

# DETECCIÓN DEL HERPES VIRUS HUMANO 6 DURANTE LOS 100 DÍAS POST TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Giannina Tineo, Carla Méndez Chacón, Luis Grados, Aida Taboada, Madeley Aliaga, Martín Cruz, Andrea Zavaleta.  
angiwey21@yahoo.es, carlame27@gmail.com

Servicio de Patología Clínica Área de Biología Molecular e Histocompatibilidad del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja (INSNSB) – Lima, Perú.

## INTRODUCCIÓN

Después del trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (TCMH) la detección viral del herpes virus humano tipo 6 (HHV.6) es una complicación importante y se sugiere que esta asociada a la enfermedad aguda de injerto contra huésped (aEICH), rechazo de aloinjertos y aumento de la mortalidad sin recaída.<sup>(1,2)</sup>

El sistema inmunitario está comprometido en los receptores de TCMH, debido a la administración de inmunosupresores para prevenir el rechazo del injerto mayoritariamente, lo cual hace que el paciente sea más susceptible y vulnerable a la infección virales.

Se estima que un 90 % de la población sana este infectada con el HHV-6 dentro de los primeros 18 meses de vida<sup>(3)</sup>.

Con los avances en el diagnóstico molecular se realiza un control de la detección viral del HHV-6 lo cual nos permite examinar el papel que cumple la detección del HHV-6 en la morbilidad del paciente con TCMH pediátrico.

Por lo tanto, estudiamos la detección de la infección del HHV-6 en los primeros 100 días después del TCMH.

## METODOLOGÍA

### Diseño del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo de niños con TCMH desde abril del 2017 hasta junio del 2018, se trabajó con un total de 28 pacientes.

### Monitoreo viral

Desde abril del 2017, todos los pacientes sometidos a TCMH se controlaron mediante PCR cuantitativa en tiempo real en muestra de sangre total durante los primeros 100 días post TCMH.

### PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR)

Para HHV6, utilizamos un ensayo de PCR en tiempo real cuantitativo (Sacace Biotechnologies), El ADN se extrae de muestras de sangre total, se amplifica usando sondas fluorescentes específicas para el gen Pol del HHV-6 en el canal HEX y el control interno en el canal FAM (IC, gen de la  $\beta$  globina) se utiliza como control de amplificación para cada muestra procesada

La cuantificación del ADN del HHV-6 y del IC se realiza por detección de fluorescencia en el canal HEX y FAM respectivamente para cada una de las muestras biológicas extrapolando dicho valor de fluorescencia en una curva de calibración estándar. Las unidades de reporte en muestra de sangre total es de copia de ADN de HHV-6 en  $10^6$  células.

## RESULTADOS

Veintiocho pacientes recibieron un primer TCMH, las características del TCMH se muestran en la Tabla 1.

Con respecto a la Detección de HHV6, los pacientes se dividieron en 3 grupos (Tabla 1), grupo 1 pacientes no detectable para HHV-6, grupo 2 pacientes con carga viral < 1000 copias ADN (HHV-6)/ $10^6$  cell y grupo 3 pacientes con carga viral > 1000 copias ADN (HHV-6)/ $10^6$  cell durante el periodo de seguimiento

TABLA 1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

	TOTAL	Grupo 1 No Detectable PARA DNA HHV6	Grupo 2 POSITIVO DNA HHV6 <1000 Copias ADN (HHV-6) / $10^6$ CÉLULAS	Grupo 3 POSITIVO DNA HHV6 > 1000 Copias ADN (HHV-6) / $10^6$ CÉLULAS
Tiempo medio de reactivación de HHV-6	25(1-100)	ND	27(1-100)	23(1-100)
Mortalidad		1(13)		4(7)

Tabla 1.-Tiempo medio de detección después del TCMH en 28 pacientes, agrupado en tres grupos (ND: No detectable, G2<1000 copias de DNA de HHV-6, G3 >1000 copias de DNA de HHV-6.

El tiempo medio de detección de HHV-6 fue 25 días después del TCMH (rango: 0-100 días), se observó una mediana de tiempo de 23 días en pacientes con carga viral superior a 1000 copias ADN (HHV-6)/ $10^6$  cel, en comparación con 27 días en pacientes con carga viral por debajo de 1000 copias ADN (HHV-6)/ $10^6$  cel (Tab1).

Del total de 28 pacientes post TCMH 46% no se detectaron DNA de HHV-6, 29 % tuvieron <1000 copias de ADN de HHV-6 Y 25% tuvieron >1000 copias de ADN de HHV-6 (Fig1)

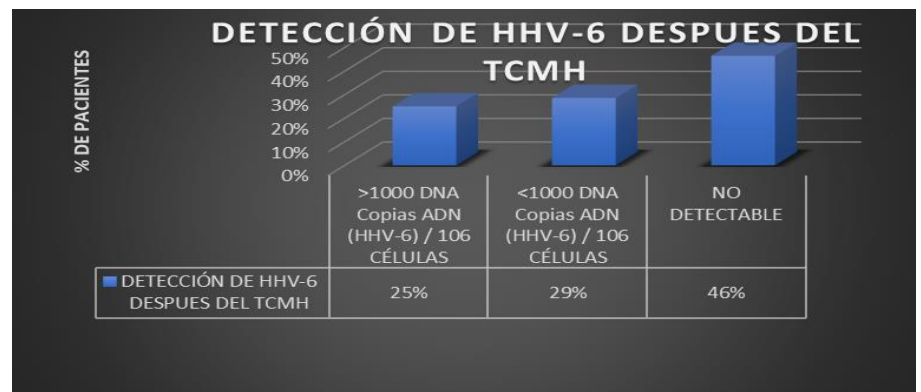


Figura N°1: Diagrama de porcentajes de pacientes con detección de HHV-6, carga viral <1000 copias de ADN de HHV-6/ $10^6$  cel y carga viral >1000 copias de ADN de HHV-6/ $10^6$  cel.

Del total de 28 pacientes con trasplante alogénico 16 son idénticos 12 son haploidenticos; Se observa que en los pacientes idénticos no se encuentra ningún paciente con carga viral mayor a 1000 copias a comparación con los pacientes haploidenticos en los cuales se observa un 58% de pacientes con >1000 copias, 34% con <1000 copias y 8% no detectable de HHV-6.

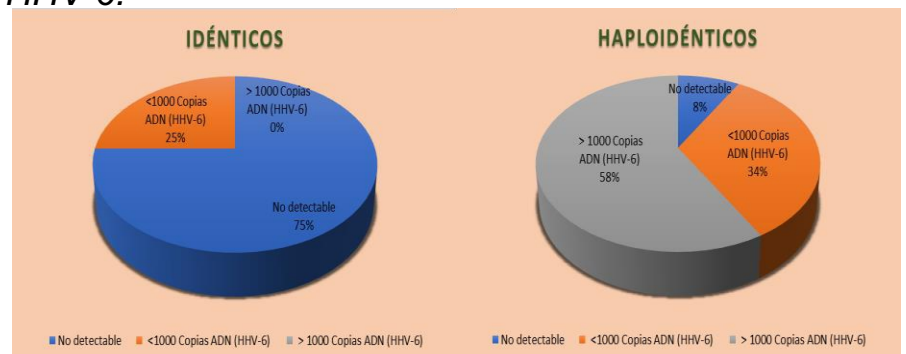


Figura N°2: Diagrama de pacientes con trasplante alogénico, trasplante idéntico no se observaron pacientes con >1000 copias de ADN de HHV-6/ $10^6$  cel., trasplante haploidentico tiene un 58% de pacientes con carga viral >1000 copias de ADN de HHV-6/ $10^6$  cel.

## CONCLUSIONES

-Es fundamental la monitorización regular del ADN HHV6 después del TCMH durante los 100 primeros días ya que la asociación de la carga viral del HHV-6 superior a 1000 copias de ADN de HHV-6/ $10^6$  cel puede interferir con el sistema inmune a través de una variedad de mecanismos para identificar la detección del HHV6, y esto puede estar asociado a un mal pronóstico post trasplante, dada su fuerte asociación con enfermedad injerto contra huésped.

- Los pacientes sometidos a trasplante haploidentico presentan una mayor incidencia de carga viral(>1000 cp/células) en comparación con pacientes sometidos a trasplante idéntico; lo cual podría estar asociado al tipo de trasplante con su respectivo comportamiento inmunológico.

## BIBLIOGRAFIA

- Oku, T., Takahashi, K., Balachandra, K. et al. Seroepidemiología de la infección por herpesvirus humano 6 en niños normales y adultos. *J Clin Microbiol.* 1989; 27: 651-653
- Zerr, DM, Meier, AS, Selke, SS y col. Un estudio poblacional de la infección por herpesvirus humano primario 6. *N Engl J Med.* 2005; 352: 768-776
- P.J. Anne de Pagter, Rob Schuurman, Henk Visscher, Machiel de Vos, Marc Bierings, Anton M. van Loon, Cuno S.P.M. Uiterwaal, Debbie van Baarle, Elisabeth A.M. Sanders, Jaap Jan Boelens. Human Herpes Virus 6 Plasma DNA Positivity after Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: an Important Risk Factor for Clinical Outcome. *July 2008 Volume 14, Issue 7, Pages 831-839*