



Arthur Löve

NÝ HERPESVEIRA: HERPES 6

INNGANGUR

Árið 1986 uppgötvaðist af tilviljun ný herpesveira í mönnum. Frumuskemmdir, þ.e. risafrumumyndanir sáust í eítílfrumuræktunum (lymphocytum) frá sjúklingum með ýmis eitlaæxli og einnig eyðni (1,2). Í rafeindasmásjá sáust eindir, sem líktust mjög herpesveirum, en mótefni gegn öðrum þekktum herpesveirum hvörfuðust ekki við þessa nýju veiru. Kjarnsýrurannsóknir leiddu ekki heldur í ljós þekktu herpesveiru. Var því talið að um nýja herpesveiru væri að ræða. Var nýja veiran fyrst einangruð frá B-eítílfrumum og því fyrst nefnd »human B cell lymphotropic virus« (HBLV), en síðar kom í ljós, að veiran vex í ýmsum frumum, ekki síst í T-eítílfrumum, blóðflögumæðrum (megacaryocytum), taugatróðfrumumæðrum (glioblastomafrumum) og líklega bandvefsfrumum (3). Var nafninu þá breytt í herpesveira 6 (»human herpes virus 6«) (HHV-6) (4).

Sameiginleg einkenni herpesveira eru: líkt útlit í rafeindasmásjá, svipuð sameindalíffræðileg margföldunaraðferð og sá eiginleiki þeirra að valda leyndum (latent) sýkingum (5), en sá þáttur skiptir mestu máli í sjúkdómssmyndun þeirra. Er þá veirukjarnsýran alltaf til staðar í líkamanum eftir sýkingu, en framleiðsla á veirum er aðeins öðru hverju í tímabilum endurvakningar. Bestu dæmi um þetta eru herpes áblástursveira á vör (herpes simplex) og hlaupabóla með ristil sem endurvakningarástand. Þær niðurstöður að hægt sé að koma HHV-6 vexti af stað úr eðlilegum B-eítílfrumum og að veirukjarnsýrurnar séu til staðar í illkynja

frumum af B-eítílfrumustofni þykja benda til þess að veiran geti verið í leyndu ástandi í þessum frumum (5).

Þegar ný veira uppgötvast vaknar alltaf sú spurning, hvort og hvaða sjúkdómi hún valdi. Ýmsar tilgátur hafa komið fram um HHV-6 og eru sumar sennilegar og aðrar ekki. Útbrotasjúkdómar í börnum eru nokkrir og tveir voru löngum af óþekktum orsökum, þ.e. faraldsroði (erythema infectiosum, fifth disease) sem í ljós hefur komið að dvergveira (parvovirus B19) veldur (6) og roseola infantum (exanthem subitum, sixth disease), sem nú er talið að HHV-6 valdi. Einnig er líklegt að HHV-6 geti valdið einkirningasóttarlíki (mononucleosis-like syndrome) og lifrabólgu.

1. Roseola infantum: Roseola infantum er ekki alvarlegur sjúkdómur, en hiti getur verið allhár (39-41°C). Oft er bólga í koki og stækkaðir eitlar aftan til á hálsi. Hitinn stendur venjulega í þrjú til fimm daga og eru hitakrampar allalgengir. Þegar hiti lækkar byrja útbrotin, sem standa í einn til tvo daga. Þau byrja fyrst á hálsi og bol, en geta dreifst um allan líkamann. Sýnt hefur verið fram á sértækt IgM svar og hækkandi IgG mótefni gegn HHV-6 í sjúklingum með roseola infantum (7,8). Einnig eru ræktanir á HHV-6 úr blóðfrumum sjúklinga með roseola infantum auðveldar, en eru að jafnaði erfðar, ef um gamla sýkingu er að ræða. Hins vegar hefur skilyrðum Kochs ekki verið fullnægt hvað varðar orsakasamhengi HHV-6 og roseola infantum, þar sem tilraunir á mönnum (eða dýrum) hafa ekki verið gerðar. Þær hafa hins vegar verið gerðar í sambandi við faraldsroða, þar sem fólk var sýkt í tilraunaskyni og fékk einkennandi sjúkdóm (9).

2. Einkirningasóttarlíki: Svo virðist sem HHV-6 geti valdið einkirningasóttarlíki (10,11), sem svipar mjög til sýkinga af völdum tveggja annarra skyldra herpesveira, þ.e. Epstein Barr veiru (EBV) og cytomegaloveiru (CMV). Er sjúklingurinn venjulega kominn af barnsaldri og um hitapest er að ræða með afbrigðilegum eítílfrumum og eitlastækkunum einkum á hálsi. Stundum reynast lifrarpróf óeðlileg. Sýnt hefur verið fram á IgM og hækkandi IgG mótefni gegn HHV-6.

3. Lifrabólga: Greint hefur verið frá nokkrum tilfellum af lifrabólgu, sem talið er að HHV-6 hafi valdið, þar sem sýnt var fram á hækkandi mótefni gegn HHV-6 (10-12). Sum voru í fullorðnum og gengu yfir án vandkvæða, en þriggja mánaða barn lést að því er virðist vegna lifrabólgu af völdum HHV-6 (13).

Margar fleiri tilgátur um tengsl HHV-6 við sjúkdóma hafa verið settar fram, svo sem í: T-eítílfrumuæxli í húð (cutaneous T-cell lymphoma) (1), ónæmiskímfrumuæxli (immunoblastic lymphoma) (1), bráðu eítílfrumuhvítblæði (acute lymphocytic leukemia) (1), afbrigðilegum fjölræktar eítílfrumuvexti (atypical polyclonal lymphoproliferation) (14) og B-eítílfrumuæxli (B-cell lymphoma) (14,15). Frá þessum sjúkdómum hefur verið hægt að rækta veiruna eða sýna fram á kjarnsýru hennar í meinum. Í nokkrum sjúkdómum hafa fundist mótefnahækkunar miðað við samanburðarhópa. Má þar nefna: sjúkdóm Hodgkins (16), eitlaæxli Burkitts (16), brátt eítílfrumuhvítblæði (acute lymphoblastic leukemia), (16) brátt sarklíki (acute sarcoidosis) (16), heilkenni Sjögrens (16). Sennilega á HHV-6 engan þátt í orsök þessara sjúkdóma, en frekari rannsóknir verða að skera úr um það. Líklegt er að veiran endurvakni frekar eins og aðrar herpesveirur í ýmsum sjúkdómum einkum í ónæmiskerfinu og er þá auðveldari í einangrun og gæti valdið hækkun á sértækum mótefnum. Einnig hefur verið nefnt að HHV-6 gæti átt hlut að máli í þráþreytu (chronic fatigue syndrome) (17). Bent hefur verið á heldur hærri mótefni gegn HHV-6 í sjúklingum með þráþreytu miðað við samanburðarhópa. Slíkar niðurstöður er einnig erfitt að túlka og því samband þráþreytu og HHV-6 afar óljóst.

SAMSPIL HHV-6 VIÐ AÐRAR VEIRUR

Svo virðist sem samspil geti verið milli eyðniveirunnar (HIV) og HHV-6 (18-20). HHV-6 virðist geta hvatt HIV vöxt í frumum, sem eru sýktar með báðum veirunum, enda þótt þetta hafi einnig verið dregið í efa (21). Gæti samspil veira flýtt fyrir tilkomu einkenna í HIV sýkingu. Hægt er að ímynda sér samspil ýmissa veira, til dæmis HHV-6 og annarra í krabbameinsmyndun, en engar tilraunaniðurstöður hafa bent til að svo sé.

NÁTTÚRULEG SÝKING

Hvernig hagar HHV-6 sér í þjóðfélaginu? Mótefnamælingar hafa leitt í ljós að 85-95% fólks á Vesturlöndum og enn fleiri í þriðja heiminum hafa mótefni gegn HHV-6 og þannig merki um fyrri sýkingu (22,23). Flestir virðast sýkjast á fyrstu tveimur árum ævinnar og einkum því fyrsta, þegar mótefni frá móður hverfa. Kemur þetta vel heim og saman við þær niðurstöður, að mjög oft er hægt að rækta HHV-6 úr munnvatni frá heilbrigðum einkennalausum einstaklingum (23,24). Virðist því veiran oft vera skilin út í munnvatni, gagnstætt hinum herpesveirunum, sem eru þekktar að því að skiljast sjaldnar út í endurvakningarástandi. Líklega er þá oftast um að ræða smit með munnvatni frá móður eða foreldrum til barna. Sennilega berst veiran ekki með brjóstamjólk (25). Að líkindum fá flest börn aðeins væga hitapest eða jafnvel engin einkenni af HHV-6 sýkingu, en nokkur fá roseola infantum og einungis fáein önnur einkenni og þá einkum ef sýking dregst til tánings- eða fullorðinsára.

GREINING OG MEÐFERÐ

Veirugreining felst einkum í mótefnamælingum, þ.e. IgM svar og hækkandi IgG. eru þessar mælingar gerðar á sumum stöðum erlendis og stefnt verður að því að taka þær upp hérlandis. Einnig er hægt að rækta veiruna í eítílfrumum, en fara verður með gát við túlkun niðurstöðna. Meðferð sjúklunga með veirulyfjum hefur ekki verið lýst, en þess ber að geta að HHV-6 er nær fyrir acyclovir og gancyclovir, þ.e. þekktum herpeslyfjum (26).

HEIMILDIR

1. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986; 234: 596-601.
2. Josephs SF, Salahuddin SZ, Ablashi DV, Schacter F, Wong-Staal F, Gallo RC. Genomic analysis of the human B-lymphotropic virus (HBLV). *Science* 1986; 234: 601-3.
3. Ablashi DV, Salahuddin SZ, Josephs SF, et al. HBLV (or HHV-6) in human cell lines. *Nature* 1987; 329: 207.
4. Lusso P, Salahuddin SZ, Ablashi DV, Gallo RC, di Marzo Veronese F, Markham PD. Diverse tropism of human B-lymphotropic virus (human herpesvirus 6). *Lancet* 1987; 2: 743-4.
5. Stevens JG. Human herpesviruses: a consideration of the latent state. *Microbiol Rev* 1989; 53(3): 318-32.
6. Löve A. Dvergveirur. *Læknablaðið* 1991; 77: 241-5.
7. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, et al. Identification of human herpesvirus-6 as causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1988; 1: 1065-67.
8. Yoshiyama H, Suzuki E, Yoshida T, Kajii T, Yamamoto N. Role of human herpesvirus 6 infection in infants with exanthema subitum. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 71-4.
9. Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, et al. Experimental parvoviral infection in man. *J Infect Dis* 1985; 152: 257-65.
10. Irving WL, Cunningham AL. Serological diagnosis of infection with human herpesvirus type 6. *Br Med J* 1990; 300: 156-9.
11. Steeper TA, Horwitz CA, Ablashi DV, et al. The spectrum of clinical and laboratory findings resulting from human herpesvirus-6 (HHV-6) in patients with mononucleosis-like illnesses not resulting from Epstein Barr virus or cytomegalovirus. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 776-83.
12. Dubedat S, Kappagoda N. Hepatitis due to human herpesvirus-6. *Lancet* 1989; 2: 1463-4.
13. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Yazaki T, Kondo K, Yamanishi K. Fatal fulminant hepatitis in an infant with human herpesvirus-6 infection. *Lancet* 1990; 335: 862-3.
14. Krueger GRF, Manak M, Bourgeois N, et al. Persistent active herpes virus infection associated with atypical polyclonal lymphoproliferation (APL) and malignant lymphoma. *Anticancer Res* 1989; 9: 1457-76.
15. Josephs SF, Buchbinder A, Streicher HZ, et al. Detection of human B-lymphotropic virus (human herpesvirus 6) in B cell lymphoma tissues of three patients. *Leukemia* 1988; 2: 132-5.
16. Ablashi DV, Josephs SF, Buchbinder A, et al. Human B-lymphotropic virus (human herpesvirus 6). *J Virol Methods* 1988; 21: 29-48.
17. Komaroff AL, Saxinger C, Buchwald D, Geiger A, Gallo RC. A chronic »post-viral« fatigue syndrome with neurologic features: serologic association with human herpesvirus-6. *Clin Res* 1988; 36: 743A.
18. Lusso P, Ensoli B, Markham PD, et al. Productive dual infection of human CD4+ T lymphocytes by HIV-1 and HHV-6. *Nature* 1989; 337: 370-3.
19. Ensoli B, Lusso P, Schachter F, et al. Human herpes virus-6 increases HIV-1 expression in co-infected T cells via nuclear factors binding to the HIV-1 enhancer. *EMBO J* 1989; 8: 3019-27.
20. Horvat RT, Wood C, Balachandran N. Transactivation of human immunodeficiency virus promoter by human herpesvirus 6. *J Virol* 1989; 63(2): 970-3.
21. Carrigan DR, Knox KK, Tapper MA. Suppression of human immunodeficiency virus type 1 replication by human herpesvirus-6. *J Infect Dis* 1990; 162: 844-51.
22. Saxinger C, Polesky H, Eby N, et al. Antibody reactivity with HBLV (HHV-6) in US populations. *J Virol Methods* 1988; 21: 199-208.
23. Levy JA, Ferro F, Greenspan D, Lennette ET. Frequent isolation of HHV-6 from saliva and high seroprevalence of the virus in the population. *Lancet* 1990; 335: 1047-50.
24. Harnett GB, Farr TJ, Pietroboni GR, Bucens MR. Frequent shedding of human herpesvirus 6 in saliva. *J Med Virol* 1990; 30: 128-30.
25. Takahashi K, Sonoda S, Kawakami K, et al. Human herpesvirus 6 and exanthem subitum. *Lancet* 1988; 1: 1463.
26. Kikuta H, Lu H, Matsumoto S. Susceptibility of human herpesvirus 6 to acyclovir. *Lancet* 1989; 2: 861.