

Herpesvirus humano 6: Revisión y su papel en Pediatría

J. EIROS*, J. I. REGUERA*, R. BACHILLER**, R. ORTIZ DE LEJARAZU*, A. RODRÍGUEZ TORRES*

RESUMEN: El Herpesvirus Humano 6 (HVH-6) se aisló en 1986 a partir de enfermos con diversos procesos linfoproliferativos e individuos infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Se ha comprobado que desde el punto de vista molecular, biológico e inmunológico es distinto a los herpesvirus humanos conocidos. La prevalencia de anticuerpos (Ac) frente a HVH-6 es elevada en pacientes con ciertos procesos tumorales, enfermedad de Sjögren y sarcoidosis. La mayoría de los individuos se infectan en la primera infancia. La seroconversión ocurre entre el primer y tercer año de edad. Se le ha implicado como agente causal del Exantema Súbito, enfermedad frecuente en niños de 6 meses a 3 años; debido a su aislamiento a partir de células mononucleares de sangre periférica. La seroconversión frente a HVH-6 se ha documentado también en esos niños. Los mecanismos de transmisión no están todavía aclarados, posiblemente exista difusión desde la madre al niño. PALABRAS CLAVE: HERPESVIRUS HUMANO 6. EXANTEMA SÚBITO.

HUMAN HERPESVIRUS 6: A REVIEW AND PEDIATRIC ROLE. (SUMMARY): Human herpesvirus-6 (HHV-6) was first isolated in 1986 from lymphoproliferative disorders patients and patients with Immunodeficiency Virus infected. HHV-6 is distinct from known human herpesviruses, biologically, immunologically and by molecular analysis. The prevalence of HHV-6 antibody and a elevated in sera from certain malignancies, Sjögren's syndrome and sarcoidosis. Most subjects are infected in early childhood. Seroconversion occurred between 1 and 3 years of age. Has been implicated as a causative agent of exantema subitum, a disease common in infants and children 6 months to 3 years, because was frequently isolated from peripheral blood mononuclear cells. Seroconversion against HHV-6 was also documented in these infants. The mode of transmission of HHV-6 is unclear, mother to child diffusion is plausible. KEY WORDS: HUMAN HERPESVIRUS-6. EXANTHEMA SUBITUM.

INTRODUCCIÓN

El herpesvirus humano tipo 6 (HVH-6) se aisló en 1986 a partir de individuos infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y de enfermos con diversos procesos linfoproliferativos (1). Inicialmente se le denominó «Virus Linfo-

trópico Humano de células B» (HBLV), debido a que las primeras células en las que se encontró fueron linfocitos B (2).

Mediante estudios de biología molecular se ha comprobado que desde el punto de vista estructural, biológico e inmunológico es distinto a los herpesvirus humanos

* Microbiología. Facultad de Medicina. Valladolid.

** Pediatra. Centro de Salud «Pintor Oliva». Palencia.

conocidos hasta ahora (3-7). En los últimos años se han publicado tasas de anticuerpos (Ac) frente a HVH-6 en población general que se sitúan entre el 26 % y 63 %, según el rigor del criterio de positividad establecido (8, 9). En diversas entidades clínicas tales como la enfermedad de Sjögren sarcoidosis y síndrome de astenia crónica del adulto los niveles de seropositividad son muy elevados (10-13).

En pediatría se le ha propuesto como agente causal del *Exantema Súbito* (E.S.) (14, 15). Si bien la firmeza de esta hipótesis cobra autenticidad mediante la aparición en la literatura de trabajos que así lo indican (16-18), los mecanismos relativos a su epidemiología no están definitivamente establecidos (19).

VIROLOGÍA

Clasificación. Como hemos señalado el HVH-6 se incluye dentro de la familia *Herpesviridae*. La clasificación de los herpesvirus que afectan al hombre conocidos hasta la actualidad se efectúa de acuerdo con sus propiedades biológicas, estructura, genoma y características de su crecimiento en cultivos de tejidos (20). Este último aspecto resulta de particular utilidad para agru-

par a los herpesvirus en tres subfamilias: alfa, beta y gamma, cuyos rasgos diferenciadores se exponen en la Tabla I.

Morfología y Estructura. Los estudios ultraestructurales han puesto de manifiesto que se trata de un virus envuelto, de alrededor de 200 nm. Posee una cápside de simetría icosaédrica de 162 capsómeros y un core con ADN bicatenario enrollado alrededor de una masa cilíndrica (10).

Se han detectado hasta el momento actual, mediante radioinmunoprecipitación e inmunoelectrotransferencia del virus purificado, cerca de una veintena de proteínas cuyo peso molecular (P.m.) oscila entre 200 y 30 Kda (21, 22). Tiene interés el elevado poder antigénico de la proteína de nucleocápside de 101 Kda. de P.m., que resulta de gran utilidad como marcador serológico de la infección por este virus (23).

Genoma. En el proceso de secuenciación de su ácido nucleico se han observado fragmentos homólogos a los de otros herpesvirus (24, 25). No obstante, su dotación genómica se ha identificado con entidad propia y consta aproximadamente de 170.000 pares de bases de longitud (3, 5).

TABLA I. CLASIFICACIÓN DE LOS HERPESVIRUS HUMANOS CONOCIDOS HASTA LA ACTUALIDAD

DENOMINACION	OTRA DESIGNACION	SUBFAMILIAS	CRECIMIENTO	
			tipo	gama de tejidos susceptibles
Virus Herpes Simplex Tipo 1	Herpesvirus humano 1	Alfa	Rápido	Amplia
Virus Herpes Simplex Tipo 2	Herpesvirus humano 2	Alfa	Rápido	Amplia
Virus Varicela-Zoster	Herpesvirus humano 3	Alfa	Rápido	Amplia
Virus Epstein-Barr	Herpesvirus humano 4	Gamma	Lento	Limitada (células linfoblastoides)
Citomegalovirus	Herpesvirus humano 5	Beta	Lento	Limitada (fibroblastos)
Virus B linfotrópico	Herpesvirus humano 6	Gamma	Lento	Limitada (células linfoblastoides)

PATOGENIA Y CLÍNICA

Los mecanismos de patogenicidad del establecimiento de la infección por HVH-6 están en estudio, si bien se conocen ya algunos aspectos de notable importancia. Posee un tropismo celular que abarca no sólo a los linfocitos B, como se describió originalmente (1), sino también a linfocitos T, megacariocitos y células de glioblastoma (2, 26-28). Una propiedad fundamental que comparte con los herpesvirus de la subfamilia gamma, consiste en su capacidad de latencia en los tejidos linfoides (29, 30). En este sentido y con el fin de obviar la posibilidad de expresión de HVH-6 latente en células mononucleares se han diseñado métodos de cocultivo con células mononucleares de controles sanos (los más empleados son los linfocitos de sangre de cordón), que garantizan así la fiabilidad de la metodología utilizada (19, 31).

Su reconocimiento inicial a partir de personas infectadas con VIH (1) y con trastornos linfoproliferativos (linfadenopatía angioinmunoblástica, linfoma cutáneo de células T, linfoma inmunoblástico) (1, 32) abrió una de las líneas de investigación que mayores contribuciones están aportando al establecimiento de los determinantes de patogenicidad del HVH-6. Del estudio de las interrelaciones entre el HVH-6 y el VIH se conoce que ambos virus infectan células que expresan receptores CD4 en su membrana (33-35) y a nivel genómico el HVH-6 puede transactivar el gen promotor del VIH (36). De este modo el HVH-6 puede actuar como cofactor en la progresión de la infección por VIH (28, 37, 38).

Han sido además estrechamente relacionadas con el HVH-6, entre otros, procesos como: el síndrome de Sjögren (10), la Sarcoidosis (11), el síndrome de fatiga cró-

nica (12, 13) y la encefalomiелitis miálgica (39).

Nuestro interés se centra en revisar de manera específica los hallazgos relacionados con el Exantema Súbito.

SEROPREVALENCIA

El conocimiento de la prevalencia de Ac frente a HVH-6 resulta útil para efectuar una aproximación fiable a su difusión. Cuando se analizan muestras globales de población, adecuadamente elegidas, los niveles de seropositividad oscilan entre el 26 % y el 63 %, según el método empleado (8, 9, 40).

Existe un notable número de trabajos que refieren el nivel de Ac antiHVH-6 según la edad (9, 17, 41-48). En los estudios serológicos llevados a cabo en lactantes se ha encontrado que la tasa de Ac decrece en niños desde el nacimiento, donde oscila entre el 41 % y el 89 %, (17, 41, 43, 45) hasta el quinto mes, con porcentajes que en ocasiones son del 5 % al 7 % (41, 43). La mayoría de los autores coinciden en que este descenso se debe a un aclaramiento de Ac transferidos pasivamente desde la madre (17, 43, 45). A partir del sexto mes los Ac ascienden hasta los 12 meses, edad en la que la prevalencia se sitúa entre el 60 % y el 80 % (43-47). A los 4 años los niveles de positividad alcanzan valores similares a los de la edad adulta; existiendo en la literatura revisada uniformidad al destacar que el contacto con el HVH-6 ocurre en edades tempranas de la vida (41, 43). Hay sin embargo discrepancias al establecer el criterio de positividad en la detección de Ac frente a HVH-6 y por ello la proporción de seropositivos en un determinado rango de edad varía según los autores. Estos aspectos se recogen, junto al país de realización de cada estudio en la Tabla II.

TABLA II. PREVALENCIA DE Ac FRENTE A HVH-6 EN DIFERENTES GRUPOS DE EDAD CON INTERÉS PEDIÁTRICO

AUTOR	REFE- RENCIA	AÑO	PAÍS	PORCENTAJE DE Ac SEGÚN LA EDAD							
				Meses			Años				
				1	5	12	1-4	5-9	10-14	15-19	
ANDRE, M. y cols.	42	1988	Alemania	—	—	—	66 %	61 %	62 %	52 %	
BRIGGS, M. y cols.	43	1988	Gran Bretaña	41 %	7 %	63 %	61 %	56 %	58 %	65 %	
BROWN, N. A. y cols.	44	1988	EE.UU.	—	—	64 %	94 %	77 %	68 %	67 %	
KNOWLES, W. A. y cols.	45	1988	Gran Bretaña	71 %	29 %	76 %	75 %	—	—	—	
LINDE, A. y cols.	47	1988	Suecia	—	—	60 %	85 %	—	—	—	
SAXINGER, C. y cols.	9	1988	EE.UU.	—	—	—	77 %	—	—	—	
OKUNO, T. y cols.	41	1989	Japón	52 %	5 %	83 %	—	—	70 %	70 %	
VEDA, K. y cols.	17	1989	Japón	89 %	26 %	75 %	—	—	—	—	
LEVY, J. A. y cols.	46	1990	EE.UU.	—	36 %	85 %	90 %	90 %	95 %	95 %	
CILLA, G. y cols.	48	1990	España	—	—	71 %	67 %	—	—	—	

EXANTEMA SÚBITO (E.S.)

Desde la descripción de los primeros casos de E.S. se ha catalogado como una enfermedad infecciosa (49, 50). Clínicamente se caracteriza por un período de fiebre alta de 1 a 5 días de duración, sin signos de focalidad; que cede bruscamente, dando lugar a la aparición del exantema. Este consiste en una erupción de maculopápulas finas, aisladas y poco confluentes que comienza en el tronco, se extiende a los brazos y al cuello, pudiendo afectar ligeramente a la cara y a las extremidades inferiores. Se desvanece en 24 horas, sin descamación ni pigmentación residual (51, 52). Desde hace varias décadas el diagnóstico del E.S. radica fundamentalmente en la presentación clínica de la secuencia fiebre-exantema (53).

Son varios los autores que han aislado, durante los tres últimos años, el HVH-6 a partir de células mononucleares de sangre periférica en niños, durante la fase aguda de la enfermedad (14, 16, 19), (Tabla III). Existe unanimidad entre todos los trabajos al insistir en la necesidad de que la muestra sea tomada durante el período

febril, antes de la aparición del rash. Incluso existen publicaciones que documentan su aislamiento en casos atípicos con fase febril, sin aparición de exantema (54). La metodología necesaria para realizar estos procedimientos es laboriosa y queda limitada a grupos muy especializados.

La obtención de dos muestras de suero de los niños, una en la fase precoz y otra en fase de convalecencia, permite comprobar la existencia de una seroconversión frente a HVH-6 en la mayoría de los casos de E.S., oscilando en las series revisadas entre el 84 % y el 100 % (14-19).

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Parece firmemente establecido que la mayoría de los individuos sufren la primoinfección por HVH-6 durante los tres primeros años de vida (41, 45, 55, 56). Cuando se manifiesta clínicamente da lugar, como hemos señalado, al E.S. (14, 16, 57). En la edad adulta puede existir eliminación viral asintomática en sujetos sanos, que se interpreta como reactivación del

TABLA III. IDENTIFICACIÓN DEL HVH-6 COMO AGENTE CAUSAL DEL EXANTEMA SÚBITO

AUTOR	REFERENCIA	N.º PACIENTES	EDAD	AISLAMIENTO VIRAL (fase aguda)	SEROCONVERSIÓN (fase convaleciente)
YAMANISHI, K. y cols.	14	4	6 meses	100 %	100 %
TAKAHASI, K. y cols.	15	7	1- 8 meses	—	100 %
ASANO, Y. y cols.	16	43	4-11 meses	100 %*	100 %
VEDA, K. y cols.	17	14	3-22 meses	—	84 %
YOSHIYAMA, H. y cols.	19	22	4-16 meses	59 %	90 %

* En los dos primeros días del período febril.

HVH-6 y no se asocia a cambios en el título de Ac (4, 31, 58).

Los mecanismos relativos a su transmisión son menos conocidos. Hay dos hechos documentados, en primer lugar la saliva constituye un fluido orgánico en el que se aísla HVH-6 de manera habitual (19, 59). Se está estudiando la posible ruta de difusión entre madre e hijo y de los niños entre sí (19). En segundo lugar hay casos comunicados de seroconversión a HVH-6 tras trasplantes de órganos (60, 61).

Los modelos epidemiológicos que se adoptan como guía para conocer la cadena de infección de HVH-6 son los seguidos en su día para el virus de Epstein Barr (62, 63).

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

El diagnóstico de laboratorio de la infección producida por el HVH-6 puede realizarse mediante el aislamiento y cultivo del virus, detección de antígeno y determinación de Ac frente a él.

El aislamiento se realiza a partir de muestras que contienen células infectadas, preferentemente células mononucleares de sangre periférica (1, 19). Las líneas celulares sensibles utilizadas son variadas (2, 10).

La infección por HVH-6 en cultivos celulares puede ser detectada mediante la visualización de cambios morfológicos, utilizando técnicas de inmunofluorescencia (IF) y microscopía electrónica (10, 19, 64-66). Además existen metodologías para investigar la presencia de ácido nucleico viral tales como el «Southern blot» y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (5-7) cuyo empleo se realiza en centros muy especializados.

Las técnicas más asequibles y de mayor difusión son aquellas que permiten determinar Ac frente al HVH-6 en suero del paciente, entre las que destacan las que detectan Ac frente a la proteína de nucleocápside de 101 Kda (23). Los problemas iniciales de reactividad cruzada con otros herpesvirus (67-69) se solventan mediante el desarrollo de pruebas con mayor especificidad y con criterios más rigurosos (70). En el momento actual existe una prueba comercializada de inmunofluorescencia, utilizable sólo en estudios serológicos de cribado en investigación.

Previsiblemente en el futuro se desarrollará una gama de marcadores serológicos (IgG, e IgM) frente a antígeno de nucleocápside viral y frente a otros constituyentes antigénicos, tal y como existe para el VEB.

AGRADECIMIENTO

Queremos expresar nuestro agradecimiento a D.^a Isabel Heredero por su colaboración en la elaboración del presente texto.

BIBLIOGRAFIA

1. SALAHUDDIN, S. Z.; ABLASHI, D. V.; MARKHAM, P. D. y cols.: *Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders*. Science 1986; 234: 596-601.
2. ABLASHI, D. V.; SALAHUDDIN, S. Z.; JOSEPHS, S. F. y cols.: *HBLV (or HHV-6) in human cell lines*. Nature 1987; 329: 207.
3. JOSEPHS, S. F.; SALAHUDDIN, S. Z.; ABLASHI, D. V.; SCHACHTER, F.; WONG-STAAAL, F.; GALLO, R. C.: *Genomic analysis of the Human B-Lymphotropic Virus (HBLV)*. Science 1986; 234: 601-603.
4. LÓPEZ, C.; PELLETT, P.; STEWART, J. y cols.: *Characteristics of human herpesvirus-6*. J. Infect. Dis. 1988; 157: 1.271-1.273.
5. JOSEPHS, S. F.; ABLASHI, D. V.; SALAHUDDIN, S. Z. y cols.: *Molecular studies of HHV-6*. J. Virol. Methods 1988; 21: 179-190.
6. BUCHBINDER, A.; JOSEPHS, S. F.; ABLASHI, D. V. y cols.: *Polymerase chain reaction amplification and in situ hybridization for the detection of human B-lymphotropic virus*. J. Virol. Methods 1988; 21: 191-197.
7. BALACHANDRAN, N.; AMELSE, R. E.; ZHOU, W. W.; CHANG, C. K.: *Identification of proteins specific for human herpesvirus 6-infected human T-cells*. J. Virol. 1989; 63: 2.835-2.840.
8. KRUEGER, G. R. F.; KOCH, B.; RAMÓN, A. y cols.: *Antibody prevalence to HBLV (human herpesvirus-6, HHV-6) and suggestive pathogenicity in the general population and in patients with immune deficiency syndromes*. J. Virol. Methods 1988; 21: 125-131.
9. SAXINGER, C.; POLESKY, H.; EBY, N. y cols.: *Antibody reactivity with HBLV (HHV-6) in U. S. populations*. J. Virol. Methods 1988; 21: 199-208.
10. ABLASHI, D. V.; JOSEPHS, S. F.; BUCHBINDER, A. y cols.: *Human B-lymphotropic virus (human herpesvirus-6)*. J. Virol. Methods 1988; 21: 29-48.
11. BIBERFELD, P.; PETREN, A. L.; EKLUND, A. y cols.: *Human herpesvirus-6 (HHV-6, HBLV) in Sarcoidosis and lymphoproliferative disorders*. J. Virol. Methods 1988; 21: 49-59.
12. CUENDE, J. I.; CIVEIRA, M. P.; RIEZU-BOJ, J. I.; CASTILLA, A.; PRIETO, J.: *Virus herpes humano tipo 6 y síndrome de astenia crónica*. Med. Clín. (Barc.) 1990; 94: 721-724.
13. KRUEGER, G. R. F.; KOCH, B.; ABLASHI, D. V.: *Persistent fatigue and depression in patient with antibody to human B-lymphotropic virus*. Lancet 1987; 2: 36.
14. YAMANISHI, K.; OKUNO, T.; SHIRAKI, K. y cols.: *Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum*. Lancet 1988; 1: 1.065-1.067.
15. TAKAHASHI, K.; SONODA, S.; KAWAKAMI, K. y cols.: *Human herpesvirus-6 and exanthem subitum*. Lancet 1988; 1: 1.463.
16. ASANO, Y.; YOSHIKAWA, T.; SUGA, S. y cols.: *Viremia and neutralizing antibody response in infants with exanthem subitum*. J. Pediatr. 1989; 114: 535-539.
17. UEDA, K.; KUSUHARA, K.; HIROSE, M. y cols.: *Exanthem Subitum and antibody to Human Herpesvirus 6*. J. Infect. Dis. 1989; 159: 750-752.
18. YOSHIDA, T.; YOSHIYAMA, H.; SUZUKI, E.; HARADA, S.; YANAGI, K.; YAMAMOTO, N.: *Immune response of patients with Exanthema Subitum to Human Herpesvirus Type 6 (HHV-6) polypeptides*. J. Infect. Dis. 1989; 160: 901-902.
19. YOSHIYAMA, H.; SUZUKI, E.; YOSHIDA, T.; KAJI, T.; YAMAMOTO, N.: *Role of human herpesvirus 6 infection in infants with exanthema subitum*. Pediatr. Infect. Dis. 1990; 9: 71-74.
20. STRAUS, S. E.: *Introduction to Herpesviridae*. En Mandell, G. L., Douglas, R. G., Bennett, J. E. edit. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York. Churchill Livingstone 1990; pp. 1.139-1.144.
21. SHIRAKI, K.; OKUNO, T.; YAMANISHI, K.; TAKAHASHI, M.: *Virion and nonstructural polypeptides of human herpesvirus-6*. Virus Res. 1989; 13: 173-178.
22. LITTLER, E.; LAWRENCE, G.; LIU, M. Y.; BARRRELL, B. G.; ARRAND, J. R.: *Identification, cloning, and expression of the major capsid protein gene of human herpesvirus 6*. J. Virol. 1990; 64: 714-722.
23. YAMAMOTO, M.; BLACK, J. B.; STEWART, J. A.; LÓPEZ, C.; PELLETT, P. E.: *Identification of a*

- nucleocapsid protein as a specific serological marker of Human Herpesvirus 6 infection.* J. Clin. Microbiol. 1990; 28: 1.957-1.962.
24. EFSTATHIOU, S.; GOMPELS, U. A.; CRAXTON, M. A.; HONESS, R. W.; WARD, K.: *DNA homology between a novel Human Herpesvirus (HHV-6) and human Cytomegalovirus.* Lancet 1988; 1: 63-64.
 25. LAWRENCE, G. L.; CHEE, M.; CRAXTON, M. A.; GOMPELS, U. A.; HONESS, R. W.; BARRELL, B. G.: *Human Herpesvirus 6 is closely related to human Cytomegalovirus.* J. Virol. 1990; 64: 287-299.
 26. LUSSO, P.; SALAHUDDIN, S. Z.; ABLASHI, D. V.; GALLO, R. C.: *Diversified tropism of HBLV (human herpesvirus 6).* Lancet 1987; 2: 743-744.
 27. BLACK, J. B.; SANDERLIN, K. C.; GOLDSMITH, C. S.; GARY, H. E.; LÓPEZ, C.; PELLET, P. E.: *Growth properties of human herpesvirus-6 strain Z29.* J. Virol. Methods. 1989; 26: 133-145.
 28. DI LUCA, D.; KATSAFANAS, G.; SCHIRMER, E. C.; BALACHANDRAN, N.; FRENKEL, N.: *The replication of viral and cellular DNA in human herpesvirus 6-infected cells.* Virology 1990: 175: 199-210.
 29. KRUEGER, G. R.; RAMÓN, A.: *Overview of immunopathology of chronic active herpesvirus infection.* J. Virol. Methods. 1988; 21: 11-12.
 30. PROU, O.; COUROUCE, A. M.: *Human B Lymphotropic Virus (HBLV) ou Human Herpes Virus 6 (HHV-6).* Rev. Fr. Transfus. Hemobiol. 1989; 32: 203-213.
 31. HARNETT, G. B.; FARR, T. J.; PIETROBONI, G. R.; BUCENS, M. R.: *Frequent shedding of human herpesvirus 6 in saliva.* J. Med. Virol. 1990; 30: 128-130.
 32. KRUEGER, G. R.; ABLASHI, D. V.; SALAHUDDIN, S. Z.; JOSEPHS, S. F.: *Diagnosis and differential diagnosis of progressive lymphoproliferation and malignant lymphoma in persistent active herpesvirus infection.* J. Virol. Methods 1988; 21: 255-264.
 33. TAKAHASHI, K.; SONODA, S.; HIGASHI, K. y cols.: *Predominant CD4 T-lymphocyte tropism of human herpesvirus 6-related virus.* J. Virol. 1989; 63: 3.161-3.163.
 34. LUSSO, P.; ENSOLI, B.; MARKHAM, P. D. y cols.: *Productive dual infection of human CD4+ T lymphocytes by HIV-1 and HHV-6.* Nature 1989; 337: 370-373.
 35. FRENKEL, N.; SCHIRMER, E. C.; WYATT, L. S. y cols.: *Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990; 87: 748-752.
 36. HORVAT, R. T.; WOOD, C.; BALACHANDRAN, N.: *Transactivation of human immunodeficiency virus promotor by human herpesvirus 6.* J. Virol. 1989; 63: 970-973.
 37. PIETROBONI, G. R.; HARNETT, G. B.; BUCENS, M. R.: *Centrifugal enhancement of human immunodeficiency virus (HIV) and human herpesvirus type 6 (HHV-6) infection in vitro.* J. Virol. Methods 1989; 24: 85-90.
 38. PIETROBONI, G. R.; HARNETT, G. B.; FARR, T. J.; BUCENS, M. R.: *Human herpes virus type 6 (HHV-6) and its in vitro effects on human immunodeficiency virus (HIV).* J. Clin. Pathol. 1988; 41: 1.310-1.312.
 39. WAKEFIELD, D.; LLOYD, A.; DWYER, J.; SALAHUDDIN, S. Z.; ABLASHI, D. V.: *Human herpesvirus-6 and meningitis encephalomyelitis.* Lancet 1988; 1: 1.059.
 40. ASADA, H.; YALCIN, S.; BALACHANDRA, K.; HIGASHI, K.; YAMANISHI, K.: *Establishment of titration system for Human Herpesvirus 6 and evaluation of neutralizing antibody response to the virus.* J. Clin. Microbiol. 1989; 27: 2.204-2.207.
 41. OKUNO, T.; TAKAHASHI, K.; BALACHANDRA, K. y cols.: *Seroepidemiology of Human Herpesvirus 6 infection in normal children and adults.* J. Clin. Microbiol. 1989; 27: 651-653.
 42. ANDRÉ, M.; MATZ, B.: *Antibody responses to Human Herpesvirus 6 and other herpesvirus.* Lancet 1988; 2: 1.426.
 43. BRIGGS, M.; FOX, J.; TEDDER, R. S.: *Age prevalence of antibody to Human Herpesvirus 6.* Lancet 1988; 1: 1.058-1.059.
 44. BROWN, N. A.; SUMAYA, C. V.; LIU, C. y cols.: *Fall in Human Herpesvirus 6 seropositivity with age.* Lancet 1988; 2: 396.
 45. KNOWLES, W. A.; GARDNER, S. D.: *High prevalence of antibody to Human Herpesvirus 6 and seroconversion associated with rash in two infants.* Lancet 1988; 2: 912-913.
 46. LEVY, J. A.; FERRO, F.; GREENSPAN, D.; LENNETTE, E. T.: *Frequent isolation of HHV-6 from saliva and high seroprevalence of the virus in the population.* Lancet 1990; 1: 1.047-1.050.
 47. LINDE, A.; DAHL, H.; WAHREN, B.; FRIDELL, E.; SALAHUDDIN, Z.; BIBERFELD, P.: *IgG antibodies to Human Herpesvirus 6 in children and adults both in primary Epstein-Barr virus and Cytomegalovirus infections.* J. Virol. Methods 1988; 21: 117-123.
 48. CILLA, G.; URBIETA, M.; ITURRIZA, M.; GARCÍA-ARENZANA, J. M.; PÉREZ TRALLERO, E.: *Infección por Virus Grupo Herpes incluido Herpes 6. Prevalencia en Guipúzcoa. Libro de resúmenes del IV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas.* Madrid, 6-9 de mayo de 1990, n.º E2/11.

49. PLATA RUEDA, E.: *Diagnóstico diferencial de los exantemas*. En Meneghello J. R., Fanta, E., Macaya, J., Soriano, H. edit. *Pediatría*. Barcelona. Doyma SA. 1985; pp. 597-602.
50. PHILLIPS, C. F.: *Exantema Súbito (Roseola infantil)*. En Behrman, R. E., Vaughan, V. C., edit. *Nelson Tratado de Pediatría*. Madrid, McGraw Hill Interamericana 1989; pp. 708-709.
51. COLLADO QUERO, F.: *Diagnóstico clínico de los exantemas infecciosos (II)*. En Sánchez Villares, E. edit. *Pediatría Básica*. Madrid. IDEPSA 1980; pp. 676-685.
52. BLANCO QUIRÓS, A.: *Sarampión, Rubéola, otras enfermedades exantemáticas*. En Hernández, M. edit. *Pediatría*. Madrid. Ediciones Díaz de Santos 1989; pp. 941-948.
53. ZAPATERO, F.: *Diagnóstico de las enfermedades exantemáticas agudas*. *Bol. Soc. Cast. Ast. León. Pediatr.* 1964; 5: 513-523.
54. SUGA, S.; YOSHIKAWA, T.; ASANO, Y.; YAZAKI, T.; HIRATA, S.: *Human Herpesvirus-6 infection (exanthem subitum) without rash*. *Pediatrics* 1989; 83: 1.003-1.006.
55. BALACHANDRA, K.; AYUTHAYA, P. I.; AUWANIT, W. y cols.: *Prevalence of antibody to Human Herpesvirus 6 in women and children*. *Microbiol. Immunol.* 1989; 33: 515-518.
56. ENDERS, G.; BIBER, M.; MEYER, G.; HELFTENBEIN, E.: *Prevalence of antibodies to Human Herpesvirus 6 in different age groups, in children with exanthema subitum, other acute exanthematous childhood diseases, Kawasaki syndrome, and acute infections with other Herpesvirus and HIV*. *Infection* 1990; 18: 12-15.
57. PORTOLANI, M.; CERPELLI, C.; PIETROSEMOLI, P. y cols.: *Isolation of HHV-6 related virus from children affected by infectious syndrome*. *Arch. Virol.* 1990; 110: 143-149.
58. DOWNING, R. G.; SEWANKAMBO, N.; SERWADDA, D. y cols.: *Isolation of Human Lymphotropic Herpesvirus from Uganda*. *Lancet* 1987; 2: 390.
59. PIETROBONI, G. R.; HARNETT, G. B.; BUCENS, M. R.; HONESS, R. W.: *Isolation of Human Herpesvirus 6 from saliva*. *Lancet* 1988; 1: 1.059.
60. CHOU, S.; SCOTT, K. M.: *Rises in antibody to Human Herpesvirus 6 detected by enzyme immunoassay in transplant recipients with primary Cytomegalovirus Infection*. *J. Clin. Microbiol.* 1990; 28: 851-854.
61. MORRIS, D. J.; LITTLER, E.; JORDAN, D.; ARRAND, J. R.: *Antibody responses to Human Herpesvirus 6 and other herpesvirus*. *Lancet* 1988; 1: 1.425-1.426.
62. KIRCHESCH, H.; MERTENS, T.; BURKHARDT, U.; KRUPPENBACHER, J. P.; JOFFKEN, A.; EGGERS, H. J.: *Seroconversion against Human Herpesvirus-6 (and other Herpesvirus) and clinical illness*. *Lancet* 1988; 2: 273-274.
63. LINDE, A.; FRIDELL, E.; DAHL, H.; ANDERSSON, J.; BIBERFELD, P.; WAHREN, B.: *Effect of primary Epstein-Barr virus infection on Human Herpesvirus 6, cytomegalovirus, and measles virus immunoglobulin G titers*. *J. Clin. Microbiol.* 1990; 28: 211-215.
64. YOSHIDA, M.; UNO, F.; BAI, Z. L. y cols.: *Electron microscopic study of a herpes-type virus isolated from an infant with exanthem subitum*. *Microbiol. Immunol.* 1989; 33: 147-154.
65. TEDDER, R. S.; BRIGGS, M.; CAMERON, C. H.; HONESS, R.; WHITTLE, H.: *A novel Lymphotropic Herpesvirus*. *Lancet* 1987; 2: 390-392.
66. BECKER, W. B.; ENGBRECHT, S.; BECKER, M. L. B. y cols.: *New T-Lymphotropic Human Herpesviruses*. *Lancet* 1989; 1: 41.
67. IRVING, W. L.; CUNNINGHAM, A. L.; KEOGH, A.; CHAPMAN, J. R.: *Antibody to both Human Herpesvirus 6 and Cytomegalovirus*. *Lancet* 1988; 2: 630-631.
68. LARCHER, C.; HUEMER, H. P.; MARGREITER, R.; DIERICH, M. P.: *Serological cross-reaction of Human Herpesvirus-6 with Cytomegalovirus*. *Lancet* 1988; 2: 963-964.
69. BUCHBINDER, A.; ABLASHI, D. V.; SAXINGER, C. y cols.: *Human Herpesvirus-6 and cross-reactivity with other herpesviruses*. *Lancet* 1989; 1: 217.
70. SUGA, S.; YOSHIKAWA, T.; ASANO, Y.; YAZAKI, T.; OZAKI, T.: *Neutralizing antibody assay for Human Herpesvirus-6*. *J. Med. Virol.* 1990; 30: 14-19.

Petición de Separatas:

J. M. EIROS BOUZA
 Microbiología. Facultad de Medicina.
 C/ Ramón y Cajal, 7
 47005 VALLADOLID