

# Insufficienza epatica acuta da Human Herpesvirus 6 in un lattante

*Acute liver failure due to Human Herpesvirus 6 in an infant*

G.M. Tronconi,<sup>1</sup> B. Mariani,<sup>1</sup> R. Pajno,<sup>1</sup> M. Fomasi,<sup>1</sup> L. Cococcioni,<sup>1</sup> V. Biffi,<sup>1</sup> M. Bove,<sup>1</sup> P. Corsin,<sup>1</sup> G. Garbetta,<sup>1</sup> G. Barera<sup>1</sup>

**Key words:** *Human Herpesvirus 6, acute liver failure, hypertransaminasemia*

## Abstract

We report a case of a 4-months infant with fever in the absence of other specific symptoms that has rapidly and unexpectedly developed acute liver failure (ALF) with coagulopathy and complicated with bone marrow failure without encephalopathy. The main viral infection agents (hepatitis virus A, B, C, Citomegalovirus, Ebstein Barr virus, Parvovirus B19, Adenovirus), drug-induced hepatotoxicity and metabolic disorders associated to ALF were excluded. Quantitative determination of Human Herpesvirus 6 (HHV6) genome was positive with a significant number of copies for mL. A favorable evolution of the clinical symptoms and a progressive hematochemical resolution were obtained. Plasma and Vitamin K were administrated as a support therapy for treating coagulopathy. The present case report and the cases' review from the literature, evidence the importance of always including screening for HHV6 infection in the diagnostic approach to acute onset of liver failure. HHV6 is a common virus in the pediatric population with a greater number of cases of fulminant viral non-A, non-B, non-C hepatitis in immunocompetent patients due to this virus: these forms have often a high mortality rate and maybe necessitate liver transplantation; for this reason correct etiological agent identification is mandatory for the prognosis and it has to be based on the quantitative search of the virus's genome. Pathogenesis of liver-induced damage associated to HHV6 remains unclear; however in vitro studies demonstrate the potential hepatotoxicity effects of this virus.

## Riassunto

Riportiamo il caso clinico di un lattante di 4 mesi giunto alla nostra attenzione per febbre, in assenza di altra sintomatologia specifica, che ha rapidamente ed inaspettatamente sviluppato un quadro di insufficienza epatica acuta (IEA), caratterizzato da progressiva significativa alterazione degli indici di necrosi epatica e della coagulazione, complicata da insufficienza midollare, in assenza di encefalopatia. Le principali cause infettive virali di IEA (virus epatitici A, B, C, Citomegalovirus, virus di Ebstein Barr, Parvovirus B19, Adenovirus), venivano escluse così come le forme farmaco-indotte e quelle di origine metabolica. La ricerca quantitativa del genoma di Human Herpesvirus 6 (HHV6) risultava invece positiva con riscontro di un numero significativo di copie/mL di DNA virale. A supporto del quadro di coagulopatia veniva effettuata terapia endovenosa con plasma e somministrazione di vitamina K. Si assisteva ad evoluzione favorevole del quadro clinico e a progressiva risoluzione del quadro ematochimico. Il presente caso clinico e la relativa review della letteratura sottolineano la necessità di includere nello screening virologico di quadri epatici con IEA la ricerca di HHV6. L'HHV6 è un virus estremamente diffuso nella popolazione pediatrica, sempre più comunemente identificato come causa di epatiti fulminanti virali non A, non B, non C anche in soggetti immunocompetenti: si tratta di forme associate ad un alto tasso di mortalità, che possono necessitare di trapianto epatico e per le quali la corretta identificazione dell'agente eziologico, mediante ricerca quantitativa del genoma virale risulta quindi fondamentale. La patogenesi dell'insulto epatico indotto da HHV6 rimane in parte misconosciuta, anche se studi in vitro dimostrano i suoi effetti epatopatici.

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, Vita-Salute University, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

Indirizzo per la corrispondenza (Corresponding author):

G.M. Tronconi

Department of Pediatrics, Vita-Salute University, San Raffaele Scientific Institute

Via Olgettina, 60 – 20132 Milan, Italy

+ 39 0226433400

E mail: giulia.tronconi@fastwebnet.it

## Introduzione

L'insufficienza epatica acuta (IEA) in età pediatrica è come un raro disordine multisistemico caratterizzato da una severa compromissione della funzionalità epatica concomitante ad un processo di

necrosi epatocellulare, associato o meno ad encefalopatia, che si verifica in un paziente non altrimenti noto per epatopatie croniche<sup>1</sup>. Si tratta di forme associate ad un tasso di mortalità variabile a seconda dell'eziologia ma significativo (70% con terapie esclusivamente di supporto)<sup>2</sup> per le quali il trapianto epatico può risultare l'unica opzione terapeutica disponibile. L'approccio risulta quindi spesso di carattere intensivo e multidisciplinare ed ha lo scopo di evitare la comparsa delle principali e temibili complicanze rappresentate da encefalopatia, alterazioni della coagulazione, processi infettivi, insufficienza renale, squilibri metabolici e da alterazioni emodinamiche<sup>3</sup>. L'identificazione della causa dell'IEA risulta pertanto fondamentale nell'iter terapeutico e nella determinazione della prognosi.

L'eziologia è età-correlata ed estremamente variabile anche se tra le cause identificate quella più comune è l'epatite acuta virale con prevalenza nei paesi Occidentali delle forme di epatiti non A-E.

Altre cause che devono essere prontamente escluse in caso di IEA sono rappresentate da epatiti autoimmuni, disordini metabolici, epatotossicità farmaco-correlata (con particolare riferimento al Paracetamolo), neoplasie ematologiche e dalla linfocitocitosi emofagocitaria<sup>4</sup>. Tra i virus epatotropi non A-E i principali membri della famiglia Herpesviridae Simplex, Citomegalovirus, Ebstein-Barr e Varicella Zoster [tab.I] rivestono un ruolo rilevante in quanto potenzialmente in grado di causare una severa necrosi epatica, soprattutto in pazienti immunocompromessi ed in età neonatale.

Tra i virus erpetici minori l'human herpes virus 6 (HHV6) è un virus contratto in età infantile che, nei soggetti immunocompetenti, determina infezioni primarie generalmente benigne ed autolimitanti anche se raramente può causare complicanze neurologiche; la variante B del virus è inoltre l'agente eziologico dell'esantema subitum<sup>5,6</sup>.

Recentemente sono stati riportati in letteratura numerosi casi di pazienti pediatrici ed adulti immunocompetenti con infezione da HHV6 associata ad IEA<sup>7-11</sup>, dimostrando che una sostanziale parte delle forme di IEA "indeterminate" può essere in realtà ricondotta a tale infezione<sup>12,13</sup>.

Nel seguito descriviamo un caso di IEA associato ad infezione da HHV6 in un lattante di 4 mesi giunto alla nostra osservazione per febbre elevata ed ipertransaminasemia.

## Caso clinico

YA nasce da parto eutocico alla 41<sup>+3</sup> settimana di età gestazionale dopo gravidanza normodecorsa. Sesso: maschile; peso alla nascita 3690 gr (50<sup>o</sup>p.le); lunghezza 50 cm (25<sup>o</sup>p.le). Periodo neonatale normodecorso; alimentazione con latte adattato, crescita ponderale adeguata.

Nato in Italia da famiglia di origine nordafricana; fratello maggiore affetto da Talassemia Major.

All'età di 4 mesi veniva condotto presso il Pronto Soccorso del nostro Centro per comparsa dal giorno precedente di febbre (temperatura fino a 40°C) poco responsiva a paracetamolo. Alvo e diuresi riferite nella norma. Alimentazione adeguata.

Alla visita il bambino si presentava in buone condizioni generali, roseo, eupnoico, reattivo. Apiretico dopo somministrazione di paracetamolo. Esame obiettivo neurologico adeguato per età. Fontanella anteriore ampia, normotesa. Cute indenne da lesioni. Obiettività cardio-toracica ed addominale nella norma, in particolare non organomegalie palpabili. Orofaringe iperemico con piccolo zaffo tonsillare biancastro a destra. Membrane timpaniche indenni.

Gli esami ematochimici evidenziavano lieve rialzo degli indici di flogosi (PCR 39.1 mg/L, v.n. <2.5 mg/L), conta leucocitaria nella norma per età (GB 12.600 /mmc) e lieve incremento dei valori di transaminasi (AST 132 U/L con v.n. 5-41, ALT 84 U/L con v.n. 6-55); esame urine negativo.

Il piccolo veniva pertanto ricoverato in osservazione presso il nostro reparto. Venivano inoltre effettuati per approfondimento diagnostico in ipertransaminasemia: sierologia per virus epatitici (Virus di Epstein Barr, Ciromegalovirus, Toxoplasma Gondii, ricerca fecale per Echovirus, Coxsackievirus ed Adenovirus).

In prima giornata di ricovero, per persistenza di temperatura febbrile con puntate fino a 39.5-40°C, veniva iniziata copertura antibiotica con Ceftriaxone per via endovenosa.

In data 22/12 si assisteva a comparsa di esantema maculo-papulare rosaceo a partenza dagli arti, linfadenopatia laterocervicale e inguinale bilaterale, fontanella anteriore bombata e pulsante. Riduzione dell'introito alimentare rispetto ai giorni precedenti associato ad alvo diarroico. Veniva effettuata ecografia transfontanellare risultata nella norma.

Il giorno seguente gli esami ematochimici documentavano un importante rialzo degli indici di necrosi epatica (AST 1231 U/L, ALT 743 U/L) con bilirubinemia e GGT nella norma (GGT 41 U/L, v.n. 11-50; bilirubinemia totale 0.39 mg/dl, v.n. 0.1-1); l'ecografia addome confermava la presenza di un quadro compatibile con epatite acuta con modesta falda di liquido libero e splenomegalia. Le indagini sierologiche per virus epatotropi evidenziavano unicamente debole positività degli anticorpi anti HBsAg (compatibili con pregressa vaccinazione) e presenza di anticorpi anti virus epatite A di classe IgG. Ricerca su feci per Echovirus, Coxsackievirus e Adenovirus negativa.

In seconda giornata di ricovero si documentava ulteriore importante incremento indici di necrosi epatica (AST 2564... 2780 U/L, ALT 1235...1339 U/L) con associata elevazione di LDH (3267 U/L con v.n. 180-360) in presenza di normali valori di GGT (45 U/L), bilirubinemia (totale 0.2 mg/dl, diretta 0.15 mg/dl v.n. 0.01-0.25, indiretta 0.05 mg/dl v.n. 0.01-0.8), fosfatasi alcalina (55 U/L v.n. 54-369) e ammoniemia (25 µmol/L, v.n. 21-50). Albuminemia e protidemia inferiori ai limiti di norma (rispettivamente 32 g/L con v.n. 38-54 e 54 g/L con v.n. 60-80). Si associava inoltre una progressiva riduzione della conta leucocitaria (GB 9.700...5.800...3.300 /mmc) con linfocitosi relativa (81%) e successiva comparsa di neutropenia (N 400 /mmc), progressiva anemizzazione (Hb 11...9.8...7.7...7.3 g/dL) e piastrinopenia (PLT 80.000...62.000 /mmc). I tempi della coagulazione sono andati incontro ad allungamento rapido (PT INR 1.34...1.71 con

v.n. 0.9- 1.18 e PTT R 1.4...1.64 con v.n. 0.75-1.29). Riscontro in data 24/12 di importante incremento di XDP (10.42 µg/mL con v.n. 0.22-0.77).

Effettuata quindi Vitamina K per via endovenosa al dosaggio di 1 mg/kg in monosomministrazione. Si somministrava plasma in 2 aliquote da 20 ml/kg a distanza di 24 ore.

E' stato effettuato monitoraggio capillare della glicemia che non ha

mostrato valori ipoglicemici. Il piccolo non ha mai presentato chiari segni di diatesi emorragica: si segnala unicamente ematoma a livello cervicale dopo venipuntura.

L' elettroencefalogramma per stadiazione di eventuale encefalopatia epatica risultava nella norma.

Veniva sospesa terapia antipiretica con paracetamolo e somministrato ibuprofene in corso di puntata febbrile.

Table 1

EZIOLOGIA DELL'INSUFFICIENZA EPATICA ACUTA<sup>4</sup>

Infezioni	Virali:	Batteriche:	Altre:
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HAV, HBV, HBV+HDV, HEV</li> <li>• Epatiti non-A-E</li> <li>• Adenovirus, virus di Ebstein Barr e Citomegalovirus</li> <li>• Echovirus, Coxsackieviruses</li> <li>• Virus varicella-zoster e paramixovirus</li> <li>• Virus della febbre gialla</li> <li>• Parvovirus B19</li> <li>• Virus rari (Lassa, Ebola, Marburg, Dengue e Togavirus)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Salmonellosi</li> <li>• Tubercolosi</li> <li>• Setticemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malaria</li> <li>• Bartonellosi</li> <li>• Leptosirosi</li> </ul>
Farmaci	Azione dose-dipendente:	Azione Idiosincrasica:	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acetaminofene</li> <li>• Alotano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Isoniazide</li> <li>• Antinfiammatori non steroidei</li> <li>• Sodio valproato</li> <li>• Carbamazepina</li> <li>• Ecstasy</li> <li>• Troglitazone</li> <li>• Antibiotici (penicillina, eritromicina, tetraciclina, sulfonamidi e chinolonici)</li> <li>• Allopurinolo</li> <li>• Amiodarone</li> <li>• Ketoconazolo</li> <li>• Antiretrovirali</li> </ul>	
Tossine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amanita phalloides</li> <li>• Erbe medicinali</li> <li>• Tetracloruro di carbonio (CCL4)</li> <li>• Fosforo giallo</li> <li>• Solventi industriali</li> <li>• Clorobenzeni</li> </ul>		
Malattie metaboliche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Galattosemia</li> <li>• Tirosinemia</li> <li>• Intolleranza ereditaria al fruttosio</li> <li>• Emocromatosi neonatale</li> <li>• Malattia di Niemann-Pick tipo C</li> <li>• Malattia di Wilson</li> <li>• Citopatie mitocondriali</li> <li>• Disordini congeniti della glicosilazione</li> <li>• Steatosi epatica acuta gravidica</li> </ul>		
Malattie autoimmuni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epatite autoimmune tipo 1</li> <li>• Epatite autoimmune tipo 2</li> <li>• Epatite a cellule giganti con anemia emolitica, Test di Coomb's positivo</li> </ul>		
Cause vascolari/ischemiche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrome di Budd-Chiari</li> <li>• Insufficienza circolatoria acuta</li> <li>• Infarto cardiaco</li> <li>• Insufficienza cardiaca acuta</li> <li>• Cardiomiopatie</li> </ul>		
Cause infiltrative	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia</li> <li>• Linfoma</li> <li>• Linfocitocitosi emafagocitica</li> </ul>		

Table 2

ESPRESSIONI CLINICHE DELL'INFEZIONE DA HHV6<sup>14</sup>**Bambino immunocompetente**

- Roseola infantum
- Sindrome febbrile acuta con o senza rash
- Rinorrea
- Agitazione
- Diarrea
- Miocardite
- Epatite
- Convulsioni febbrili
- Meningoencefalite/ Encefalite
- Sindrome simil mononucleosica
- Polmonite
- Porpora trombocitopenica idiopatica
- Papular-purpuric gloves and socks syndrome
- Sindrome di Giannotti-Crosti
- Porpora fulminante
- Sindrome di Guillan Barré
- Paralisi del nervo facciale
- Sindrome emofagocitica associata ad infezione virale
- Istiocitosi a cellule di Langerhans
- Sindrome da ipersensibilità indotta da farmaci

Table 3

ELENCO DEGLI ESAMI CHIMICI, INFETTIVOLOGICI, STRUMENTALI  
DA ESEGUIRE IN PAZIENTE CON IEA<sup>15</sup>

- Emocromo, determinazione gruppo sanguigno
- Glicemia, bilirubinemia, transaminasi, ggt, albumina, tempi di coagulazione
- Azotemia, creatinina, elettrolitemia, PH, ammoniemia
- Marker virologici
- 5cc di siero per analisi chimiche, metaboliche, immunologiche compreso alfa-fetoproteina e ceruloplasmina
- 10cc di urine per analisi tossicologiche e metaboliche
- EEG, ECG, ecografia addome (in particolare per la stadiazione del volume epatico)

Table 4

SOPRAVVIVENZA NELLA IEA IN ETÀ PEDIATRICA  
IN BASE AL VALORE DI INR<sup>1</sup>

	INR<4	INR>4
<b>Sopravvivenza</b>	73%	16.6%

Le condizioni cliniche in terza giornata di ricovero apparivano stabili; l'ecografia addome di controllo mostrava lieve aumento del liquido libero endoaddominale con disomogeneità ecostrutturale del fegato e aumento degli spazi periportal.

Dalla quarta giornata poi si assisteva a progressivo miglioramento del quadro clinico, con defervescenza della febbre e apiressia dalla sesta giornata, riduzione degli edemi, ripresa della diuresi e dell'alimentazione e miglioramento dell'alvo.

I parametri di laboratorio ai controlli successivi andavano incontro a graduale normalizzazione con riduzione degli indici di necrosi (AST 1290...455..197; ALT 991...700..544) e ripresa midollare all'emocromo (GB 7.100..9.700..9.100; Hb 8.7..8.3; PLT 123.000...158.000), normalizzazione dei tempi della coagulazione e aumento delle proteine totali.

Durante questa fase clinica pervenivano gli esiti delle indagini sierologiche che mostravano presenza plasmatica di DNA di HHV6,

indicativo di infezione in atto (ricerca quantitativa: 576 copie/mL). Alla normalizzazione degli indici di necrosi epatica, coincidente con la normalizzazione delle immagini ecografiche, il piccolo è stato dimesso in buone condizioni generali, alvo normalizzato e ripresa completa dell'alimentazione.

## Discussione

La peculiarità del caso presentato risiede nelle molteplici diagnosi differenziali che il quadro clinico offre all'esordio. L'ipertermia rilevante associata ad iniziale ipertransaminasemia può infatti essere orientativa di patologia virale aspecifica e, nella maggior parte dei casi di modesta entità; ma in questo specifico caso l'andamento temporale del livello degli enzimi di funzionalità epatica e la comparsa di coagulopatia evidenziavano un quadro rapidamente progressivo ed orientavano verso una diagnosi di IEA. La presenza di esantema, l'età del paziente, l'intensità delle febbre e la fontanella anteriore bombata e pastosa hanno posto in diagnosi differenziale il sospetto di HHV6 [tab.II].

La valutazione del lattante con sospetta epatopatia acuta deve comprendere quindi un'anamnesi accurata anche di tipo farmacologico, un attento esame obiettivo, una corretta interpretazione dei segni e sintomi, che sono spesso sfumati e non patognomonicamente, esami ematochimici e strumentali specifici per le diverse possibili cause [tab.III]. L'orientamento diagnostico deve essere inoltre sempre guidato dall'età del paziente.

E' necessario a questo riguardo ricordare che la presentazione clinica durante la prima infanzia della IEA differisce da quella caratteristica degli adulti perché l'encefalopatia è spesso assente o difficilmente riconoscibile nella maggior parte dei casi<sup>16</sup>.

L'outcome dell'epatopatia acuta varia in base all'eziologia sottostante. Il principale fattore prognostico di severità del danno epatico in corso di IEA in età pediatrica è il tempo di protrombina [tab.IV]: nel caso descritto specifico il massimo valore di INR raggiunto durante l'episodio acuto è stato di 1.71: è stato infatti dimostrato che un picco < 4, come nel presente caso, si associa ad una sopravvivenza del 73% dei casi<sup>1</sup>.

Tra le temibili complicanze IEA associate va ricordata la possibilità di un'insufficienza midollare, come si è verificato nel caso di YA: tale dato si registra in circa il 10% dei pazienti, prevalentemente nelle forme di epatite virale non A-E. E' possibile che la comparsa dell'insufficienza midollare segua anche di alcune settimane l'esordio dei sintomi clinici di epatopatia<sup>17</sup>.

La patogenesi del danno epatico secondario a HHV6 rimane ancora da chiarire. Dati *in vitro* hanno dimostrato la capacità del virus di infettare la linea cellulare umana HepG2 con effetto citopatico<sup>18</sup> e l'induzione di trascrizione di citochine proinfiammatorie<sup>19</sup>. E' stato inoltre ipotizzato che HHV6 possa svolgere una funzione anche immunomodulante, agendo come possibile trigger di epatiti autoimmuni<sup>20</sup>.

Considerando l'estrema diffusione del virus nella popolazione pediatrica e la sua capacità di latenza nell'organismo a seguito del-

l'infezione primaria, la definizione del virus HHV6 come il reale agente eziologico in corso di IEA è problematica. A tale proposito è stata recentemente proposta la tecnica di quantitative-reverse transcription polymerase chain reaction (QRT-PCR) realizzata su campioni biologici quali cellule mononucleate del sangue periferico (PBMCs) o epatociti allo scopo di quantificare la carica virale <sup>21</sup>. Tuttavia una soglia per discriminare l'infezione latente da quella attiva resta ancora da determinare.

Nel presente caso clinico il riscontro, mediante determinazione quantitativa del genoma virale HHV6, di un alto tasso di copie/mL, in associazione all'esclusione delle altre principali eziologie infettive, orienta fortemente verso una diagnosi di IEA indotta da HHV6.

## Conclusioni

In considerazione del sempre maggiore riconoscimento in età pediatrica di forme di IEA associata a infezioni da HHV6, lo screening per tale virus erpetico mediante determinazione quantitativa del genoma virale deve essere sempre incluso nell'iter diagnostico all'esordio di una IEA di "origine inspiegata".

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Bhaduri BR, Mieli-Vergani G. Fulminant hepatic failure: pediatric aspects. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 349-55.
- <sup>2</sup> Suchy FJ. Fulminant hepatic failure. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Saunders Elsevier 2008, p.1703-1705.
- <sup>3</sup> Dhawan A, Mieli-Vergani G. Acute liver failure in neonates. *Early Hum Dev* 2005; 81: 1005-1010.
- <sup>4</sup> Dhawan A. Etiology and Prognosis of Acute Liver Failure in Children. *Liver Transpl* 2008; 14: S80-S84.
- <sup>5</sup> Zerr DM, Meier AS, Selke SS, Frenkel LM, Huang ML, Wald A et al. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N Engl J Med* 2005; 352: 768-776.
- <sup>6</sup> Zerr DM. Human Herpesvirus 6: a Clinical Update. *Herpes* 2006; 13(1): 20-24.
- <sup>7</sup> Dubedat S, Kappagoda N. Hepatitis due to human herpesvirus-6. *Lancet* 1989; 2: 1463-1464.
- <sup>8</sup> 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: 862-863.
- <sup>9</sup> Sobue R, Miyazaki H, Okamoto M, Hirano M, Yoshikawa T, Suga S et al. Fulminant hepatitis in primary human herpesvirus-6 infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 1290.
- <sup>10</sup> Tajiri H, Nose O, Baba K, Okada S. Human herpesvirus-6 infection with liver injury in neonatal hepatitis. *Lancet* 1990; 335: 863.
- <sup>11</sup> Mendel I, de Matteis M, Bertin C, Delaporte B, Maguer D, Collandre H et al. Fulminant hepatitis in neonates with human herpesvirus 6 infection. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 993-997.
- <sup>12</sup> Durand P, Debray D, Mandel R, Baujard C, Branchereau S, Gauthier F et al. Acute liver failure in infancy: a 14-year experience of a pediatric liver transplantation center. *J Pediatr* 2001; 139(6): 871-876.
- <sup>13</sup> Ishikawa K, Hasegawa K, Naritomi T, Kanai N, Ogawa M, Kato Y et al. Prevalence of herpesviridae and hepatitis virus sequences in the livers of patients with fulminant hepatitis of unknown etiology in Japan. *J Gastroenterol* 2002; 37(7): 523-530.
- <sup>14</sup> Tremblay C, Brady MT. Human herpes virus 6 infection in children: clinical manifestations; diagnosis; and treatment [Internet]. Waltham, MA: Uptodate Inc.; 2009 [cited 2009 Sept 30]. Available from: <http://www.uptodate.com/>.
- <sup>15</sup> Romano C. Insufficienza epatica acuta. In: Lorini R, Di Pietro P, Romano C, editors. *Pediatria d'urgenza*. Milano: Masson; 2005. p.135-142.
- <sup>16</sup> Squires RH, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the Pediatric Acute Liver Failure Study Group. *J Pediatr* 2006; 148: 652-658.
- <sup>17</sup> Tung J, Hadzie N, Layton M, Baker AJ, Dhawan A, Rela M et al. Bone marrow failure in children with acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 557-561.
- <sup>18</sup> Cermelli C, Concarì M, Carubbi F, Fabio G, Sabbatini AM, Pecorari M et al. Growth of human herpesvirus 6 in HEPG2 cells. *Virus Res* 1996; 45: 75-85.
- <sup>19</sup> Inagi R, Guntapong R, Nakao M, Ishino Y, Kawanishi K, Isegawa Y et al. Human herpesvirus 6 induces IL-8 gene expression in human hepatoma cell line, HepG2. *Med Virol* 1996; 49: 34-40.
- <sup>20</sup> Schmitt K, Deutsch J, Tulzer G, Meindi R, Aberle S. Autoimmune hepatitis and adrenal insufficiency in an infant with human herpesvirus-6 infection. *Lancet* 1996; 348: 966.
- <sup>21</sup> Chevret L, Boutolleau D, Halimi-Idri N, Branchereau S, Baujard C, Fabre M et al. Human Herpesvirus-6 Infection: a Prospective Study Evaluating HHV-6 DNA Levels in Liver From Children With Acute Liver Failure. *J Med Virol* 2008; 80(6): 1051-1057.