

## Mecanismos de transmisión del Herpesvirus humano 8: un reto actual

Pedro Ariel Martínez-Rodríguez, Vivian Kourí-Cardellá

Laboratorio de Infecciones de Transmisión Sexual, Departamento de Virología, Subdirección de Microbiología, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", Ciudad Habana, Cuba

### RESUMEN

Actualmente se reconoce la participación del Herpesvirus Humano 8 (Hvh-8) o Herpesvirus Asociado al Sarcoma de Kaposi (HASK) en las cuatro variantes clínicas del Sarcoma de Kaposi (SK) (clásico, endémico, iatrogénico y epidémico), en el Linfoma de Efusión Primaria (LEP) y en la Enfermedad Multicéntrica de Castleman (EMC).

En la presente revisión se presentan y discuten las principales hipótesis sobre la transmisión de este virus oncogénico, ya que actualmente no se han podido esclarecer categóricamente los mecanismos de la patogenia de su infección ni las vías de transmisión humano-humano. Aunque el SK no es una enfermedad frecuente en Cuba, los resultados de estudios realizados por autores cubanos han demostrado la presencia de este agente en nuestro país y su asociación con las variantes del SK epidémico y clásico en individuos cubanos.

El conocimiento de los posibles mecanismos involucrados en el paso de un individuo a otro definirá las posibles acciones para la reducción de la infección por el HASK, especialmente en grupos de mayor riesgo.

**Palabras clave:** transmisión, Sarcoma de Kaposi, Herpesvirus humano 8, SIDA, VIH, transfusiones, trasplante

### ABSTRACT

#### **Mechanisms of transmission of human Herpesvirus 8: a current challenge**

At present, human herpesvirus or Kaposi Sarcoma-Herpes virus associated (KSHV) has been associated with the four clinical forms of Kaposi Sarcoma (classic, endemic, iatrogenic and epidemic), the primary effusion lymphoma and multicentric Castleman disease (MCD). In this review, we discuss the main hypotheses about transmission patterns of this oncogenic virus, since the pathogenic mechanisms of infection and the human to human transmission have not been fully elucidated as yet. Although Kaposi Sarcoma is not a frequent disease in Cuba, the results of studies performed by Cuban authors have demonstrated the presence of this agent in our country and its association with the variants of the epidemic and classic Kaposi Sarcoma in Cuban individuals.

The knowledge of possible mechanisms involved in KSHV spread from one person to another will determine possible actions for reduction of infection by KSHV, particularly in higher risk groups.

**Key words:** transmission, Kaposi Sarcoma, Kaposi sarcoma-associated herpesvirus, AIDS, HIV, transfusion, transplants

**Solicitud de sobretiros:** Dra. Vivian Kourí Cardellá, Laboratorio de Infecciones de Transmisión Sexual, Departamento de Virología, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", Apdo. 601, Marianao 13, Ciudad Habana, Cuba. Fax: 5372046051. Tel: 537-202 04 50. E-mail: vkouri@ipk.sld.cu

**Recibido:** el 27 de octubre de 2008. **Aceptado para publicación:** el 1 de diciembre de 2008

Este artículo está disponible en <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb081937.pdf>

## INTRODUCCIÓN

El Herpesvirus Humano 8 (Hvh-8) o Herpesvirus Asociado a Sarcoma de Kaposi (HASK) fue descubierto en 1994 por Chang y colaboradores (1). Hasta la fecha se ha comprobado su participación en la génesis de todas las variantes clínicas del Sarcoma de Kaposi (SK) [SK Clásico (SKC), SK endémico (SKE), SK Iatrogénico (SKI) y SK epidémico o asociado al Síndrome de Inmunodeficiencia Humana (SK-SIDA)] (2), así como en el Linfoma de Efusión Primaria (LEP) y en la Enfermedad Multicéntrica de Castleman (EMC) (3). Sin embargo, se ha tratado de asociar con otros trastornos linfoproliferativos sin poder llegar a conclusiones definitivas (4).

El HASK constituye el único Radinivirus humano identificado hasta el momento, pertenece a la subfamilia *Gammaherpesvirinae* de la familia *Herpesviridae* y comparte muchas características con el resto de los Herpesvirus. Es un virus envuelto, que presenta un arreglo icosaédrico en la cápside, con un diámetro aproximado de 110 nm. Su genoma está formado por una molécula de ADN de doble cadena de aproximadamente 160 a 170 kb, formado por una región única grande en la que se han identificado hasta el momento 100 marcos de lectura abiertos (5).

Aunque se conoce que la infección por el HASK constituye un prerrequisito para el desarrollo del SK, se ha planteado que existen varios cofactores necesarios para la evolución de la infección hacia el estadio tumoral. Algunos de los cofactores que se han propuesto son: la coinfección con el Citomegalovirus humano (CMVh) y el Virus de Epstein-Barr (VEB), el papel de la proteína Tat del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), la desnutrición, factores genéticos del hospedero, factores ambientales, hipoxia tisular, entre otros (6).

El SK es una enfermedad poco frecuente en Cuba. El primer reporte de la presencia del SK en Cuba aparece publicado antes del inicio de la epidemia del SIDA, en la Revista Cubana de Medicina en 1981 (7). En este artículo los autores

presentan cuatro casos con diagnóstico de SK por anatomía patológica en el Hospital Oncológico Provincial “Marie Curie” de la provincia de Camagüey, Cuba. Tres de ellos eran adultos mayores de 60 años de edad y la otra paciente tenía 18 años al diagnóstico. Según los resultados de Fernández y colaboradores, publicados en 2002, Cuba pudiera representar un área de prevalencia intermedia de la infección por el HASK, pues este grupo encontró que el 16.9% de individuos cubanos inmunocompetentes residentes en la Habana poseían anticuerpos (Acs) anti-antígenos líticos del HASK (8).

Por otra parte, Kourí y colaboradores en 2004 detectaron un alto porcentaje de infección por el HASK en individuos cubanos con SK-SIDA, pacientes seropositivos al VIH sin evidencias clínicas de SK y en contactos de pacientes con SK-SIDA (77.8%, 20.8% y 46.2%, respectivamente). Asimismo, estos autores han alertado sobre un incremento en el número de casos diagnosticados de SK en individuos seropositivos al VIH, llamando la atención sobre el impacto negativo que pudiera tener la transmisión de este nuevo virus tumoral a la población cubana seronegativa al VIH (9).

Una prueba contundente de la posible circulación del HASK en población cubana no VIH la constituye el reciente reporte realizado por nuestro grupo, en el que se muestran altos valores de carga viral del HASK en saliva, tejido de la lesión y células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de 4 individuos en los que se realizó el diagnóstico histopatológico del SK (10). También en 2004, Pérez y colaboradores publican en la Revista Cubana de Medicina el primer caso de SK Iatrogénico, en un adulto cubano de 56 años en el que la enfermedad diseminada apareció a los 4½ meses de realizado el trasplante renal a partir del órgano de un donante vivo (11).

Catorce años de investigación tras el descubrimiento de este Herpesvirus han permitido aclarar algunos aspectos relacionados con su epidemiología. Sin embargo, aún no se ha podido

## Transmisión de Herpesvirus humano 8

determinar el modo específico de su transmisión. Hasta el momento, algunos autores han planteado que éste posee un patrón de transmisión mayoritariamente sexual, aunque las evidencias actuales señalan el importante papel de la saliva y el contacto oral en su transmisión (12). Tampoco se conoce el valor de diferentes fluidos orgánicos en los que se ha detectado el genoma viral y el papel que juegan en la patogenia de la infección. La razón de estas diferencias y los mecanismos precisos en la transmisión humano-humano se desconocen, proponiéndose algunas vías de transmisión que se consideran a continuación.

### Modos de transmisión del HASK

Éste constituye un aspecto controversial que genera amplios debates. Algunos autores han sugerido que las modalidades de transmisión pudieran diferir entre los países en que la infección es endémica y aquéllos que poseen una baja prevalencia. En este sentido, en las zonas endémicas se piensa que el virus se transmite fundamentalmente por vía horizontal mediante rutas no sexuales y en las regiones de baja prevalencia predominaría la transmisión por vía sexual en determinados grupos de riesgo (13). Sin embargo, independientemente del porcentaje de prevalencia detectado en una región específica, se ha demostrado que ambos modos pudieran imbricarse en su transmisión (14). Por tanto, presentamos un análisis independiente de cada una de las posibles vías de transmisión y la revisión de las principales hipótesis que mayor aceptación han tenido en la comunidad científica internacional.

### Transmisión madre-hijo del HASK

En los países endémicos, la prevalencia del HASK en población pediátrica es muy baja antes de los 2 años de edad (después que desaparecen los Acs transferidos de forma pasiva por la madre), incrementándose la misma después de superada esta edad (15). Estos datos sugieren que el virus se transmite principalmente por vía horizontal, a través del contacto estrecho con los diferentes

miembros de la familia, primordialmente a través de las secreciones orales (16). Mediante estudios de epidemiología molecular basados en la región hipervariable del gen ORFK1, Cook y colaboradores demostraron que los diferentes miembros de la familia u otros contactos extrafamiliares fueron la fuente de infección de niños infectados con el HASK en Malawi, África. Los autores encontraron patrones de identidad y no identidad en la secuencia nucleotídica del HASK en diferentes miembros de una misma familia (17).

Recientemente, Alkharsah y colaboradores encontraron una asociación significativa entre los haplotipos HLA-A\*6801, A\*4301, HLA-DRB1\*04 y la excreción incrementada del HASK en la saliva de madres africanas. Estos son los haplotipos que con mayor frecuencia se han identificado en población africana, por lo que este hallazgo pudiera explicar los altos índices de infección por el HASK detectados en el continente Africano. Además, denotan el importante papel en la transmisión que tiene la excreción incrementada del virus en la saliva (18).

Todos los hallazgos que señalan la importancia que tiene la saliva en la transmisión del HASK a los niños han llevado a la interrogante de cómo pueden llegar éstos a exponerse a este fluido, al grado de que pueda establecerse la infección. En este sentido, Wojcicki en 2003 muestra una revisión de algunas prácticas socioculturales presentes en varios grupos étnicos de África Subsahariana, las que pudieran ayudar a aclarar esta interrogante (19). Así, el autor encuentra tres costumbres regionales en las que se emplea el intercambio de saliva. La primera señala el uso de la saliva en un gran número de prácticas médicas de curación (*e.g.* mordeduras de serpientes, picaduras de escorpiones e insectos, heridas). La segunda costumbre habla de su uso en ciertos rituales y ceremonias de iniciación (nacimientos, como forma de saludo, etc). Por último, el autor habla sobre el traspaso de la saliva materna a través de la premasticación de los alimentos que ésta le brinda a su progenie, así como mediante la limpieza con

saliva de sus pezones antes de lactar. Sin embargo, Dedicoat y colaboradores no encontraron una clara y contundente asociación entre tales prácticas y su posible influencia en la transmisión del HASK en ese continente (20). Al mismo tiempo, estas costumbres son autóctonas de esa región y su ausencia en otras latitudes obliga a revisar el modo en que el virus se transmite a través de la saliva en aquellos países que también poseen elevada prevalencia de la infección por el HASK.

El valor de la lactancia materna en la transmisión del HASK también ha sido evaluado. Brayfield y colaboradores en 2004 no detectaron el genoma viral en la leche de 75 madres seropositivas al HASK en Zambia, concluyendo que en África Subsahariana la lactancia materna no constituye una fuente de transmisión a los infantes (21). Contrario a este hallazgo, el grupo encabezado por Dedicoat, en igual año y en el mismo continente africano, detectó el genoma del HASK en muestras de leche materna de pacientes con altos títulos de Acs anti-antígenos líticos del HASK, y la carga viral media en la leche materna mostró valores por debajo de los encontrados en la saliva. Por esta razón, estos autores consideran que la lactancia materna debe considerarse como una fuente potencial de infección por este Herpesvirus, teniendo en cuenta que el volumen de leche materna al que va a estar expuesto el niño será mayor que el de la saliva (20).

La transmisión vertical también ha resultado ser un tema polémico. Se plantea por algunos autores que la adquisición del HASK durante el embarazo tiene una participación mínima en su propagación o que, de suceder, constituye un evento poco usual. En este sentido, Calabro y colaboradores en 2000 encontraron que la transmisión del virus, en el hogar o en la comunidad, juega un papel más importante en la infección por el HASK en comparación con el que aporta la transmisión vertical. Estos autores encontraron que todos los niños productos de madres seropositivas al HASK, incluidos en ese estudio, tenían Acs anti-HASK a los tres meses de nacidos, pero éstos desaparecían

a los 24 meses de nacidos (22). De igual forma, Sarmati y colaboradores en Italia no detectaron el ADN del HASK en muestras de líquido amniótico de 245 gestantes sometidas a amniocentesis por escrutinio genético, así como en 50 muestras de sangre del cordón tomadas en el momento del parto. Por lo que estos investigadores concluyen que, de suceder, la transmisión vertical es un evento muy raro (23).

Por el contrario, Mbulaiteye y colaboradores han brindado evidencias recientes sobre la posible transmisión vertical en Uganda. Estos autores compararon la secuencia del gen ORFK1 del HASK entre las madres infectadas y su descendencia, encontrando un 100% de concordancia entre las secuencias analizadas de algunos de los dúos (24). De igual forma, Lisco y colaboradores han reportado, por primera vez, la infección primaria por el HASK en un recién nacido producto de una madre VIH positiva, en la que se documentó una elevada carga viral del HASK en secreciones vaginales y en CMSP durante el último trimestre del embarazo. Madre e hijo compartían el mismo subtipo viral. Estos autores también encontraron que la carga viral del HASK aumentaba en las CMSP y secreciones vaginales con el progreso del embarazo, proponiendo que la replicación de este virus puede verse inducida durante el embarazo en aquellas mujeres coinfectadas con el VIH (25). Al parecer, serán necesarios nuevos estudios que involucren un mayor número de muestras de diferentes áreas geográficas para esclarecer el valor de la transmisión vertical en la patogenia de la infección por el HASK.

### **Transmisión sexual del HASK**

Los principales hallazgos que apoyan la importancia de la transmisión sexual en la infección por el HASK se han obtenido de numerosos estudios realizados en países industrializados, en poblaciones de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) (26). Sin embargo, se han publicado algunos reportes que apuntan hacia la posible transmisión entre

## Transmisión de Herpesvirus humano 8

individuos heterosexuales (HT). Por una parte, Lavreys y colaboradores al analizar una cohorte de prostitutas en Mombasa, Kenya, encontraron una asociación significativa entre la infección por el HASK (44.1% de seropositividad) y el bajo nivel educativo, el consumo de alcohol y la infección por *Neisseria gonorrhoeae*, sugiriendo la posible transmisión heterosexual (27). Eltom y colaboradores en Nigeria arribaron a la misma conclusión al estudiar dos grupos de adultos sexualmente activos. De esta forma, encontraron que en el grupo de alto riesgo de infección por el HASK [individuos con diagnóstico de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) y prostitutas] el porcentaje de infección fue mayor que el detectado en el grupo de bajo riesgo. También identificaron la tenencia de múltiples parejas sexuales y las ITS como posibles factores de riesgo relacionados con la infección por el HASK (28).

En el estudio realizado en mujeres de la zona rural de Tanzania por Mbulaiteye y colaboradores, se descubrió un riesgo incrementado de infección por el HASK en aquéllas cuyos esposos estaban infectados por el virus, lo que reafirma la transmisión del HASK entre cónyuges probablemente por la vía sexual (29). También en población de hombres HT de Kenya, la infección por el HASK es más común entre hombres no circuncidados y entre aquéllos que han tenido una historia previa de sífilis, en contraste con la baja incidencia en los que realizan actividades sexuales protegidas por medio del condón (30).

No obstante, Plancoulaine y colaboradores no han encontrado ninguna correlación en la seropositividad al HASK entre cónyuges y, aún más, niegan la posible transmisión del virus entre individuos HT (31). Asimismo, Marcelin y colaboradores no hallaron diferencias en el porcentaje de infección entre mujeres prostitutas y no-prostitutas de origen africano residentes en la República de Djibouti (32). En este marco, varios investigadores también han sugerido que a través de las relaciones HT probablemente la transmisión no sea frecuente, basándose en la presencia

esporádica y la baja carga viral del HASK en las secreciones vaginales, en el semen y en tejido prostático, según sus resultados (33).

La interpretación y comparación de todos estos hallazgos es muy difícil, ya que en algunos casos la asociación es muy débil e, incluso, contradictoria; a lo que habría que agregar el uso de diferentes algoritmos y métodos diagnósticos en el manejo de la infección por el HASK, conociendo la gran variabilidad en la interpretación que existe entre los laboratorios.

Algunos investigadores concuerdan en el importante papel de la transmisión del HASK, en regiones de baja prevalencia, por medio de las relaciones sexuales entre HSH seropositivos al VIH. En ellos se plantea que la enfermedad es 300 veces más frecuente en comparación con otros individuos inmunodeprimidos (34). En un intento por explicar esta elevada susceptibilidad de los HSH, Dukers y colaboradores han propuesto que las técnicas sexuales empleadas durante la relación homosexual repercuten en una mayor susceptibilidad de adquirir el virus, ya que de ser el intercambio de fluidos el mecanismo de transmisión, el comportamiento de la infección sería igual entre los HT (35). De esta forma, se ha enunciado a la intensidad en el intercambio de saliva, el número de parejas con las que se intercambian besos (tiempo y frecuencia de estas prácticas), el uso de la saliva en la lubricación antes del contacto sexual, así como el tipo de contacto sexual (anal, oral, ano-oral u oral-genital) como mecanismos favorecedores de la infección por este virus oncogénico (36, 37).

A pesar de que la transmisión sexual del HASK es posible, todavía no se ha podido definir de forma categórica el modo de adquisición, el sitio anatómico de la mucosa genital que alberga al virus y qué posibles intervenciones en las prácticas sexuales reducirían la transmisión de este virus (12). Asimismo, los reportes iniciales que denunciaban elevados porcentajes de detección del ADN del HASK en el semen respondían a contaminaciones de los protocolos de PCR

cualitativos empleados para la amplificación del genoma viral (38). Posteriormente, por medio de PCR en Tiempo Real se ha encontrado que el porcentaje de positividad y la carga viral en las muestras de semen de pacientes con SK son muy bajos, a lo que se añade el bajo porcentaje de detección del genoma del HASK en biopsias de próstata y en las secreciones anorrectales, reportado en algunos estudios (39).

Ante estos hallazgos, los datos publicados indican que, a pesar de que la excreción del HASK en el tracto genitourinario puede ocurrir, es poco frecuente, incluso en aquellos individuos con diagnóstico de SK. En las mujeres los datos son más escasos, pero al parecer los porcentajes de detección son muy bajos (40). Por tanto, a pesar de que las actividades sexuales específicas que favorecen la infección por el HASK no han sido completamente definidas, se ha planteado que la infección puede depender específicamente de las prácticas sexuales en las que se incluye el intercambio de fluidos orales (35).

### Transmisión parenteral del HASK

También se ha implicado la transmisión por vía parenteral en la patogénesis de la infección por este virus, pero al igual que en los modos de transmisión expuestos anteriormente, los resultados obtenidos hasta el momento no son concluyentes. En 2006, Hladik y colaboradores en un estudio realizado en Uganda ofrecen evidencias de la transmisión del HASK por medio de transfusiones de sangre (41). Este artículo ha sido altamente debatido por importantes investigadores de la temática, aunque es válido señalar que éste no constituye el primer reporte de la transmisión del HASK por transfusiones, pues ya existían evidencias previas en la literatura internacional (42, 43).

Estos autores realizaron un seguimiento del título de Acs durante seis meses a individuos transfundidos. Una parte de ellos había recibido sangre de donantes seropositivos al HASK y el resto de donantes seronegativos. De esta

forma, encontraron un riesgo significativo de seroconversión en receptores de sangre seropositiva al HASK ( $p < 0.05$ ), principalmente entre la tercera y la décima semana de recibida la transfusión, sobre todo en aquéllos que recibieron sangre fresca de menos de 4 días de almacenaje (41).

Moore y colaboradores consideran que la detección de la infección por el HASK en las transfusiones de sangre y en los trasplantes de órganos debe considerarse como una prioridad para clínicos, bancos de sangre y agencias regulatorias. Este grupo también resalta la imperiosa necesidad de un método diagnóstico aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos (Food and Drug Administration), que constituiría un paso crítico en el control de la transmisión de este virus tumoral (44).

Según los resultados obtenidos por Pellet y colaboradores en 2003 en Estados Unidos de América (EUA), la ausencia del ADN del HASK en la sangre de todos los donantes estudiados por ellos justificaba que este virus no fuese incluido en la búsqueda rutinaria de los bancos de sangre (45). Posteriormente, en 2005 aparece un reporte de otro grupo de investigadores documentando la primera transmisión del HASK por medio de transfusiones en EUA (46). Por tanto, ésta es otra de las temáticas en las que no se ha dicho todo, pero en caso de dilucidarse su relevancia constituiría un arma importante en el control de la infección del HASK.

En otros estudios se han encontrado evidencias del papel de la exposición a sangre infectada por el HASK en la transmisión entre usuarios de drogas endovenosas (47). Algunos han estimado que el riesgo sería menor que el reportado para el Virus de la Hepatitis B (VHB), el Virus de la Hepatitis C (VHC) y el VIH (48), mientras que otros no han encontrado tal asociación (49). Henke-Gendo y Schulz han planteado que el virus puede ser transmitido por medio del comportamiento que acompaña al uso de la droga, más que al consumo mismo (26).

## Transmisión de Herpesvirus humano 8

### Transplante y HASK

Mucho antes del descubrimiento del HASK se conocía que la incidencia del SK era 500 veces más frecuente en receptores de transplante en comparación con la que se observaba en población inmunocompetente; particularmente, en áreas que ahora se han identificado como las de mayor prevalencia del HASK (50). No obstante, en nuestros días se estima que la incidencia puede llegar a ser hasta 1,000 veces mayor en este grupo poblacional (51).

Más del 50% de los receptores inmunosuprimidos infectados por el HASK desarrollan el tumor bajo ciertas circunstancias, lo que hizo pensar que la mayoría de los casos de SK postransplante se desarrollaba como resultado de la reactivación viral (52). Sin embargo, estudios recientes han sugerido que la transmisión del HASK puede ocurrir a partir del órgano donado (53). Hasta el momento éstos son los dos mecanismos que se han asociado con el desarrollo del SKI; es por ello que algunos autores han resaltado la importancia de la búsqueda de la infección por HASK previo al transplante, tanto en el donante del órgano como en el receptor, aunque faltaría por analizar la relación costo/beneficio del mismo (51).

### CONCLUSIONES

A pesar del tiempo que ha transcurrido desde el descubrimiento del HASK, el uso de múltiples algoritmos en el diagnóstico de la infección ha complicado la interpretación de los estudios epidemiológicos realizados en diversas latitudes, imponiendo un desafío a los expertos en la temática. La comprensión del arsenal de mecanismos que este virus utiliza para lograr su transmisión, replicación y evasión de la respuesta inmune podrían explicar su actividad oncogénica y la asociación con todas las variantes clínicas de la infección, así como con el LEP y la EMC. Se necesita conocer el papel de los fluidos orgánicos en la patogenia de la infección por el HASK, la importancia de ciertos cofactores en la evolución

del SK y el riesgo de ciertas conductas sexuales en la transmisión del HASK. El esclarecimiento de las posibles vías de transmisión constituye uno de los pilares más decisivos para la prevención de la infección; una vez definidas, la elaboración de estrategias preventivas pudiera significar la reducción del porcentaje de infección a nivel mundial.

### REFERENCIAS

1. **Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, et al.** Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266:1865-9.
2. **Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, Stuschke M, Roggendorf M, Schwartz RA, 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; 2:281-92.
3. **Sarek G, Ojala PM.** p53 reactivation kills KSHV lymphomas efficiently in vitro and in vivo: new hope for treating aggressive viral lymphomas. *Cell Cycle* 2007; 6:2205-9.
4. **Du MQ, Bacon CM, Isaacson PG.** Kaposi sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8 and lymphoproliferative disorders. *J Clin Pathol* 2007; 60:1350-7.
5. **Pyakurel P, Pak F, Mwakigonja AR, Kaaya E, Biberfeld P.** KSHV/HHV-8 and HIV infection in Kaposi's sarcoma development. *Infect Agent Cancer* 2007; 2:4.
6. **Guttman-Yassky E, Dubnov J, Kra-Oz Z, Friedman-Birnbaum R, Silbermann M, Barchana M, et al.** Classic Kaposi sarcoma. Which KSHV-seropositive individuals are at risk? *Cancer* 2006; 106:413-9.
7. **Yee S, Varona J, Díaz C.** Variantes clínicas del Sarcoma hemorrágico de Kaposi. *Rev Cub Med* 1981; 20:360-365.
8. **Fernandez L, Serraino D, Rezza G, Lence J, Ortiz RM, Cruz T, et al.** Infection with human herpesvirus type 8 and human T-cell leukaemia virus type 1 among individuals participating in a case-control study in Havana City, Cuba. *Br J Cancer* 2002; 87:1253-6.
9. **Kouri V, Eng SM, Rodriguez ME, Resik S, Orraca O, Moore PS, et al.** Seroprevalence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in various populations in Cuba. *Rev Panam Salud Pública* 2004; 15:320-5.
10. **Kouri V, Martínez PA, Acosta B, Rodriguez ME, Blanco O, Capo V, et al.** First report of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus DNA sequences from Cuban Kaposi's sarcoma patients without HIV infection. *Aids* 2007; 21:2113-5.

11. **Pérez A, Molina S, Mármol A, Pérez JC, Herrera M, Parodis Y.** Sarcoma de Kaposi en el paciente receptor de un trasplante renal. Presentación de 1 caso. *Rev Cub Med* 2004; 43:1-5.
12. **Lebbe C.** Humanes herpesvirus 8 (HHV-8) and Kaposi sarcoma. *Hautarzt* 2008; 59:18-25.
13. **Rimar D, Rimar Y, Keynan Y.** Human herpesvirus-8: beyond Kaposi's. *Isr Med Assoc J* 2006; 8:489-93.
14. **Zavitsanou A, Sypsa V, Petrodaskalaki M, Kalapothaki V, Whitby D, Hatzakis A.** Human herpesvirus 8 (HHV-8) infection in healthy urban employees from Greece: seroprevalence and associated factors. *J Med Virol* 2007; 79:591-6.
15. **Machado DM, Sumita LM, Pannuti CS, Succì RC, Moraes-Pinto MI, Souza VA.** Seroprevalence of human herpesvirus 8 infection in children born to HIV-1-infected women in Sao Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38:237-40.
16. **Sarmati L.** HHV-8 infection in African children. *Herpes* 2004; 11:50-3.
17. **Cook RD, Hodgson TA, Molyneux EM, Borgstein E, Porter SR, Teo CG.** Tracking familial transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus using restriction fragment length polymorphism analysis of latent nuclear antigen. *J Virol Methods* 2002; 105:297-303.
18. **Alkharsah KR, Dedicoat M, Blasczyk R, Newton R, Schulz TF.** Influence of HLA Alleles on Shedding of Kaposi Sarcoma-Associated Herpesvirus in Saliva in an African Population. *J Infect Dis* 2007; 195:809-16.
19. **Wojcicki JM.** Traditional behavioural practices, the exchange of saliva and HHV-8 transmission in sub-Saharan African populations. *Br J Cancer* 2003; 89:2016-7.
20. **Dedicoat M, Newton R, Alkharsah KR, Sheldon J, Szabados I, Ndlovu B, et al.** Mother-to-child transmission of human herpesvirus-8 in South Africa. *J Infect Dis* 2004; 190:1068-75.
21. **Brayfield BP, Kankasa C, West JT, Muyanga J, Bhat G, Klaskala W, et al.** Distribution of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8 in maternal saliva and breast milk in Zambia: implications for transmission. *J Infect Dis* 2004; 189:2260-70.
22. **Calabro ML, Gasperini P, Barbierato M, Ometto L, Zanchetta M, De Rossi A, et al.** A search for human herpesvirus 8 (HHV-8) in HIV-1 infected mothers and their infants does not suggest vertical transmission of HHV-8. *Int J Cancer* 2000; 85:296-7.
23. **Sarmati L, Carlo T, Rossella S, Montano M, Adalgisa P, Rezza G, et al.** Human herpesvirus-8 infection in pregnancy and labor: lack of evidence of vertical transmission. *J Med Virol* 2004; 72:462-6.
24. **Mbulaiteye S, Marshall V, Bagni RK, Wang CD, Mbisa G, Bakaki PM, et al.** Molecular evidence for mother-to-child transmission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus in Uganda and K1 gene evolution within the host. *J Infect Dis* 2006; 193:1250-7.
25. **Lisco A, Barbierato M, Fiore JR, Gasperini P, Favia A, Volpe A, et al.** Pregnancy and human herpesvirus 8 reactivation in human immunodeficiency virus type 1-infected women. *J Clin Microbiol* 2006; 44:3863-71.
26. **Henke-Gendo C, Schulz TF.** Transmission and disease association of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: recent developments. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17:53-7.
27. **Lavreys L, Chohan B, Ashley R, Richardson BA, Corey L, Mandaliya K, et al.** Human herpesvirus 8: seroprevalence and correlates in prostitutes in Mom-basa, Kenya. *J Infect Dis* 2003; 187:359-63.
28. **Eltom MA, Mbulaiteye SM, Dada AJ, Whitby D, Biggar RJ.** Transmission of human herpesvirus 8 by sexual activity among adults in Lagos, Nigeria. *Aids* 2002; 16:2473-8.
29. **Mbulaiteye SM, Pfeiffer RM, Whitby D, Brubaker GR, Shao J, Biggar RJ.** Human herpesvirus 8 infection within families in rural Tanzania. *J Infect Dis* 2003; 187:1780-5.
30. **Baeten JM, Chohan BH, Lavreys L, Rakwar JP, Ashley R, Richardson BA, et al.** Correlates of human herpesvirus 8 seropositivity among heterosexual men in Kenya. *Aids* 2002; 16:2073-8.
31. **Plancoulaine S, Gessain A, van Beveren M, Tortevoye P, Abel L.** Evidence for a recessive major gene predisposing to human herpesvirus 8 (HHV-8) infection in a population in which HHV-8 is endemic. *J Infect Dis* 2003; 187:1944-50.
32. **Marcelin AG, Grandadam M, Flandre P, Nicand E, Milliancourt C, Koeck JL, et al.** Kaposi's sarcoma herpesvirus and HIV-1 seroprevalences in prostitutes in Djibouti. *J Med Virol* 2002; 68:164-7.
33. **Crum NF, Wallace MR, Stephan K, Blazes DL, Aronson N, Tasker SA, et al.** Correlates of human herpesvirus-8 seropositivity among U.S. military members recently infected with human immunodeficiency virus. *Sex Transm Dis* 2003; 30:713-8.
34. **Martro E, Esteve A, Schulz TF, Sheldon J, Gambus G, Munoz R, et al.** Risk factors for human Herpesvirus 8 infection and AIDS-associated Kaposi's sarcoma among men who have sex with men in a European multicentre study. *Int J Cancer* 2007; 120:1129-35.
35. **Dukers NH, Rezza G.** Human herpesvirus 8 epidemiology: what we do and do not know. *Aids* 2003; 17:1717-30.
36. **Pica F, Volpi A.** Transmission of human herpesvirus 8: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20:152-6.
37. **Szajerka T, Jablecki J.** Kaposi's sarcoma revisited. *AIDS Rev* 2007; 9:230-6.



## Transmisión de Herpesvirus humano 8

38. **Monini P, Howard MR, Rimessi P, de Lellis L, Schulz TF, Cassai E.** Human herpesvirus DNA in prostate and semen from HIV-negative individuals in Italy. *Aids* 1997; 11:1530-2.
39. **Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, Wald A, Koelle DM, Schacker T, et al.** Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. *N Engl J Med* 2000; 343:1369-77.
40. **Engels EA, Atkinson JO, Graubard BI, McQuillan GM, Gamache C, Mbisa G, et al.** Risk Factors for Human Herpesvirus 8 Infection among Adults in the United States and Evidence for Sexual Transmission. *J Infect Dis* 2007; 196:199-207.
41. **Hladik W, Dollard SC, Mermin J, Fowlkes AL, Downing R, Amin MM, et al.** Transmission of human herpesvirus 8 by blood transfusion. *N Engl J Med* 2006; 355:1331-8.
42. **Bendsoe N, Dictor M, Blomberg J, Agren S, Merk K.** Increased incidence of Kaposi sarcoma in Sweden before the AIDS epidemic. *Eur J Cancer* 1990; 26:699-702.
43. **Velez-Garcia E, Robles-Cardona N, Fradera J.** Kaposi's sarcoma in transfusion-associated AIDS. *N Engl J Med* 1985; 312:648.
44. **Moore PS, Chang Y, Jaffe HW.** Transmission of human herpesvirus 8 by blood transfusion. *N Engl J Med* 2007; 356:88; author reply 89.
45. **Pellett PE, Wright DJ, Engels EA, Ablashi DV, Dollard SC, Forghani B, et al.** Multicenter comparison of serologic assays and estimation of human herpesvirus 8 seroprevalence among US blood donors. *Transfusion* 2003; 43:1260-8.
46. **Dollard SC, Nelson KE, Ness PM, Stambolis V, Kuehnert MJ, Pellett PE, et al.** Possible transmission of human herpesvirus-8 by blood transfusion in a historical United States cohort. *Transfusion* 2005; 45:500-3.
47. **Atkinson J, Edlin BR, Engels EA, Kral AH, Seal K, Gamache CJ, et al.** Seroprevalence of human herpesvirus 8 among injection drug users in San Francisco. *J Infect Dis* 2003; 187:974-81.
48. **Cannon MJ, Dollard SC, Smith DK, Klein RS, Schuman P, Rich JD, et al.** Blood-borne and sexual transmission of human herpesvirus 8 in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2001; 344:637-43.
49. **Renwick N, Dukers NH, Weverling GJ, Sheldon JA, Schulz TF, Prins M, et al.** Risk factors for human herpesvirus 8 infection in a cohort of drug users in the Netherlands, 1985-1996. *J Infect Dis* 2002; 185:1808-12.
50. **Harwood AR, Osoba D, Hofstader SL, Goldstein MB, Cardella CJ, Holecek MJ, et al.** Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants. *Am J Med* 1979; 67:759-65.
51. **Marcelin AG, Calvez V, Dussaix E.** KSHV after an organ transplant: should we screen? *Curr Top Microbiol Immunol* 2007; 312:245-62.
52. **Farge D, Lebbe C, Marjanovic Z, Tuppin P, Mouquet C, Peraldi MN, et al.** Human herpes virus-8 and other risk factors for Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients. *Groupe Cooperatif de Transplantation d' Ile de France (GCIF). Transplantation* 1999; 67:1236-42.
53. **Barozzi P, Bosco R, Vallerini D, Potenza L, Torelli G, Luppi M, et al.** KSHV/HHV-8 infection of tubular epithelial cells in transplantation kidney. *Transplantation* 2006; 82:851-2.