstico de la infección por HVH8 puede confirmarse mediante análisis por PCR y por métodos serológicos como IFI y EIA.

Tabla 3. Situaciones clínicas en las que incluir el diagnóstico de HVH8.

Situación clínica	Diagnóstico
Estudios epidemiológicos	Anticuerpos frente a antígeno latente y líticos
Síndromes mononucleósicos (niños)	Seroconversión
Trasplantados	
Donante	Presencia de anticuerpos y métodos moleculares
Receptor	Anticuerpos, seroconversión, métodos moleculares
Síndromes linfoproliferativos	Anticuerpos y métodos moleculares
Síndromes hematológicos	Anticuerpos y métodos moleculares

El diagnóstico de enfermedad de HVH8 no es habitual ni sencillo, debido entre otras razones al largo periodo de intervalo hasta la aparición de síntomas en los procesos linfoproliferativos o tumorales; sin embargo, parece conveniente iniciarlo en inmunodeprimidos de larga duración y considerarlo en el trasplante. A pesar de los defectos de sensibilidad y especificidad de los métodos disponibles, parece que se debieran concentrar los intentos diagnósticos de HVH8 en algunos síndromes o situaciones clínicas en las que, por lo expuesto en esta revisión, caben mayores posibilidades de diagnóstico o anticipación de situaciones clínicas trascendentes para el paciente. El listado que aparece en la tabla 3 no pretende ser exhaustivo, pero debería ser objeto de una revisión práctica y una aplicación diagnóstica sistemática y crítica que no se ha realizado todavía en España.

BIBLIOGRAFÍA

- ALBRECHT D, MEYER T, LORENZEN T, STOEHR A, ARNDE R, PLETTENBER A. Epidemiology of HHV-8 infection in HIV-positive patients with and without Kaposi sarcoma: diagnostic relevance of serology and PCR. *J Clin Virol* 2004; 30:145-149.
- CANNON M, LANEY A, PELLET E. Human herpesvirus 8: current issues. *Clin Infect Dis* 2003; 37:82-87.
- CHANG Y, CESARMAN E, PESSIN MS, *et al.* Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266:1865-1869.
- DE PAOLI P. Herpesvirus 8: an update. *Microbes and Infection* 2004; 6:328-335.

- DUKERS N, REZZA G. Human herpesvirus 8 epidemiology: what we do and do not know. *AIDS* 2003; 17:1717-1730.
- HENGGE U, RUZICKA T, TYRING S, *et al* .Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 281-292.
- HENKE GENDO C, SCHULZ TF. Transmission and disease association of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus: recent developments. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 53-57.
- PELLET PE, TIPPLES G. Human herpesviruses 6, 7, and 8. En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). *Manual of clinical microbiology*, vol 2 (8^a ed). Washington: ASM Press, 2003; pp 1341-1359.
- MOORE PS, CHANG Y. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. En: Knipe DM, Howley PM (eds). *Fields. Virology* vol 2 (4^a ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; pp 2803-2833.
- KAYE KM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (Human herpesvirus type 8). En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and practice of infectious diseases* vol 2, (6^a ed). Philadelphia: Churchill Livingstone 2005; pp 1827-1832.
- ORTIZ DE LEJARAZU R, ORTEGA M, PADRÓN F, *et al*. Infección por virus herpes humano-8 (HHV-8) en la práctica hospitalaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20(supl 1):72.
- SPIRA TJ. Comparison of serological assays and PCR for diagnosis of human herpesvirus 8 infection. *J Clin Microb* 2000; 38:2174-2180.