
El ABC de las hepatitis virales ¿Ahora de la A a la G?

JAIME LEYVA

Se presenta un recuento histórico de los avances en el conocimiento de los diferentes agentes que causan las hepatitis virales A-B-C-D-E, y se discute la perspectiva de que otros agentes de igual naturaleza viral, que por el momento son sólo hipotéticos, continúen abriendo el abanico alfabético, con las hepatitis F, G y así sucesivamente.

PALABRAS CLAVE
HEPATITIS VIRAL
NUEVOS VIRUS CAUSANTES DE HEPATITIS

En muchas infecciones virales se ha documentado compromiso hepático y, en algunas de ellas, falla hepática fulminante; sin embargo, es infrecuente que sus manifestaciones sean el rasgo predominante de la enfermedad. Tal situación se ha evidenciado con los virus de la Fiebre Amarilla, Herpes 1 y 2, Citomegalovirus, Epstein Barr, Rubeola, Sarampión, Adenovirus, Coxsackie B, Varicela-Zóster y los más exóticos de Lassa, Marburg, Ebola y Fiebre del Valle Rift (1). Más recientemente se han descrito casos, tanto en niños como en adultos, por el virus Herpes 6 (2,3).

Tradicionalmente, sin embargo, se ha considerado como hepatitis clásica al cuadro clínico conocido y descrito en Babilonia, desde 500 años a.C. y de-

signado por siglos como "ictericia catarral", "ictericia epidémica" o "ictericia epidémica catarral". A principios de este siglo se postuló su origen viral y se la diferenció de la fiebre amarilla (4). Posteriormente fue llamada "hepatitis infecciosa", "hepatitis epidémica", "hepatitis sérica", "hepatitis por suero homólogo", como consecuencia de los estudios emprendidos durante y después de la segunda guerra mundial.

Para comienzos de los años sesenta se habían definido muchas de las características epidemiológicas y clínicas de al menos dos agentes etiológicos de hepatitis, transmitidos por vía entérica y parenteral respectivamente; ello se debió en buena medida a los trabajos de Krugman y colaboradores (5). El año 1963 marca un hito y parte en dos la historia del conocimiento de las hepatitis virales pues Blumberg (6), con su descubrimiento del Antígeno Australia, hoy llamado antígeno superficial del virus de la hepatitis B, estimuló una cascada de investigaciones; éstas, aplicando técnicas de la biología molecular y de la microscopía inmunoelectrónica (MIE), han consolidado en 25 años todo el conocimiento no logrado hasta entonces y lo han registrado en miles de publicaciones científicas en todo el mundo.

DR. JAIME LEYVA, Profesor Titular, Sección de Gastro-hepatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

En 1973 Feinstone y colaboradores (7) visualizaron e identificaron en materias fecales, por MIE, el agente de la hepatitis infecciosa y definieron su ultraestructura; este hallazgo y los trabajos ulteriores, aunados a los que se derivaron del descubrimiento de Blumberg, permitieron caracterizar el contexto epidemiológico, clínico, serológico, ultraestructural y genómico de dos virus: el de la hepatitis A (VHA), de transmisión entérica, y el de la hepatitis B (VHB), de transmisión parenteral, tal como los conocemos en la actualidad (8-10).

La constatación de múltiples ataques de hepatitis en un mismo individuo, especialmente en multitransfundidos y drogadictos negativos para los virus A y B (11, 12) dio origen al término de hepatitis NANB (no A ni B), atribuida inicialmente, en 1980, a dos posibles agentes de transmisión parenteral (13). Luego se incluyó otro de transmisión entérica, una vez conocidos los informes de epidemias debidas a contaminación del agua, descritas inicialmente en la India (14); durante ellas se conservaron muestras de suero de convalescientes las que, analizadas con posterioridad, fueron serológicamente negativas para los virus A y B (15). Informes adicionales confirmaron su existencia, además del Asia, en diversas áreas de Europa, Africa y América (16).

Más de seis años de investigación laboriosa en la Corporación Chiron en California, en colaboración con el CDC de Atlanta, culminaron con éxito en 1989 al identificar parcialmente el genoma de uno de los agentes de la hepatitis NANB de transmisión parenteral (17), aún sin conocer su estructura y morfología; además se desarrolló una primera prueba serológica de ELISA, que ya está disponible comercialmente, para detectar anticuerpos contra un antígeno no estructural del virus, el C100-3 (18). Este agente de la hepatitis C (VHC) es un virus RNA y constituye la principal causa de hepatitis NANB adquirida parenteralmente por transfusiones o en la comunidad (19); puede detectarse su RNA en el suero mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) (20). Como pruebas complementarias y confirmatorias se han introducido otras que utilizan las técnicas de *immunoblot* recombinante incorporando otros antígenos estructurales y no estructurales del virus; la más reciente es la de 4-RIBA que incluye 4 antígenos: C-100, 5-1-1, C33c y C22. De 37 donan-

tes positivos por ELISA para anti VHC, sólo 8 (22%) lo fueron por 4-RIBA; todos los casos de 4-RIBA positivos lo fueron igualmente para el RNA viral por RCP (21). Estas últimas pruebas sólo están disponibles en los centros de investigación. La prueba de ELISA da con frecuencia resultados falsos positivos en los grupos con mayor riesgo de ser portadores (donantes profesionales, drogadictos, homosexuales, multitransfundidos), a diferencia de la población general (22) y no es útil para el diagnóstico serológico diferencial de la hepatitis aguda.

Un estudio realizado en Medellín mostró prevalencias de anti VHC de 0.97%, 42.2%, 21.5% y 6.5% en donantes, hemodializados, trasplantados y hemofílicos, respectivamente (23).

El VHC causa infección aguda que en la mitad de los casos evoluciona a hepatitis crónica; ésta termina en cirrosis en un 10 a 20% en la forma transfusional; los porcentajes son menores para la forma adquirida en la comunidad. Igualmente se le ha asociado con hepatocarcinoma primario.

En 1977 Rizzetto y colaboradores (24) descubrieron un nuevo sistema antígeno-anticuerpo en portadores del virus B; el desarrollo de este hallazgo culminó con el reconocimiento de un nuevo virus RNA defectuoso como agente de hepatitis; se trata del virus Delta (VHD) que requiere la presencia del VHB para replicarse y sobrevivir en el humano y actúa como coinfectante o superinfectante que agrava la evolución clínica de las infecciones por el VHB. Se diagnostica serológicamente demostrando anticuerpos específicos anti-D en las etapas aguda (IgM) o crónica (IgG) de la enfermedad, en individuos portadores del VHB; epidemiológicamente su importancia está limitada a áreas específicas de diferentes regiones del mundo con una prevalencia alta o intermedia de portadores del VHB. En Colombia se han identificado algunos sitios en la Sierra Nevada de Santa Marta, Urabá, el Magdalena Medio y la Amazonia. Debe considerarse además la infección por VHD en presencia de hepatitis B fulminante, particularmente en drogadictos parenterales y en infecciones crónicas por el VHB, de evolución rápida y severa (25).

Las primeras pruebas convincentes sobre la etiología viral de la hepatitis NANB transmitida por contaminación orofecal, se deben a Balayan y colaboradores (26) en el Asia Central Soviética y

fueron reproducidas después en otros sitios del mundo: en 1983 ellos consiguieron demostrar por MIE partículas virales de 27 a 30 nm en las heces de casos endémicos NANB, de transmisión entérica y lograron la transmisión exitosa con extractos de heces de los mismos casos a un voluntario humano y de éste a monos *Cynomolgus*; se recuperaron partículas morfológica y serológicamente similares a virus en las materias fecales de los contaminados, durante la fase aguda de la enfermedad.

En 1990 el genoma de este virus fue clonado por Reyes y colaboradores (27). Es un virus RNA ya identificado como el virus de la Hepatitis E, VHE, (28) y tiene un comportamiento muy similar al VHA, aunque se adquiere a una edad más avanzada que éste (adultos jóvenes) y causa mayor mortalidad, especialmente en mujeres embarazadas (Tabla N° 1).

Después de identificado el VHC, persisten los indicios de otro agente de hepatitis NANB transmi-

tida parenteralmente, como se ha sugerido desde 1977 (11-13,29,30) dado que los respectivos estudios serológicos para el VHC han sido negativos; éste es el responsable de 85-90% de las hepatitis NANB postransfusionales y no se demuestra en muchas de las esporádicas. Aún antes de conocer morfológica, serológica o genéticamente otro presunto agente se ha propuesto para él el nombre virus F (31).

Para ampliar el abanico alfabético de los agentes de las hepatitis virales, Phillips y colaboradores (32), informaron en 1991 diez casos esporádicos de hepatitis de células gigantes sincitiales, observados en pacientes entre 5 meses y 41 años; cinco de ellos se diagnosticaron como hepatitis NANB y los restantes como Hepatitis Crónica Activa (HCA) autoinmune en los estudios iniciales. En los diez la evolución clínica fue severa; en efecto: cinco pacientes fallecieron y cinco requirieron trasplante

TABLA N° 1

CARACTERISTICAS DE LOS VIRUS DE LA HEPATITIS

CARACTERISTICA AÑO DE IDENTIFICACION	A 1973	B 1963	C 1989	D 1977	E 1990
ACIDO NUCLEICO	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
FAMILIA	Picorna	Hepadna	Flavi	Satellites	Calici
TRANSMISION	Oral-fecal	Parenteral, Sexual, Vertical	Parenteral	Parenteral	Oral-fecal
MARCADOR SEROLOGICO DE HEPATITIS AGUDA	Anti-VHA IgM	Anti-HBc IgM	Anti-VHC	Anti-VHD IgM	MIE
MORTALIDAD DE LA FORMA AGUDA	0.1%	1%	1-2%	2-20%	1-2%* 10-15%**
CRONICIDAD	No	5-10%& 90%&&	50%	10-90%	No
ASOCIACION CON HEPATOCARCINOMA	No	Si	Si	No	No

* Población general

** Embarazadas

& Adultos

&& Neonatos

hepático con el cual se recuperaron. A la microscopía óptica se encontraron en todos los casos células gigantes sinciciales; en el citoplasma de éstas se demostraron, en ocho de los diez casos, por microscopía electrónica, partículas pleomórficas de 150 a 250 nm de diámetro y estructuras filamentosas de 14 a 17 nm de diámetro, muy características de los paramixovirus (sarampión, parotiditis, parainfluenza, virus sincicial respiratorio); en los otros dos se vieron formas degeneradas de ambas estructuras. En esta oportunidad no se pudo demostrar la transmisibilidad del agente porque no se obtuvo formación de sincicio ni se demostraron partículas virales después de inocular chimpancés con homogenizados de hígado de los pacientes ni en el cultivo en células.

Otros autores habían descrito anteriormente hepatitis de células gigantes sin causa obvia (33,34). La formación de sincicio es una característica de los paramixovirus. La mayoría de los casos de hepatitis por sarampión no despiertan respuesta de células gigantes y se resuelven favorablemente, pero el hallazgo de partículas con ultraestructura muy similar a la de los paramixovirus ha motivado a comparar el genoma que se logre clonar en las muestras de tejido hepático de estos pacientes, con el del virus del sarampión o de otros paramixovirus, para confirmar si uno de ellos es el agente de esta variedad de hepatitis.

Entre tanto, un editorial de la revista *Lancet* (35) se interroga sobre si estamos ante la hepatitis G. El futuro lo dirá.

SUMMARY

THE ABC OF VIRAL HEPATITIS. NOW FROM A TO G?

We present a historical review of the advances in the knowledge on the different agents causing A-B-C-D-E viral hepatitis and a perspective on some other agents with the same viral structure, which are hypothetical at present but might continue widening the alphabet of viral hepatitis to F, G and other viruses.

BIBLIOGRAFIA

1. SHERLOCK S. Virus hepatitis. In: SHERLOCK S. ed. *Diseases of the liver and biliary system*. 8th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989: 333-338.
2. ASCANO Y, YOSHISAWA T, SUGA S, et al. Fatal fulminant hepatitis in an infant with human herpes virus-6 infection. *Lancet* 1990; 335: 862-863.
3. SOBUE R, MIYASAKI H, OKAMOTO M, et al. Fulminant hepatitis in primary human herpes virus-6 infection. *Letter. N Engl J Med* 1991; 324: 1290.
4. KOFF RS, GALAMBOS JT. Viral hepatitis. In: SCHIFF L, SCHIFF E, eds. *Diseases of the liver*. 6th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co., 1987: 407-581.
5. KRUGMAN S, WAD R, GILES JP. The natural history of infectious hepatitis. *Am J Med* 1962; 32: 717-728.
6. BLUMBERG BS, ALTER HJ, VISNICH S. A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA* 1965; 191: 541-546.
7. FEINSTONE SM, KAPIKIAN AZ, PURCELL RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness. *Science* 1973; 182: 1026-1028.
8. MIJCH A, GUST ID. Clinical, serologic and epidemiologic aspects of hepatitis A virus infection. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 42-45.
9. TICEHURST JR. Hepatitis A virus: clones, cultures and vaccines. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 46-55.
10. HOOFNAGLE JH, SHAFER DF. Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 1-10.
11. MOSLEY JW, REDEKERAG, FEINSTONE SM, PURCELL RH. Multiple hepatitis viruses in multiple attacks of acute viral hepatitis. *N Engl J Med* 1977; 296: 75-78.
12. NORKRANS G, FROSNER G, HERMODSSON S, IWARSON S. Multiple hepatitis attacks in drug addicts. *JAMA* 1980; 243: 1056-1058.
13. HOLLINGER FB, MOSLEY JW, SZMUNESS W, et al. Transfusion transmitted viruses study: experimental evidence for two non A, non B hepatitis agents. *J Infect Dis* 1980; 142: 400-407.
14. VISWANATHAN R. Infectious hepatitis in Delhi (1955-56): a critical study, epidemiology. *Indian J Med Res* 1957; 45: 1-30.
15. WONG DC, PURCELL RH, SREENIVASAN MA, et al. Epidemic and endemic hepatitis in India: Evidence for a non A, non B hepatitis virus aetiology. *Lancet* 1980; 2: 882-885.
16. PURCELL RH. Enterically transmitted non A, non B hepatitis. In: POPPER H, SCHAFFNER F, eds. *Progress in liver disease*. Vol 9. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 497-504.
17. CHOO QL, KUO G, WEINER AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a bloodborne non A, non B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-362.
18. KUO G, CHOO QL, ALTER HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of non A, non B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-364.
19. CHOO QL, WEINER AJ, OVERBY LR, et al. Hepatitis C virus: the major causative agent of viral non A, non B hepatitis. *Br Med Bull* 1990; 46: 423-441.
20. KANEKO S, UNOURA M, KOBAYASHI K, et al. Detection of serum hepatitis C virus RNA. *Lancet* 1990; 335: 976.
21. VAN DER POEL CL, CUYPERS HTM, REESINK HW, et al. Confirmation of hepatitis C virus infection by a new four antigen recombinant immunoblot assay. *Lancet* 1991; 337: 317-319.
22. Center for Disease Control. Public Health Service inter-agency guidelines for screening donors of blood-plasma, organs,

tissues and semen for evidence of hepatitis B and hepatitis C. *MMWR* 1991; 40: 1-17.

23. ECHAVARRIA E. Estudio de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en donantes de sangre y grupos de alto riesgo. In: *Memorias del Primer Simposio Internacional de Hepatitis Postransfusional*. Bogotá, mayo 31-junio 1, 1991.

24. RIZZETTO M, CANESE MG, ARICO S, et al. Immunofluorescence detection of a new antigen-antibody system (delta/antidelta) associated to the hepatitis B virus in the liver and in the serum of HBs Ag carriers. *Gut* 1977; 18: 997-1003.

25. PURCELL RH, RIZZETTO M, GERIN JL. Hepatitis delta virus infection of the liver. *Semin Liver Dis* 1984; 4: 340-346.

26. BALAYAN MS, ANDZAPARIDZE AG, SAVINSKAYA SS, et al. Evidence for a virus in Non A/Non B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983; 20: 23-31.

27. REYES G, PURDY M, JUNGSUH PK, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted Non A, Non B hepatitis. *Science* 1990; 247: 1335-1339.

28. ZUCKERMAN AJ. Hepatitis E virus. *Br Med J* 1980; 300: 1475-1476.

29. YOSHIZAWA H, ITOH Y, IWAKIRI S, et al. Demonstration of two different types of non A, non B hepatitis by reinjection and cross-challenge studies in chimpanzees. *Gastroenterology* 1981; 81: 107-113.

30. BRADLEY DW, MAYNARD JE. Etiology and natural history of post-transfusion and enterically-transmitted Non A, Non B hepatitis. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 56-66.

31. Editorial. The A to F of viral hepatitis. *Lancet* 1990; 336: 1158-1560.

32. PHILLIPS MJ, BLENDIS LM, PAUCELL S, et al. Syncytial giant-cell hepatitis. Sporadic hepatitis with distinctive pathological features, a severe clinical course, and paramyxoviral features. *N Engl J Med* 1991; 324: 455-460.

33. SPICHTIN HP, GUDAT F, SCHMID M, et al. Microtubular aggregates in human chronic Non A, Non B hepatitis with bridging hepatic necrosis and multinucleated hepatocytic giant cells. *Liver* 1982; 2: 355-360.

34. THALER H. Post-infantile giant cell hepatitis. *Liver* 1982; 2: 393-403.

34. Editorial. Hepatitis G?. *Lancet* 1991; 337: 1070-1071.