

Nuevos virus de hepatitis

Jorge Contreras B, Jaime Poniachik T, Javier Brahm B.

Resumen

Desde 1990 se han descrito nuevos virus responsables de hepatitis que hasta ese momento eran catalogadas como No A- No B. El virus de la hepatitis E fue descrito como virus de transmisión entérica responsable de brotes epidémicos en Asia y México, documentados retrospectivamente. Es un virus RNA, de la familia Caliciviridae, que produce un cuadro similar al virus de la hepatitis A y no produce infección ni portación crónica. Posterior a 1995 se han identificado por técnicas de genética molecular nuevos virus, teóricamente responsables de hepatitis post-transfusional como el virus de la hepatitis G y el virus TT, pero aún no existe certeza de su verdadero rol patogénico.

Summary

Since 1990, new viruses that are responsible for hepatitis have been described, and un-

til now have been catalogued as not A-not B. The Hepatitis E virus was described as an enteric transmission virus that was responsible for outbreaks in Asia and Mexico, which were documented retrospectively. It is an RNA virus, in the Caliciviridae family, which produces a similar disease to that of the Hepatitis A virus and does not produce either chronic infection or carriers. Since 1995, molecular genetics techniques have identified new viruses that are theoretically responsible for post-transfusion hepatitis, such as the Hepatitis G virus and the TT virus. However, there is still uncertainty regarding their true pathogenic role.

Introducción

Existe suficiente evidencia en la literatura de casos de hepatitis aguda y crónica de etiología desconocida, que pueden atribuirse a alguna causa viral. Estudiando esta posibilidad por técnicas de biología molecular, se han descrito nuevos virus, pero su posible rol patogénico e importancia clínica están aún en investigación.

Así es como en 1994, Fagan y colaboradores describieron el virus F en hígados de pacientes transplantados por hepatitis aguda fulminante que repitieron una hepatitis aguda en el injerto, y en quienes se había descartado por técnica de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) la presencia del virus A, B, C

Centro de
Gastroenterología.
Departamento de
Medicina. Hospital
Clínico Universidad de
Chile

y E de la hepatitis. Estudios posteriores no han confirmado estos hallazgos⁽¹⁾.

El objetivo de este artículo es actualizar el conocimiento de los agentes de la hepatitis viral que han sido descritos recientemente, como el virus E, el virus G y el virus TT.

Virus de la hepatitis E (VHE)

El virus E fue descrito por primera vez en 1990⁽²⁾ y se compone de una cadena simple de RNA de aproximadamente 27 a 34 nm de diámetro y su estructura es similar al de la familia Caliciviridae. Tres fragmentos de RNA han sido descritos (ORFs), ORF1 con 1693 codones, ORF2 con 660 codones y ORF3 con 123 codones, que son los que se detectan en plasma con la técnica de PCR. En estudios retrospectivos, se logró determinar que el VHE fue el causante de una epidemia de hepatitis aguda en 1955 en India⁽³⁾.

Desde la década de 1980, los estudios sugerían la presencia de al menos dos virus responsables de la hepatitis no A- no B. Uno de ellos, similar al virus de la hepatitis A de transmisión entérica, correspondió finalmente al virus E⁽⁴⁾. Las mayores incidencias de este virus se encuentran en Asia, África, Medio Oriente y México, especialmente en aguas contaminadas. La contaminación persona-persona es poco frecuente.

Los estudios hechos en Chile demuestran una prevalencia de 17,5% entre niños, donantes de sangre y reos⁽⁵⁾. En otro estudio en alcohólicos, hemofílicos, donantes de sangre y casos de hepatitis aguda A y no A-noB-noC, se encontró una prevalencia entre 2,5 y 8,3%⁽⁶⁾.

El período de incubación de la hepatitis por virus E, es entre 15 y 60 días y afecta principalmente a adultos entre 15 y 40 años.

Sus manifestaciones clínicas generalmente son similares a otras formas de hepatitis aguda viral, con decaimiento, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, ictericia, fiebre y hepatomegalia. Menos frecuente son diarrea, artralgia, prurito y rash urtica-

ria. Hepatitis fulminante con resultado fatal ocurre entre un 0,5 a 3%.

Por razones no bien entendidas, el cuadro es más grave cuando se presenta en el segundo y tercer trimestre del embarazo, donde la mortalidad puede alcanzar un 25%.

En general, la mayoría de los casos con infección con VHE se recupera entre 1 y 5 semanas. No han sido descritos casos de hepatitis crónica por este virus⁽⁷⁾.

Los hallazgos morfológicos incluyen colestasia con estasis biliar en los canalículos y signos de hepatitis aguda clásica con necrosis focal, hepatocitos balonados y degeneración acidófila de hepatocitos.

El diagnóstico se establece al encontrar el RNA de virus E por PCR en el suero, aunque es la detección de anticuerpos anti virus E del tipo IgG total por técnica de ELISA, el principal método diagnóstico. También se ha iniciado recientemente la detección de anticuerpos IgM cuyos resultados están en evaluación.

En relación a la prevención, existe poca información con el uso de inmunoglobulina endovenosa post-exposición, debiendo evitarse el consumo de agua y alimentos contaminados en áreas endémicas. Existe una vacuna para la hepatitis E, la que sin embargo ofrece una protección corta y podría ser usada por viajeros o mujeres embarazadas que viven en áreas endémicas⁽⁸⁾.

Virus de hepatitis G (VHG)

En 1996, se aisló del suero de un cirujano de iniciales GB este nuevo virus, denominado inicialmente por sus siglas en inglés HGBV del tipo C⁽⁹⁾, porque también se describieron otros dos HGBV tipo A y B, presentes solo en Tamarinos. Posteriormente, la nomenclatura dio como sinónimo a virus G (VHG) y HGBV-C. Este pertenece a la familia Flaviviridae, su genoma está compuesto por RNA y tiene un 29% de homología con virus de la hepatitis C. La vía de transmisión es fundamentalmente por transfusión sanguínea, pero es posible que existan otras vías, ya

que muchos de los sujetos infectados no tienen antecedentes de exposición parenteral.

Los estudios de prevalencia con técnica de PCR en donantes voluntarios de sangre es entre el 1 a 2%, pero algunas series describen hasta el 4% y sería 5 a 10 veces más prevalente que el VHC.

Se ha descrito el anticuerpo anti E2 (anti envoltura), que aparece cuando la viremia (RNA del VHG) desaparece del plasma, al igual como ocurre en la hepatitis B, entre el antígeno de superficie con su respectivo anticuerpo. Con estos dos exámenes se podría estimar la frecuencia de exposición, que es 3 a 6 veces más que la viremia.

Las personas de alto riesgo de contaminación parenteral como los hemofílicos, drogadictos endovenosos y dializados, tienen viremia del VHG de 15 a 20% y la exposición es de 60 a 80% ⁽¹⁰⁾.

Según estimación de varios estudios, un 85% de los casos de infección aguda se recuperaría y un 15% tendría infección crónica. No existe un método serológico para diagnosticar la condición de portador crónico. Existen varios estudios de prevalencia que han encontrado entre 10-20% de co-infección con virus C.

En Chile, Venegas y colaboradores, encontraron una prevalencia de 16% de infección por VHG en portadores de hepatitis crónica por virus C ⁽¹¹⁾, y 27% en hemofílicos hemodializados y cirróticos por virus C ⁽¹²⁾.

El rol patogénico del VHG está en discusión ya que existe pobre correlación entre VHG y nivel de transaminasas en los infectados ⁽¹³⁾. El VHG está en 10 a 20% de hepatitis no A- no E, pero la misma cifra se ha encontrado en hepatitis B y C, hepatitis autoinmune y alcohólica ⁽¹⁴⁾. Además en los pacientes portadores de hepatitis crónica por virus C y co-infección con VHG, el curso clínico, bioquímico, virológico e histológico no cambia. La prevalencia del VHG fluctúa entre 0 y 50% en falla hepática fulminante, pero no es claro si solo es debido a las

transfusiones múltiples de estos pacientes ⁽¹⁵⁾. Se ha detectado que existe mayor incidencia de VHG en anemia aplásica, pero probablemente también sería por politransfusión. Tampoco se ha demostrado la replicación del VHG en el tejido hepático. Todo lo anterior hace que aún sea inapropiado llamar al virus G como virus de la hepatitis.

Por lo tanto, el VHG es un virus en busca de enfermedad y el sitio de replicación primaria es desconocido. Lo más importante aún es aclarar si el VHG tiene patogenicidad hepática y extrahepática. En este sentido en la actualidad no hay seguridad si el VHG puede ser responsable de hepatitis aguda o hepatitis crónica noA-noE.

Desde el punto de vista práctico, surge la interrogante si el VHG, por ser un agente transmisible por transfusión sanguínea, con una alta prevalencia entre los donantes de sangre, con la posibilidad que la viremia persista por años y posiblemente juegue algún rol en hepatitis crónica o daño hepático crónico, si debiera investigarse a los donantes de los bancos de sangre. Los argumentos en contra serían que existe poca hepatitis post-transfusional, y que si existiera enfermedad, aparentemente ésta sería leve y por otra parte aumentaría la dificultad para conseguir donantes de sangre ⁽¹⁶⁾.

Por todo lo anterior, su rol patogénico es aún desconocido y su importancia parece ser marginal.

Virus TT (TTV)

El TTV descrito en 1998, fue descubierto por técnicas de análisis diferencial representacional en un paciente con iniciales TT con una hepatitis asociada a transfusión sanguínea. Tiene una cadena simple de DNA sin envoltura, de alta densidad (1.31-1.32 g/cm³) y pertenece a la familia Parvovirus.

La publicación original de Nishizawa y colaboradores se refiere al descubrimiento de 5 casos de hepatitis aguda asociada a transfusión, donde encontró la presencia TTV en 3 de los 5 ⁽¹⁷⁾. Hubo una correlación general entre el nivel de DNA y nivel de ALT, pero

los niveles perdieron la correlación en el seguimiento.

Los afectados presentaron hepatitis leve con niveles máximos de ALT <200 U/L y todos se recuperaron completamente. El TTV tendría diferencias en las secuencias genéticas y se los ha clasificado en subtipos 1a,1b, 2a y 2b.

El TTV se ha detectado entre el 5 y el 10% de los donantes de sangre en Estados Unidos, y en aproximadamente el 12% en Japón. Es transmitido por la transfusión y es altamente prevalente en hemofílicos (68%), dializados (46%), drogadictos endovenosos (40%)⁽¹⁸⁾. Okamoto y colaboradores describieron el DNA del TTV en bilis y deposiciones, lo que sumado a su alta prevalencia podría sugerir el mecanismo de transmisión fecal-oral⁽¹⁹⁾. Al igual que el VHG, se desconoce su rol patogénico. Por ejemplo en Japón, el 45% de los pacientes con hepatitis crónica o aguda no A-no G son TTV (+), pero hay una mala correlación entre TTV, niveles de transaminasas y severidad de la enfermedad hepática.

También se ha descrito la presencia de TTV 10 a 100 veces en títulos más elevados en tejido hepático que en el plasma. Se requerirán mayores estudios y seguimiento para determinar su verdadero rol patogénico.

Referencias

1. Fagan E, Harrison TJ. *Candidate Hepatitis F Virus in Sporadic Non-A, Non-B Acute Liver Failure: Exclusion in Liver of Hepatitis Viruses A, E, C, and B by Polymerase Chain Reaction. Viral Hepatitis and Liver Disease 1994; 73-76.*
2. Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, et al. *Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. Science 1990; 247: 1335-39.*
3. Gupta DN, Smetana HF. *The histopathology of viral hepatitis as seen in the Delhi epidemics (1955-56). J Int Med Res 1957; 45 (Suppl): 101.*
4. Velázquez O, Stetler HC, Avila C, et al. *Epidemic Transmission of Enterically Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis in México (1986-1987). JAMA 1990; 263:3281-85.*
5. Ibarra H, Riedeman S, Frosner G, et al. *Hepatitis aguda esporádica por virus E en Chile. Rev Méd Chile 1994; 122: 68-71.*
6. Brahm J, Hurtado C, Moraga M, et al. *Infeción con el virus de la hepatitis E en Chile. Comunicación Preliminar. Rev Méd Chile 1996; 124: 947-49.*
7. Umashanker R, Chopra S. *Hepatitis E virus infection. Up To Date 6.3. October 1998.*
8. Krawczynski K. *Hepatitis E- Current Status. Postgraduate Course. Advances in Therapeutic Hepatology: A World View. Chicago. November 6, 1998: 23-31.*
9. Alter HJ. *The cloning and clinical implications of HGV and HGBV-C. N Engl J Med 1996; 334:1536.*
10. Masuko K, Mitsui T, Iwano K, et al. *Infection with hepatitis GB virus C in patients on maintenance hemodialysis. N Engl J Med 1996; 334: 1485.*
11. Venegas M, Thiers V, Velasco M, et al. *Infeción por el virus de hepatitis G por PCR en pacientes chilenos con virus hepatitis C: Informe preliminar. Rev Méd Chile 1998; 126: 1133-34.*

12. Venegas M, Thiers V, Muñoz G, et al.
Detección de virus de hepatitis G por PCR en pacientes chilenos con infección por virus de hepatitis C. Gastr Latinoam 1998; 9 (3): 266.
- 13.- Alter MJ, Gallagher M, Morris TT, et al.
Acute non A-E hepatitis in the United States and the rol of hepatitis G virus infection. N Engl J Med 1997; 336: 741-46.
- 14.- Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Muerhoff AS, et al.
GB virus C (GBV-C) infection in patients with chronic hepatitis C. Influence on liver disease and on hepatitis virus behavior: effect on interferon alpha therapy. J Med Virol 1998; 54: 26-37.
15. Hadziyannis SJ.
Fulminant hepatitis and the new G/GBV-C flavivirus. J Viral Hepatitis 1997; 4:15-19.
16. Chopra S.
Current status of hepatitis G virus infection. Up To Date 6.3, october 1998.
17. Nashizawa T, Okamoto H, Konishi K, et al.
A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. Biochem Biophys Res Commun 1997; 241:92-97.
18. Alter H.
Hepatitis G and Beyond. Postgraduate Course. Advances in Therapeutic Hepatology: A world View. Chicago. 1998. pp 33-40.
19. Okamoto H, Nishizawa T, Kato N, et al.
Molecular cloning and characterization of a novel DNA virus (TTV) associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology. Hepatol Res 1998; 10:1-6.