



Los virus herpes linfotrópicos humanos: Epstein-Barr (VEB), 6 y 7 (HHV-6 y HHV-7) en la patogenia de enfermedades mielodisplásicas (SMD) y mieloproliferativas (SMP)

Julietta Rojo,* Humberto Cruz-Ortiz,** Gerhard RF Krueger***

RESUMEN

Con base en alteraciones mielodisplásicas y mieloproliferativas observadas en pacientes con enfermedades linfoproliferativas asociadas a virus herpes linfotrópicos humanos, se realizaron estudios de escrutinio para demostrar eventualmente la reactivación de éstos y su posible implicación en la patogenia y curso de síndrome mielodisplásico (SMD) y de síndrome mieloproliferativo (SMP). Se investigaron 74 biopsias de médula ósea y sueros de pacientes con SMD y 49 biopsias de médula ósea y 36 sueros de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC), a 13 casos de México no se les realizó serología. El diagnóstico y clasificación se hizo según los criterios del Grupo Franco-Americano-Británico (FAB). Se realizaron pruebas séricas de anticuerpos contra antígeno de la cápsula viral (VCA) y antígeno temprano (EA) del VEB con las técnicas de ELISA y de inmunofluorescencia y de HHV-6 y HHV-7 mediante inmunofluorescencia. La inmunohistología se realizó con la técnica de APAAP (fosfatasa alcalina-antifosfatasa alcalina) para expresión antigénica de los 3 virus y por anticuerpos monoclonales. Se determinó proliferación celular con APAAP y con anticuerpo monoclonal contra el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA). Se encontraron títulos de IgG anti-VEB-EA en 62% de los casos con SMD y en 33% con LMC, títulos de IgG HHV-6 elevados en 19% de los casos con SMD y en 9.3% de LMC y los de HHV-7 elevados en el 37.8% y 13.9%, respectivamente. Los títulos de IgM fueron negativos para los tres virus. La expresión de antígeno en la médula ósea fue positiva en el 76% de SMD a VEB-EA, 48.6% a HHV-6 p41 y 37.8% a HHV-7. Los casos de LMC expresaron VEB-EA en el 77%, HHV-6 en el 54.5% y HHV-7 en el 21.8%.

Palabras clave: Virus herpes humanos, virus de Epstein Barr, HHV-6, HHV-7, síndrome mielodisplásico (SMD), leucemia mieloide crónica (LMC).

ABSTRACT

Myelodysplastic and myeloproliferative alterations have been observed in patients with lymphoproliferative diseases associated to lymphotropic human herpes viruses. Screening studies were done to eventually demonstrate the reactivation of these viruses and their possible implication in the pathogenesis and course of the myelodysplastic and myeloproliferative syndromes (MDS/MPS). We investigated 74 bone marrow biopsies and sera from patients with MDS and 49 bone marrow biopsies and 36 sera from patients with chronic myelogenous leukemia (CML), in 13 Mexican cases serologic studies were not done. Diagnosis and classification of the diseases followed the FAB (French-American-Britain) guidelines. The patients were serologically tested for antibodies (Ab) against virus capsid antigen (VCA) and the early antigen (EA) from the EBV (ELISA and IFA-immunofluorescence) and HHV-6 and HHV-7 (IFA). The immunohistology was done by the APAAP technique and with the monoclonal Ab against the proliferation cell nuclear antigen (PCNA). IgG titers anti-EBV-EA were found in 62% of the cases of MDS and in 33% with CML, IgG titers against HHV-6 were elevated in 19% of the cases with MDS and in 9.3% with CML, HHV-7 was found in 37.8%

* Banco de Sangre. Hospital General de México (HGM). Facultad de Medicina (FM), Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

** Unidad de Patología, HGM. FM, UNAM.

*** Laboratorio de Inmunopatología Clínica de la Universidad de Colonia, Alemania.

and 13.9% respectively. IgM titers were negative for the 3 viruses. The EBV-EA expression was positive in the bone marrow in 76% of the MDS cases, 48.6% were positive to HHV-6 p41 and 37.8% were positive to HHV-7. The CML cases expressed EBV-EA in 77%, HHV-6 in 54.5% and HHV-7 in 21.8%.

Key words: Human herpes viruses, Epstein-Barr virus, HHV-6, HHV-7, myelodysplastic syndrome (MDS), chronic myelogenous leukemia (CML).

INTRODUCCIÓN

Los virus linfotrópicos humanos (VEB, HHV-6, HHV-7) se encuentran presentes con incidencias elevadas, que van de 60 a 95%, en la población sana en forma de infecciones latentes.¹⁻⁶ La transactivación de estos virus ocurre probablemente en el 20 al 25% de aquellos infectados en forma latente sin causar ningún efecto de enfermedad; sin embargo, en ciertas circunstancias, tales como reactivaciones endógenas o reinfecciones exógenas, pueden aparecer alteraciones o enfermedades, si es que estas reactivaciones o reinfecciones persisten por periodos prolongados.⁷⁻⁹ Todas las evidencias actuales sugieren que determinados defectos en las funciones humanas de defensa (defectos inmunes o defectos de la célula asesina natural —*natural killer cell*—) pueden fomentar la actividad persistente de los virus si coinciden con reactivación o con infección exógena. Esto se aplica a todos los virus linfotrópicos, además pueden exagerar probablemente tales deficiencias inmuno-

lógicas al infectar o reproducirse en células específicas del sistema inmunológico.^{2,10,11} Consecuentemente, tales actividades persistentes de los virus linfotrópicos coinciden con un número de enfermedades que reflejan una respuesta inmune alterada. Esas alteraciones comprenden un amplio espectro de enfermedades autoinmunes, inmunoproliferativas o hematológicas.¹²⁻¹⁵ Otras asociaciones similares a enfermedades se encuentran en la actividad persistente de otros virus linfotrópicos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus linfotrópico de linfocitos T humano (HTLV-1) (ejemplo, síndrome de desgaste, fenómenos autoinmunes, alteraciones hematológicas y enfermedades linfoproliferativas).¹⁶⁻¹⁹

El propósito de este estudio se basó en la hipótesis de trabajo representada en la *figura 1*.

Los resultados de investigaciones hasta ahora realizadas en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) señalan que hasta en un 50% de los casos existen datos séricos e inmunohistológicos de infección por reactivación del virus herpes

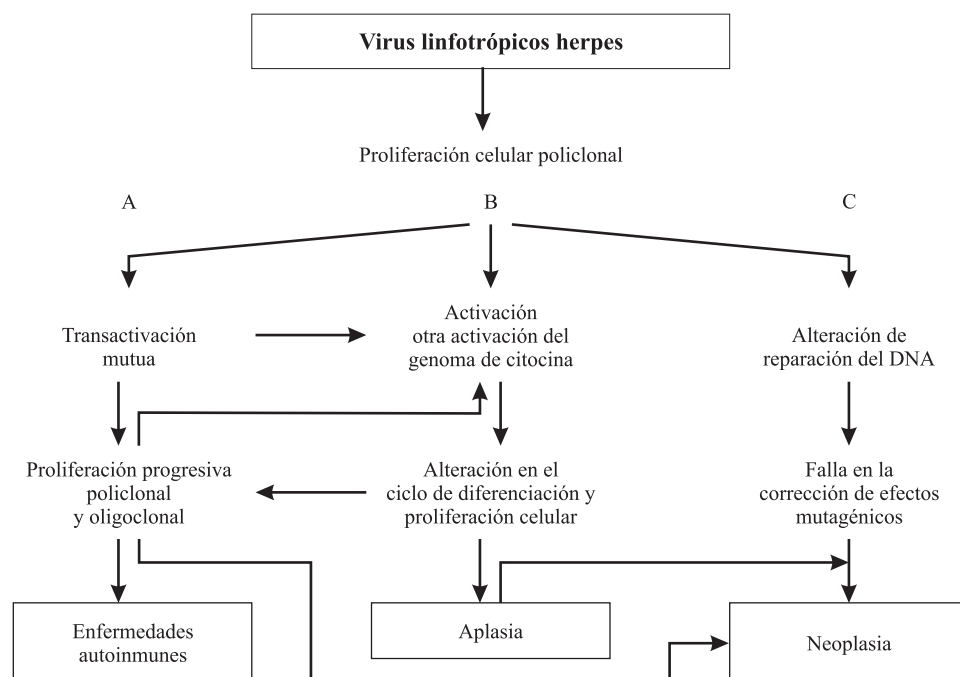


Figura 1. Hipótesis de trabajo.

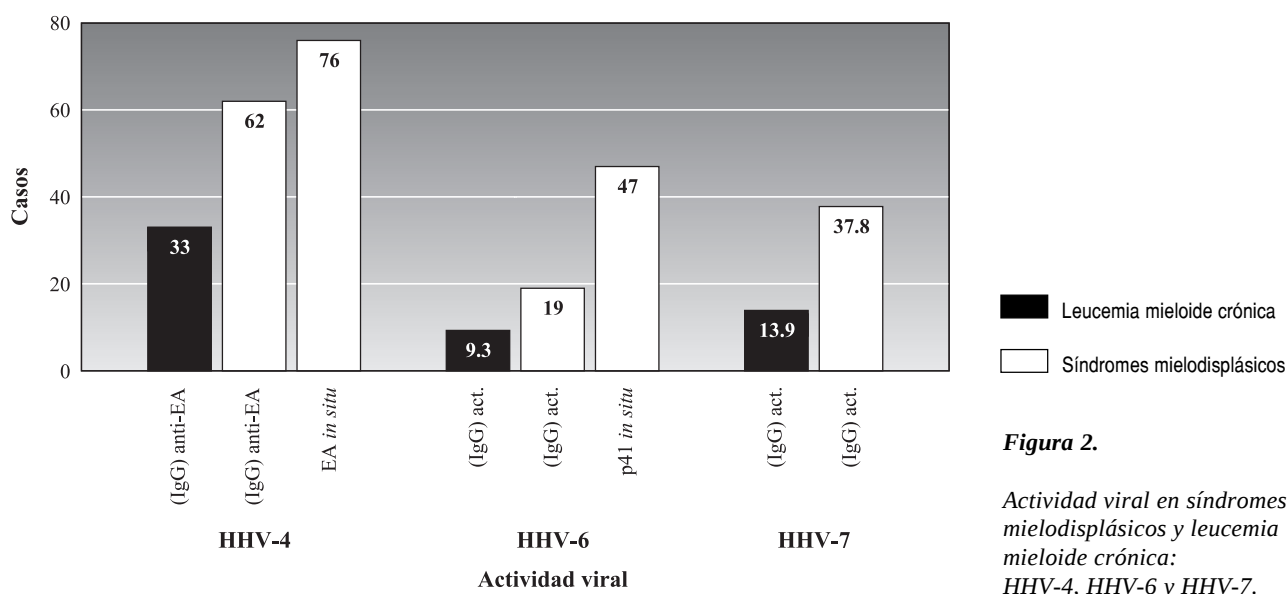


Figura 2.

Actividad viral en síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide crónica: HHV-4, HHV-6 y HHV-7.

Cuadro I. Estudios en tejido de biopsia de médula ósea (APAAP). Resultados.

	VEB-EA	HHV-6 p41	HHV-7	PCNA	p53
LMC (49 casos)	77%	54.5	21.8%	100% (Blastos)	20%
SMD (74 casos)	76%	48.6%	37.8%	100% (Blastos)	18%

Abreviaturas: LMC = Leucemia mieloide crónica. SMD = Síndrome mielodisplásico.

(VEB),^{18,19} asimismo más del 50% de estos pacientes presentan alteraciones inmunológicas similares a las de infecciones virales activas persistentes.¹⁸⁻²⁰ El SMD puede asociarse a diversas enfermedades mieloproliferativas,¹⁸ algunas de las cuales se asocian a infecciones reactivadas del virus herpes. Las infecciones activas por VEB y HHV-6 son frecuentes en pacientes con enfermedad de Hodgkin, misma que puede complicarse con alteraciones mieloproliferativas en el 25% de los casos.^{21,22}

Objetivo del estudio. Con base en la observación de las alteraciones que presentan los SMD y los síndromes mieloproliferativos (SMP) en pacientes con enfermedades linfoproliferativas asociadas a los virus herpes^{19,23,24} y viceversa, de los "focos" linfoproliferativos en pacientes con SMD o SMP, se realizaron investigaciones serológicas e inmunohistológicas de escrutinio para demostrar eventualmente la reactivación del virus herpes y su posible implicación en la patogenia de la enfermedad.

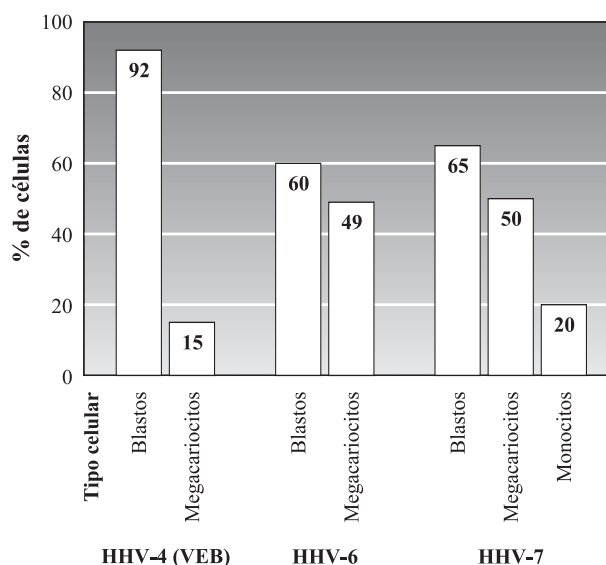


Figura 3. Síndromes mielodisplásicos. Contenido de antígeno viral: HHV-4, HHV-6 y HHV-7.

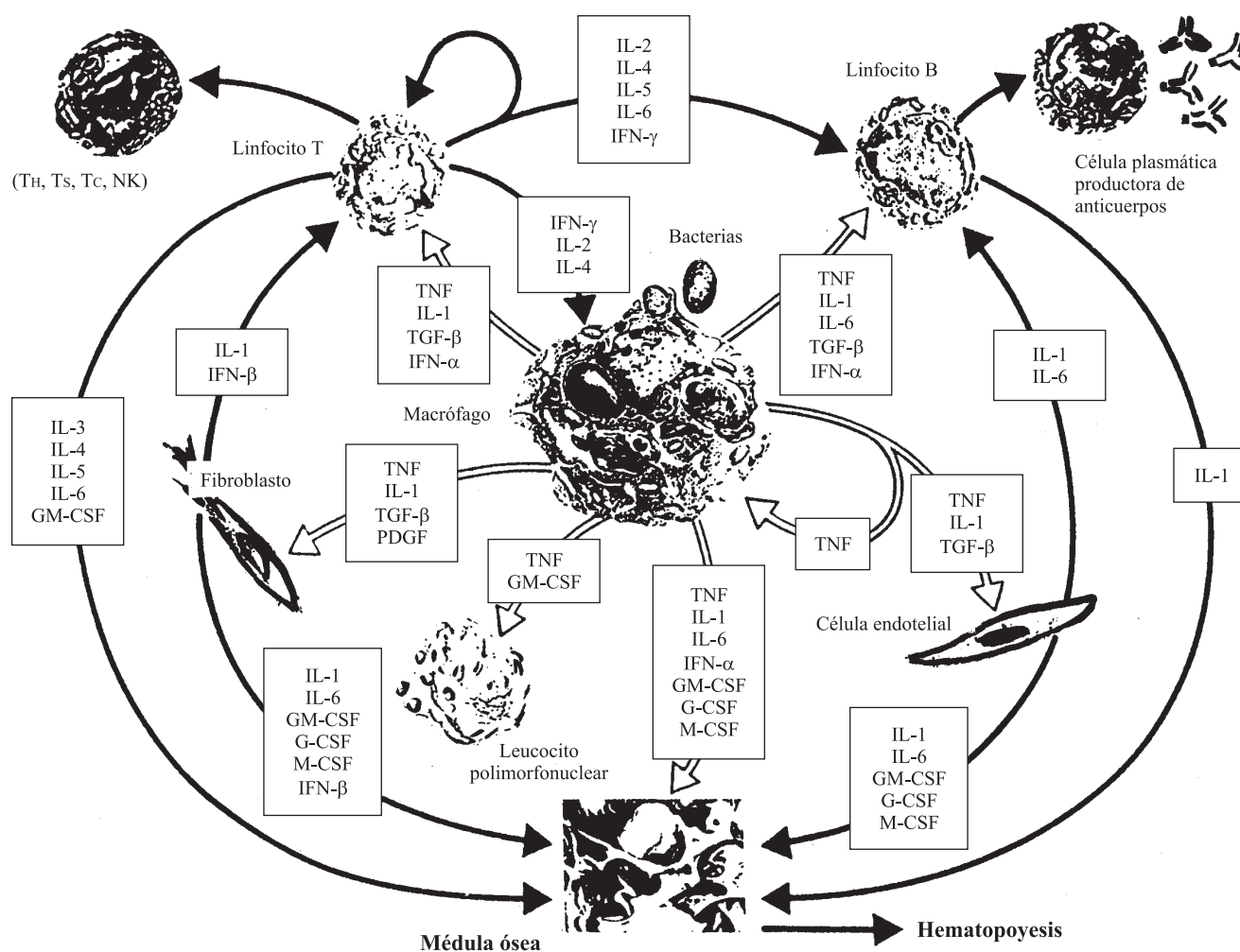


Figura 4. Red de citocinas de regulación de función linfocitaria y de hematopoyesis (Genzyme Corp.).¹⁹

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio 74 biopsias de médula ósea (MO) y los sueros respectivos de pacientes alemanes con SMD, así como 36 biopsias de MO y los sueros respectivos de pacientes alemanes con leucemia mieloide crónica (LMC) y 13 biopsias de MO de sujetos mexicanos con LMC. El diagnóstico y la clasificación se llevó a cabo con base en los criterios del Grupo Franco-Americano-Británico (FAB)^{25,26} y en las descripciones de Georgii y colaboradores.^{27,28} Las biopsias de MO se fijaron con el fijador de Schaefer (30 mL de formol al 35%, 20 mL de glutaraldehído al 25%, 15.8 g de acetato de calcio seco, reconstituidos en 1000 mL de agua destilada), se decalcificaron en EDTA y se montaron en laminillas supercongeladas.

Se realizaron pruebas serológicas de anticuerpos (Ac) contra el antígeno (Ag) de la cápsula viral (VCA) y del antígeno temprano (EA) del VEB utilizando las técnicas de ELISA y de inmunofluorescencia (IFA), así como de HHV-6 y de HHV-7 a través de IFA. La expresión de antígeno en la MO se obtuvo con la técnica de APAAP (fosfatasa alcalina-antifosfatasa alcalina)²⁹ para determinar la expresión antigénica de los tres virus y también por medio de anticuerpos monoclonales.^{17,30} Se determinó proliferación celular con anticuerpo-monoclonal contra el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA) y por APAAP.

RESULTADOS

Se encontraron títulos de IgG anti-VEB-EA elevados en el 62% de los casos de SMD y 33% con LMC, títu-

los de IgG HHV-6 elevados en el 19% de casos con SMD y en 9.3% de LMC, los de HHV-7 en el 37.8% y 13.9% respectivamente (*Figura 2*). Los títulos de IgM fueron negativos para los tres virus. La positividad de expresión de antígenos en la MO de VEB-EA, HHV-6, HHV-7, PCNA y p53 en SMD y en LMC se refieren en el *cuadro 1*. El contenido de antígeno viral celular en la MO de SMD se presenta en la *figura 3* en donde se aprecia que la mayor concentración para los tres virus se encuentra en los blastos.

DISCUSIÓN

Se han descrito hasta ahora observaciones de alteraciones linfoproliferativas asociadas al VEB que re-

presentan un modelo de estudio ideal. Posterior a la infección por VEB y dependiendo de la capacidad de respuesta del paciente, pueden observarse todos los estadios de hiperplasia, desde policlonales atípicos hasta reacción neoplásica en tejido linfático.^{3,31} También se han establecido relaciones entre infecciones activas crónicas por virus herpes y diferentes cuadros linfoproliferativos y los de los linfomas malignos, mediante estudios serológicos, aislamiento del virus, hibridación *in situ* y reacción en cadena de la polimerasa.³²⁻³⁵ Llama la atención el que las alteraciones producidas por los VEB y HHV-6 se asocien a las de tejido linfático aun cuando ambos tienden a infectar diferentes "células blanco". Esto hace pensar en un efecto más bien indirecto del virus sobre la

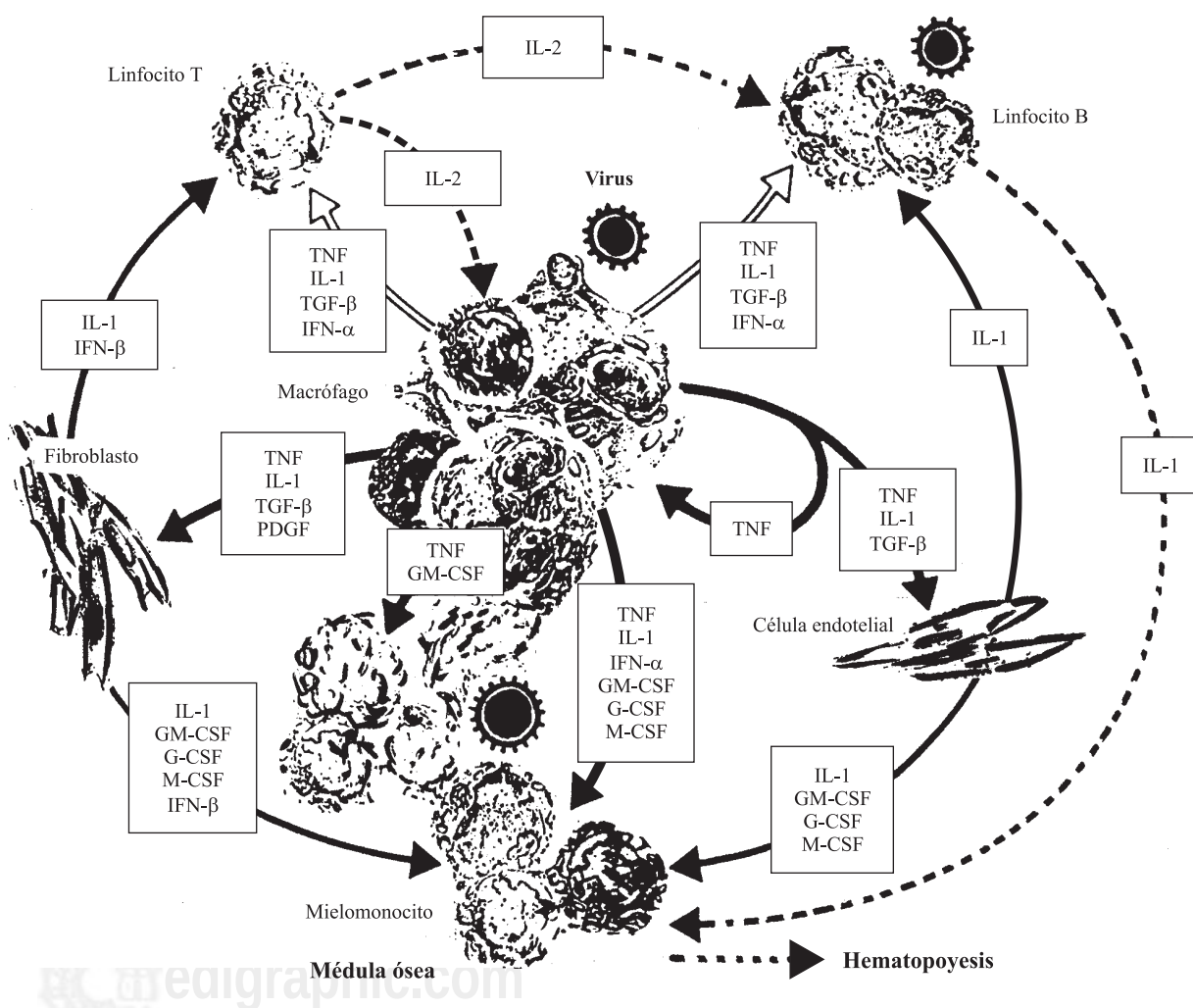


Figura 5. Alteración de la red de citocinas en la regulación de la hematopoyesis secundaria a la infección por VEB, HHV-6 y HHV-7 en SMD y LMC. La infección viral de ciertas poblaciones celulares resulta en la estimulación de la producción de algunas citocinas con disminución de otras (IL-6). La alteración de este balance parece agravarse por la estimulación viral selectiva de la proliferación celular.

linfoproliferación (excepto del VEB en linfoma de Burkitt), más que en una oncogenicidad directa. Las investigaciones sobre clonidad de la infección por VEB en enfermedades linfoproliferativas atípicas policlonales y en linfomas malignos (pacientes con SIDA) muestran todas las formas de infección: monoclonal, oligoclonal, latente y de replicación en ambos tipos de replicación.^{10,36-38}

Con base en la observación de las alteraciones que presentan los SMD y los SMP en pacientes con enfermedades linfoproliferativas asociadas al virus herpes y viceversa de los "focos" linfoproliferativos en pacientes con SMD o SMP³⁹⁻⁴¹ es que se realizan actualmente investigaciones serológicas e inmunohistológicas de escrutinio para demostrar eventualmente la reactivación del virus herpes.

La patogénesis de los SMD y SMP parece depender de un mecanismo de pasos múltiples (*Figura 4*). Tanto el VEB como el HHV-6 y el HHV-7 pueden infectar células mielomonocíticas y megacariocitos. Estas células producen factores estimulantes de colonias (G-M- y GM-CSF), así como varias citocinas (IL-1, IL-4, IL-6, IL-7) y factor de crecimiento tumoral beta. La infección viral sugiere incremento de tales factores, excepto por la IL-6 que es disminuida por los virus 6 y 7 (*Figura 5*), lo cual puede desequilibrar todo el sistema, que resulta en una proliferación celular continua o puede progresar hacia la malignidad en una segunda transformación. La IL-6 es un factor importante para la maduración de células mielopoéticas, esta disminución puede desviar la diferenciación celular hacia la proliferación aunque la diferenciación que está controlada adicionalmente por otros factores puede no estar completamente bloqueada ya que los granulocitos producen también IL-6 y la diferenciación de tales células está disminuida posterior a la infección por HHV-6 de poblaciones linfomonocíticas, la disminución continua de los niveles de esta citocina podría explicar el progreso de la alteración en SMD.^{19,22,42}

Los resultados no fundamentan la relación causal entre los virus y los SMD o SMP; sin embargo, la elevación de HHV-7 en LMC no parece ser casual ya que es persistente aun en los casos en los que el HHV-6 y el VEB fueron negativos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levine PH, Jarret R, Lark DA. The epidemiology of human herpes virus-6. In: Ablashi DV, Krueger GRF, Salahuddin SZ. *Human herpesvirus-6. Epidemiology, molecular biology and clinical pathology*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1992: 9-23.
2. Krueger GRF, Sander C. What's new in human herpesvirus-6? Clinical immunopathology of the HHV-6 infection. *Path Res Pract* 1989; 185: 915-929.
3. Purtilo DT, Tatsumi E, Manolov G, Manolova Y, Harada S, Lipscomb H et al. Epstein-Barr virus as an etiological agent in the pathogenesis of lymphoproliferative and proliferative diseases in immune deficient patients. *Int Rev Pathol* 1985; 27: 113-183.
4. Salahuddin SZ, Kelley AS, Krueger GRF, Josephs SF, Gupta S, Ablashi DV. Human herpesvirus-6 (HHV-6) in diseases. *Clin Diagn Virol* 1993; 1: 81-100.
5. Rojo J, Ferrer Argote V, Klueppelberg U, Krueger GRF, Eidt S, Ablashi DV et al. Semiquantitative *in situ* hybridization and immunohistology for antigen expression of human herpesvirus-6 in various lymphoproliferative diseases. *In Vivo* 1994; 8: 517-526.
6. Krueger GRF, Ablashi DV, Gallo RC. Persistent herpesvirus infections. Current techniques for diagnosis. *J Virol Methods* 1988; 21: 1-326.
7. Krueger GRF, Klueppelberg U, Hoffmann A, Ablashi DV. Clinical correlates of the infection with human herpesvirus-6. *In vivo* 1994; 8: 457-486.
8. Schonhebeck M, Krueger GRF, Braun M, Fischer M, Joch B, Ablashi DV et al. Human herpesvirus-6 infection may predispose cells to superinfection by other viruses. *In vivo* 1991; 5: 255-264.
9. Harada S, Tatsumi E, Lipscomb H, Purtilo DT. Responses to Epstein-Barr virus in immune deficient patients. In: Purtilo DT: *Immune deficiency and cancer*. New York: Plenum Med Book, 1984: 123-141.
10. Krueger GRF, Ablashi DV, Ramon A, Lembke U. Frequency and pathogenic implication of reactivated lymphotropic herpesviruses in autoimmune and immune deficiency disorders. In: Imbach P: *Immunotherapy with intravenous immunoglobulins*. London: Academic Press, 1991: 174-192.
11. Krueger GRF, Sander C, Hoffmann A, Barth A, Koch B, Braun M. Isolation of human herpesvirus-6 (HHV-6) from patients with collagen vascular disease. *In vivo* 1991; 5: 217-226.
12. Krueger GRF, Ablashi DV, Lusso P, Josephs SF. Immunological dysregulation of lymph nodes in AIDS patients. *Curr Topics Path* 1991; 82/2: 157-188.
13. McKhan II G, Gibbs Jr CJ, Mora CA, Rodgers-Johnson PE, Liberski PP, Gdula WJ et al. Isolation and characterization of HTLV-1 from symptomatic family members with tropical spastic paraparesis (HTLV-1 encephalomyeloneuropathy). *J Infect Dis* 1989; 160: 371-379.
14. Berman A, Espinoza LR, Díaz JD, Aguilar JL, Rolando T, Vasay FB et al. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Amer J Med* 1988; 85: 59-64.
15. Komaroff AL, Gupta S, Salit IE. Post viral chronic fatigue syndrome. In: Ablashi DV, Krueger GRF, Salahuddin SZ: *Human herpesvirus-6: epidemiology, molecular biology and clinical pathology*. Amsterdam: Elsevier Science Publisher, 1992: 235-253.
16. Fox R. Epstein-Barr virus and autoimmune disease: possibilities and pitfalls. *J Virol Methods* 1988; 21: 19-27.
17. Krueger GRF, Guenther A, Kneuferrmann R, Klueppelberg U, Luka J, Pearson GR et al. Human herpesvirus-6 (HHV-6) in Hodgkin's disease: cellular expression of viral antigens as compared to the suppressor gene product p53, and the interleukins 2 and 6. *In vivo*. 1994; 8: 501-516.

18. Fohlmeister Y, Fischer R, Schaefer HE. Preleukemic myelodysplastic syndromes (MDS): Pathogenetical considerations based on retrospective clinico morphologic sequential studies. *Anticancer Res* 1985; 5: 179-188.
19. Krueger GRF, Kudlimay D, Ramon A, Klueppelberg U, Schumacher K. Demonstration active and latent Epstein-Barr virus and human herpesvirus-6 infections in bone marrow cells of patients with myelodysplasia and chronic myeloproliferative diseases. *In vivo*. 1994; 8: 533-542.
20. Krueger GRF, Manak M, Bourgeois N, Ablashi DV, Salahuddin SZ, Josephs SF et al. Persistent active herpes virus infection associated with atypical polyclonal lymphoproliferation (APL) and malignant lymphoma. *Anticancer Res* 1989; 9: 1457-1476.
21. Krueger GRF, Ostmeier H, Koch B, Seyda M, Ramon A, Raftery B et al. *Lymphatic response to persistent active virus infections in immune deficiency*. In: Levine PH (ed). *Epstein-Barr virus and human disease*. Clifton, NJ: Humana Press, 1987: 361-366.
22. Krueger GRF, Guenther A, Kneuferrmann R, Klueppelberg U, Luka J, Pearson GR et al. Human herpesvirus-6 (HHV-6) in Hodgkin's Disease: Cellular expression of viral antigens as compared to the oncogens Met and Fes, the tumor suppressor gene product p53 and the interleukins 2 and 6. *In vivo* 1994; 8: 501-516.
23. Krueger GRF, Ablashi DV, Salahuddin SZ, Josephs SF. Diagnosis and differential diagnosis of progressive lymphoproliferation and Malignant Lymphoma in persistent active herpesvirus infection. *J Virol Methods* 1988; 21: 125-131.
24. Krueger GRF. Abnormal variation of immune system as related to cancer. In: Kaiser HE (ed). *Cancer growth and progression*. Dordrecht NL: Kluwer Acad Publ, 1989; 4: 139-162.
25. Delacretaz F, Schmidt PM, Piquet D, Bachman F, Costa J. Histopathology of myelodysplastic syndromes. The FAB classification (proposals) applied to bone marrow biopsy. *Am J Clin Path* 1987; 87: 180-186.
26. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick H et al. Proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. *Brit J Haematol* 1982; 51: 189-199.
27. Georgii A, Vykoupil KF, Buhr T, Choritz H, Doehler U, Kaloutsis V et al. Chronic myeloproliferative disorders in bone marrow biopsies. *Path Res Pract* 1990; 186: 3-27.
28. Vardiman JW. Chronic Myelogenous leukemia and the myeloproliferative disorders. In: Knowles DM. *Neoplastic hematopathology*. Baltimore: William & Wilkins, 1992: 1405-1438.
29. Cordell JL, Falini B, Erber WN, Gosh AK, Abdulaziz Z, MacDonald S et al. Immunoenzymatic labeling of monoclonal antibodies using immune complexes of alkaline phosphatase and monoclonal anti-alkaline phosphatase (APAAP complexes). *J Histochem Cytochem* 1984; 32 (2): 219-229.
30. Krueger GRF, Sievert J, Juecker M, Tesch H, Diel V, Ablashi DV et al. Hodgkin's cells express human herpesvirus-6 antigens. *J Viral Dis* 1992; 1: 15-23.
31. Cuoma L, Angeloni A, Zompetta C, Cirone M, Calogero A, Frati L et al. Human herpesvirus-6 variant A, but not variant B, infects EBV-positive B lymphoid cells, activating the latent EBV genome through a BZLF-1-dependent mechanism. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1995; 11 (10): 1241-1245.
32. Valente G, Secchiero P, Lusso P, Abete MC, Jemma C, Reato G et al. Human herpesvirus-6 and Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease: a controlled study by polymerase chain reaction and *in situ* hybridization. *Am J Pathol* 1996; 149 (5): 1501-1510.
33. Alexander FE, Daniel CP, Armstrong AA, Clark DA, Onions DE, Cartwright RA et al. Case clustering, Epstein-Barr virus Reed-Sternberg cells status and herpes virus serology in Hodgkin's disease: Results of a case control study. *Eur J Cancer* 1995; 31 A (9): 1479-1486.
34. Trovato R, Di Lollo S, Calzolari A, Torelli G, Ceccherini-Nelli L. Detection of human herpesvirus-6 and Epstein-Barr virus genome in childhood Hodgkin's disease. *Pathologica* 1994; 86 (5): 500-503.
35. Razzaque A, Francillon Y, Jilly PN, Varicchio F. Detection of human herpesvirus-6 sequences in lymphoma tissues by immunohistochemistry and polymerase chain reactions. *Cancer Lett* 1996; 106 (2): 221-226.
36. Rojo J, Krueger GRF, Leyssens N. Linfoproliferación atípica policlonal en cavidad peritoneal en un paciente con SIDA y con infección por virus de Epstein-Barr, humano herpes-6 y humano herpes-8. *Rev Med Hosp Gen Mex* 1997; 60 (3): 140-146.
37. Dolcetti R, Di Luca D, Carbone A, Mirandola P, De Vita S, Vaccher E et al. Human herpesvirus-6 in human immunodeficiency virus-infected individuals: association with early histologic phases of lymphadenopathy syndrome but not with malignant lymphoproliferative disorders. *J Med Virol* 1996; 48 (4): 344-353.
38. Knox KK, Carrigan DR. Active HHV-6 infection in the lymph nodes HIV-infected patients: *in vitro* evidence that HHV-6 can break HIV latency. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 11 (4): 370-378.
39. Zochbauer S, Gsur A, Goetzl M, Wallner J, Lechner K, Pirker R. MDR1 Gene expression in myelodysplastic syndrome and in acute myeloid leukemia evolving from myelodysplastic syndrome. *Anticancer Res* 1994; 14: 1293-1296.
40. Kitagawa M, Yoshida SH, Kuwata T, Tanizawa T, Kamiyama R. P53 expression in myeloid cells of myelodysplastic syndromes. Association with evolution of overt leukemia. *Am J Pathol* 1994; 145: 338-344.
41. Klussmann JP, Krueger E, Sloots T, Berneman Z, Arnold G, Krueger GRF. Ultrastructural study of human herpesvirus-7 replication in tissue culture. *Virchows Arch* 1997; 430: 417-426.
42. Kirn E, Krueger E, Boehmer S, Klussmann JP, Krueger GRF. *In vitro* cytobiological effects of human herpesviruses 6 and 7: Immunohistological monitoring of apoptosis, differentiation and cell proliferation. *Anticancer Res* 1997; 17: 4623-4632.

Dirección para correspondencia:

Dra. Med. Julieta Rojo Medina
Hospital General de México.
Banco de Sangre
Dr. Balmis 148
Col. Doctores
06726 México, D.F.
Tel: 55-78-42-17. Fax: 52-72-43-36
E-mail: julieta.rojo@correoweb.com