

**Fiebre sin foco y trasplante hepático:
infección por virus del herpes humano
tipo 6 en pacientes trasplantados**

Sr. Editor: En la última década se viene observando el creciente impacto de la infección por el virus del herpes humano tipo 6 (VHH-6) en los pacientes trasplantados. Se ha descrito en trasplantes cardíacos¹, pulmonares¹, renales¹, médula ósea², hepáticos² y renopancreáticos³. Además de actuar como cofactor del citomegalovirus, puede originar cuadros de encefalitis², hepatitis⁴, mielosupresión⁵, neumonitis⁶ o, como en el presente caso, fiebre persistente sin foco^{7,8}.

Otros procesos en los que interviene el VHH-6, no menos importantes

que los anteriores, son los denominados efectos indirectos, que pueden derivarse de la acción del VHH6 sobre los linfocitos T, efectos que podrían favorecer el rechazo del órgano trasplantado, o infecciones oportunistas por hongos y bacterias².

El presente caso correspondía a un varón de 54 años con antecedente de cirrosis hepática de origen enólico en estadio C de Child-Pugh, por lo que se sometió a trasplante hepático de donante varón de 70 años isogrupo. La serología del donante para citomegalovirus era desconocida (negativa en el receptor), por el cual se instauró profilaxis con ganciclovir i.v. (5 mg/kg cada 12 h) durante 14 días. La inmunosupresión inicial fue tacrolimus y prednisona.

En el postoperatorio inmediato se desarrolló un cuadro de rechazo agudo del injerto que se controló subiendo la dosis de tacrolimus. A los 15 días del trasplante fue dado de alta permaneciendo asintomático hasta el día 60 postrasplante, fecha en la que comenzó con fiebre de 38-39 °C sin un foco evidente, por lo que se decidió su ingreso hospitalario.

La temperatura era de 39 °C, pulso regular de 80 lat./min y presión arterial de 100/65 mmHg. No hubo ningún dato destacable en el resto de la exploración. En las pruebas complementarias: hemoglobina de 10,4 g/dl, 5.300 leucocitos (69% polimorfonucleares; 16,5% linfocitos), 145.000 plaquetas y una velocidad de sedimentación globular (VSG) de 27 mm en la primera hora; GOT, 14 U/l; GPT, 19 U/l; GGT, 55 U/l; fosfatasa alcalina, 83 U/l; bilirrubina, 0,3 mg/dl; creatinina, 1,2 mg/dl; urea, 48 mg/dl.

Se realizó una radiografía de tórax y ante la posible existencia de un infiltrado en la base derecha se instauró levofloxacino 500 mg/día durante 14 días. Se tomaron hemocultivos y urocultivos, serología para *Toxoplasma* (se carecía de serología previa), *Leishmania* (el área noroeste de Madrid, donde reside el paciente, es una zona endémica) y aunque no existía ninguna evidencia clínica también se solicitó serología para *Aspergillus*, *Salmonella* y *Bruceella*, todos negativos para infección aguda. Una antigenemia para citomegalovirus fue positiva (75 células) por lo que se inició tratamiento con ganciclovir intravenoso (5 mg/kg cada 12 h) durante 3 semanas hasta la negativización de la antigenemia y PCR CMV. Tras una semana afebril es dado de alta.

A las 2 semanas del alta reapareció la fiebre. La exploración persistía sin cambios. En las pruebas complementarias la hemoglobina era de 10,6 g/dl, y leucocitos de 7.400. La función hepática y renal no se había alterado. Se tomaron nuevos hemo-

cultivos, y urocultivos, así como cultivos para micobacterias en sangre y orina, se realizó ecografía abdominal, TC toracoabdominal, ecocardiograma, gammagrafía con galio, una biopsia hepática y de médula ósea, y se obtuvieron resultados negativos en todas estas pruebas.

Otras pruebas: PCR y antigenemia frente a citomegalovirus, ADN del virus de Epstein-Barr, y serología para VHH-6, todo negativo excepto la serología (IgG e IgM) positiva y PCR para VHH-6. Tras bajar la dosis de inmunosupresores el paciente quedó afebril, situación que se mantiene en el momento actual.

La infección por VHH-6 es muy común en seres humanos. Tras la infección primaria, que sucede en el 90% de los casos durante la infancia, el virus permanece latente en los monocitos/macrófagos. La mayor parte de las infecciones en trasplantados se produce por reactivación de estos virus endógenos, lo cual ocurre entre la segunda y la octava semana postrasplante⁸. Los principales factores relacionados con la reactivación son el rechazo agudo y las altas dosis de esteroides⁴. La incidencia descrita de infección por VHH-6 tras el trasplante hepático oscila entre el 14 y el 82%⁹, y uno de los cuadros con los que se asocia es la fiebre sin foco.

La fiebre es el principal síntoma de alarma en los pacientes trasplantados, y en ocasiones el único. Puede ser expresión de rechazo o de multitud de posibles infecciones, de aquí la importancia de la presente revisión. Existe un estudio que evalúa los episodios febriles en los receptores de un trasplante hepático y que muestra que la infección por VHH-6 representa el 71% de los cuadros de fiebre atribuible a virus⁷. Estos datos han sido confirmados por otras publicaciones. Yoshikawa et al⁸ investigaron la infección por VHH-6 tras el trasplante hepático y evaluaron el papel que desempeñaba la presencia de ADN del VHH-6, determinado mediante PCR sobre plasma de un total de 47 donantes y sus respectivos receptores. Únicamente la fiebre sin foco presentó una asociación estadísticamente significativa con la actividad replicativa de este virus tras el trasplante.

Hoy en día no existe un tratamiento validado para esta infección, aunque en general se recomienda el ganciclovir como primera opción. *In vitro*, foscarnet ha mostrado ser más efectivo inhibiendo la replicación del VHH-6 que el aciclovir o el ganciclovir¹⁰. Pero tal vez, como se ha demostrado en nuestro caso, es probable que el descenso de la inmunosupresión sea suficiente para disminuir la actividad replicativa del virus.

Felipe Blasco^a, José María Moreno^b,
María José García-Navarro^a
y Valentín Cuervas-Mons^b

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. ^bUnidad de Trasplante Hepático. Hospital Puerta de Hierro. Universidad Autónoma de Madrid. España.

Bibliografía

1. Jacobs F, Knoop C, Brancart F, Gilot P, Melot C, Byl B, et al. Human herpesvirus-6 infection after lung and heart-lung transplantation: a prospective longitudinal study. Transplantation. 2003;75:1996-2001.
2. Benito M, Moreno A, Pumarola T, Marcos MA. Virus del herpes humano 6 y 7 en receptores de trasplantes. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003;21:424-32.
3. Benito N, Ricart MJ, Pumarola T, Marcos MA, Oppenheimer F, Moreno A. Infection with Human Herpesvirus 6 after Kidney-Pancreas Transplant. Am J Transplantation. 2004; 4:1197.
4. Lautenschlager I, Hockerstedt K, Linnavouri K, TasKinen E. Human herpesvirus-6 infection after liver transplantation. Clin Infect Dis. 1998;26:59-65.
5. Ljungman P, Wang FZ, Clark DA, Emery VC, Remberger M, Ringden O, et al. High levels of human herpesvirus 6 DNA in peripheral blood leucocytes are correlated to platelet engraftment and disease in allogeneic stem cell transplant patients. Br J Haematol. 2000;111:774-81.
6. Carrigan DR, Drobyski WR, Russler SK, Tapper MA, Knox KK, Ash RC. Interstitial pneumonitis associated with human herpesvirus-6 infection after marrow transplantation. Lancet. 1991;338:147-9.
7. Rogers J, Rohal S, Kusne S. Human herpesvirus-6 (HHV-6) viremia is an independent predictor of invasive fungal infections in liver transplant recipients. (Abstract 1959). In Program and Abstracts of the 39th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. San Francisco. USA, 1999.
8. Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K, Suga S, Iida K, Saito Y, et al. Human herpesvirus 6 infection after living related liver transplantation. J Med Virol. 2000;62:52-9.
9. Razonable RR, Paya CV. The impact of human herpesvirus-6 and 7 infection on the outcome of liver transplantation. Liver Transpl. 2002;8:651-8.
10. Reyman D, Naesens L, Balzarini J, Holy A, Dvovakova H, De Clercq E. Antiviral activity of selected acyclic nucleoside analogues against human herpesvirus-6. Antiviral Res. 1995;28:343-57.