

ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE LA HEPATITIS G

Vladimir Ruíz Álvarez¹ y Nora Clara Benítez Pérez²

RESUMEN: La búsqueda de nuevos agentes capaces de producir inflamación hepática ha avanzado notablemente en los últimos años. Recientemente se reportó el aislamiento de dos nuevos virus mediante las técnicas de Biología Molecular, los cuales han resultado ser aislados idénticos de un mismo virus, cuyas características estructurales permiten incluirlo dentro de la familia Flavivirus. Existe discrepancia en los criterios sobre si este agente es capaz o no de causar hepatitis. Se plantea como principal vía de transmisión la parenteral, aunque no se descarta la propagación sexual o tal vez de paciente a paciente. Dada la poca capacidad del virus para inducir una respuesta inmune no ha sido posible hasta ahora obtener un ensayo serológico suficientemente seguro, y hasta tanto eso no ocurra serán difíciles los estudios epidemiológicos a gran escala.

Descriptores DeCS: AGENTES DE LA HEPATITIS GB/ aislamiento de purificación; HEPATITIS VIRAL HUMANA/ virología.

Los virólogos han obtenido notables avances en el entendimiento de las hepatitis en los últimos 20 años; no obstante, aún continúan apareciendo misteriosos casos de enfermedad hepática, lo cual constituye un desafío para los investigadores quienes mantienen la búsqueda de nuevos agentes infecciosos. Hasta la fecha, los científicos vinculan a la inflamación hepática, ya sea directa o indirectamente, al menos a 14 virus; 5 de los cuales son capaces de causar hepatitis aguda en el hombre.¹ Los virus de la hepatitis A,B,C,D,E están todos bien ca-

racterizados y definidos molecularmente, y su asociación a esta enfermedad ha quedado inequívocamente establecida. La clasificación de un agente como virus de la hepatitis F, del cual se plantea que puede ser transmitido entéricamente, no ha sido todavía suficientemente documentada,¹⁻³ e incluso se afirma que estas consideraciones pudieron ser demasiado prematuras.²

Recientemente 2 equipos independientes de investigadores describieron supuestos agentes productores de hepatitis, los cuales fueron denominados virus de la he-

¹ Especialista de I Grado en Laboratorio Clínico. Jefe de Servicio de Laboratorio Clínico del Hospital Intermunicipal Docente "Mártires del 9 de Abril", Sagua La Grande, Villa Clara.

² Especialista de I Grado en Pediatría. Vicedirectora de Investigación y Posgrado de la Filial de Ciencias Médicas "Lidia Doce", Sagua La Grande, Villa Clara.

patitis G y virus C de la hepatitis GB; cuya caracterización molecular demostró que son semejantes estructuralmente y que por tanto se trata de un mismo virus.¹⁻³ Por el interés que ha despertado en la comunidad médica internacional el descubrimiento de este nuevo agente, nos proponemos realizar algunas consideraciones sobre este tema.

ANTECEDENTES

La historia de la hepatitis G comienza en la década del 60 cuando un cirujano de Chicago con iniciales GB contrajo una hepatitis aguda de origen desconocido.¹ Más de 3 décadas después, en abril de 1995, se reportó el descubrimiento de 2 virus asociados a la hepatitis, los cuales fueron aislados tomando como punto de partida el suero de GB. Estos agentes recibieron los nombres de virus A de la hepatitis GB (HGBV-A) y virus B de la hepatitis GB (HGBV-B).^{4,5} Pronto se supo que HGBV-A y HGBV-B eran agentes que infectaban a un tipo de monos llamados tamarinos, usados como animales de experimentación.^{1,4,6} Más tarde, un tercer virus estrechamente relacionado con los anteriores, nombrado virus C de la hepatitis GB (HGBV-C) se aisló en pacientes con hepatitis no A-E, individuos consumidores de drogas por vía endovenosa y en donantes de sangre voluntarios en África, Canadá y Estados Unidos.^{1-4,7,8}

Previamente, otro grupo de investigadores había revelado en la *16th U.S.- Japan Joint Hepatitis Panel Meeting*, en enero de 1995 haber aislado un nuevo virus al que ellos llamaron virus de la hepatitis G (HGV) y del cual apareció un informe completo un año más tarde, en 1996.¹

Estudios realizados en diferentes laboratorios de investigación compararon a los

virus HGBV-C y HGV y observaron que tienen más de un 95 % de homología en la secuencia de aminoácidos, así como alrededor de un 85 % de homología en la secuencia de nucleótidos, lo que permitió llegar a la conclusión de que ambos son aislados estrechamente relacionados del mismo virus.¹⁻³ Tomando estos datos en consideración, en nuestro trabajo nos referiremos a este agente como HGBV-C/HGV.

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR

HGBV-C/HGV ha sido aislado por métodos de amplificación de genes, mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR),^{10,11} esto permitió identificar su secuencia nucleotídica.¹²

El agente es un virus RNA que tiene aproximadamente^{9,4} kilobases de longitud,² con una organización genómica que lo sitúa en la familia de los Flavivirus. Debido a que tiene menos de un 25 % de similitud en la secuencia de aminoácidos con el virus de la hepatitis C (HCV) y otros miembros establecidos de la familia Flavivirus, es considerado un nuevo género en esta creciente familia de virus.^{2,12}

EPIDEMIOLOGÍA

Poco se conoce sobre la transmisión, epidemiología, y capacidad para inducir enfermedad de HGBV-C/HGV, pues los estudios se tornan difíciles al no existir ensayos serológicos confiables; no obstante la vía de transmisión parenteral está claramente establecida.^{2,3,7,8,13-17}

Estudios prospectivos de infecciones asociadas a transfusiones muestran que el RNA del virus puede aparecer en receptores de sangre que eran negativos para el agente antes de la transfusión. *Wang y col.*¹⁶

encontraron que 40 de sus 400 pacientes sometidos a cirugía cardíaca habían adquirido el RNA del virus, incluyendo a 6 que ya lo poseían antes de ser transfundidos. En todos ellos la viremia se detectó alrededor de una semana después de la primera transfusión. *Masuko y col.*⁷ reportan una historia de transfusiones previas para 12 de sus 16 pacientes hemodializados que presentaban el RNA viral (75 %), una tasa similar a la reportada para sus pacientes con RNA de HCV (81 %) y más alta que la de aquellos que no tenían ningún virus (62 %). HGBV-C/HGV también se encontró con mayor frecuencia en pacientes con infección crónica por HCV que abusaron más de las drogas por vía endovenosa, que aquellos que no lo hicieron (12 de 49 para un 24 %, contra 9 de 128 para un 7 %).

No existen datos disponibles sobre la propagación sexual del virus,⁷ pero su frecuente asociación con HCV^{1,2,8} de comprobada transmisión sexual no permite descartar totalmente esta posibilidad. Por otro lado algunos investigadores manifiestan que la transmisión de paciente a paciente pudiera ser otra posible vía de diseminación.⁷ *Moaven y col.*¹⁸ describen el caso de una madre con pruebas positivas para HGBV-C/HGV antes y durante el parto, cuyo hijo era negativo en el momento del nacimiento, pero muestras de suero tomadas en la cuarta y sexta semanas de edad mostraron resultados positivos para el virus, lo cual sugiere la transmisión de madre a hijo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El aspecto más confuso de la infección por HGBV-C/HGV es si ella causa daño hepático y si éste conduce a enfermedad hepática crónica seria.² Hasta el momento los científicos asocian a este virus con una enfermedad que recorre la gama desde "muy ligera hasta muy severa".^{1,2,16,19}

Se plantea que en los pocos casos de hepatitis en los cuales HGBV-C/HGV es el único agente identificado no existen evidencias bioquímicas de enfermedad hepática.² La mayoría no presenta elevaciones significativas de los niveles de transaminasa glutámico pirúvica (TGP) en suero^{2,7,15} y la relación entre ésta y los niveles de RNA viral es a menudo asincrónica.² Cuando existe coinfección de HCV con HGBV-C/HGV como ocurre entre el 10 y el 20 % de las personas con hepatitis C postransfusionales,^{1,3,9,16} HGBV-C/HGV no tiene influencia aparente en el curso clínico de la enfermedad y los niveles de TGP son paralelos a los niveles de RNA de HCV, más que a los niveles de RNA de HGBV-C/HGV.²

La benignidad de la infección por HGBV-C/HGV es sugerida ampliamente por *Masuko y col.*⁷ en su estudio, donde ninguno de los 16 pacientes bajo diálisis, positivos para este virus, tenían niveles elevados de TGP a pesar de tener infección persistente, documentada y seguida en 8 de ellos durante un período de 7 a 16 años. *Wang y col.*¹⁶ tampoco encontraron modificaciones patológicas en los niveles séricos de TGP en sus 25 pacientes infectados únicamente con HGBV-C/HGV, ni signos o síntomas evidentes que revelaran la existencia de algún daño hepático. Además, en los 7 pacientes positivos coinfectados con HCV el curso clínico de la hepatitis postransfusional, fue similar al seguido por aquellos individuos infectados sólo por HCV.

Ciertamente no existen estudios prospectivos que documenten histológicamente la progresión de la infección aguda por este virus a través de varios estadios de hepatitis crónica hasta el desarrollo de cirrosis, carcinoma hepatocelular o enfermedad hepática en estadio final.^{2,3} Sin embargo autores como Carreño¹⁴ se atreven a afirmar

categoricamente que HGBV-C/HGV sí es agresivo, lo cual argumentan reportando el hallazgo de pacientes con hepatitis crónica activa infectados exclusivamente por este virus y con una considerable lesión hepática. Este autor plantea además que el virus puede infectar a niños produciéndoles una hepatitis crónica.

Es probable que la severidad del cuadro clínico en algunos de estos pacientes guarde relación con las deficiencias inmunológicas originadas por su enfermedad de base,²⁰⁻²² ya que muchos de ellos son pacientes sometidos a regímenes de politransfusiones por problemas oncohematológicos, pacientes hemodializados y con antecedentes de tratamiento con drogas inmunosupresoras o esteroides.

Dadas estas observaciones no se puede concluir que este nuevo agente sea responsable de la producción de hepatitis aguda o crónica, por lo que resulta difícil discernir si HGBV-C/HGV, cuando se encuentra en un paciente con hepatitis no A-E o cirrosis criptogénica, sea la causa de la enfermedad, o meramente un inocente espectador en un proceso causado por un agente no A-G, o algún cuadro no viral.

HGBV-C/HGV - DIAGNÓSTICO POR EL LABORATORIO

Hasta el presente los estudios del genoma viral son los únicos métodos que han permitido la detección segura de HGBV-C/HGV en los individuos examinados. Los científicos dedicados a la investigación de este agente trabajan arduamente en la producción de un ensayo inmunológico sencillo que permita determinar su presencia en muestras que se sabe contienen el RNA. En Estados Unidos se ha desarrollado un inmunoensayo; pero sólo identifica al 25 % de las personas que tienen pruebas positivas para el RNA viral.¹

A la luz de los conocimientos actuales, el obtener una prueba de este tipo será una tarea difícil, pues a diferencia de HCV, HGBV-C/HGV es menos inmunógeno.¹⁴ En HCV es posible encontrar sitios inmunorreactivos a lo largo del genoma, lo cual no ocurre en HGBV-C/HGV, siendo la respuesta inmune claramente diferente.¹²

Otro punto polémico relacionado con el desarrollo del test de anticuerpos lo constituye el hecho de que si una vez que esté disponible será o no útil en la certificación de las donaciones en los bancos de sangre. Hay quienes afirman que podría ser innecesario, debido a que muchos donantes de sangre con HGBV-C/HGV serían ya descartados a causa de pruebas positivas para hepatitis C o B, quedando sólo un "puñado" de personas que estaría infectado únicamente con el virus G. Por otro lado existen opiniones que afirman lo contrario, argumentando que al menos entre el 1,5 y 2 % de los donantes de sangre voluntarios está infectado con HGBV-C/HGV solamente y que este virus tiene más alta prevalencia entre estos individuos que HCV.¹² Carreño¹⁴ opina que en el momento en que hay un test comercial de anticuerpos que sea eficaz para destruir esta vía de transmisión, ello terminaría definitivamente en todos los bancos de sangre, es decir sería un test de *screening* sanitario.

Dada la probabilidad de que HGBV-C/HGV por lo menos explique la minoría de todos los casos de enfermedad hepática inexplicada, existe una intrigante posibilidad de que un agente productor de hepatitis clínicamente importante esté todavía esperando a ser identificado. Este agente puede ser responsable no solamente de los casos residuales de hepatitis aguda o crónica clásicos, sino también de las muy severas condiciones de fallo hepático fulminante no A-E y de anemia aplásica asociada a hepatitis. La búsqueda aún continúa.

SUMMARY: The search of new agents capable of producing hepatic inflammation has advanced significantly during the last years. The isolation of 2 new viruses by molecular biology techniques has been reported recently. These viruses have proved to be identical isolates of the same virus, whose structural characteristics allow us to include it in the family Flavivirus. Whether this agent may cause hepatitis or not is under discussion. The parenteral route of transmission is considered as the main one, but sexual or even patient to patient spreading are not discarded. Due to the low capacity of the virus to induce an immune response, it has not been possible up to now to obtain a sufficiently safe serological assay, which makes difficult to conduct epidemiological studies at a large scale.

Subject headings: HEPATITIS AGENTS GB/ isolation & purificación; HEPATITIS, VIRAL, HUMAN/ virology.

Referencias Bibliográficas

1. Boyce N. Virologists race to develop hepatitis G assay. *Labmed Int* 1996;13(5):22.
2. Alter HJ. The cloning and clinical implications of HGV and HGV-C and [editorial]. *N Engl J Med* 1996;334(23):1536-7.
3. Miyakawa Y, Mayumi M. Hepatitis G virus- a true hepatitis virus or an accidental tourist? [editorial]. *N Engl J Med* 1997;336(11):795-6.
4. Simons JN, Pilot-Matias TJ, Leary TP, Dawson GJ, Desal SM, Schlauder GG, et al. Identification of two flavivirus-like genomes in the GB hepatitis agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:3401-5.
5. Muerhoff AS, Leary TP, Simons JN, Pilot-Matias TJ, Dawson GJ, Erker JC, et al. Genomic organization of GBV-A and GBV-B: two new members of the Flaviviridae associated with GB-agent hepatitis. *J Virol* 1995;69:5621-30.
6. Schlauder GG, Dawson GJ, Simons JN, Pilot-Matias TJ, Guitierrez RA, Heynen CA, et al. Molecular and serologic analysis in the transmission of the GB hepatitis agents. *J Med Virol* 1995;46:81-90.
7. Masuko K, Mitsui T, Iwano K, Yanazaki C, Okuda K, Meguro T, et al. Infection with hepatitis GB virus C in patients on maintenance hemodialysis. *J Engl J Med* 1996;334(23):1485-90.
8. Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, Pilot-Matias TJ, Muerhoff AS, Schlauder GG, et al. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nat Med* 1995;1:564-9.
9. Alter MJ, Gallagher M, Morris TT, Moyer LA, Meeks EI, Krawczynski K, et al. Acute non-A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection. *N Engl J Med* 1997;336(11):741-6.
10. Bobadilla NA, Gamba G. Biología molecular en medicina V. Reacción en cadena de la polimerasa. *Rev Invest Clin* 1996;48:401-6.
11. Herrera JP, Gamba G. Biología molecular en medicina VI. La PCR en la práctica clínica. *Rev Invest Clin* 1996;48(6):479-82.
12. Leary TP, Muehoff AS, Simons JN, Pilot-Matias TJ, Erker JC, Chalmers ML, et al. Sequence and genomic organization of GBV-C: a novel member of the Flaviviridae associated with human non-A-E hepatitis. *J Med Virol* 1996;48:60-7.
13. Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, Wages J, Wesley R, Shih JWK, et al. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 1997;336(11):747-54.
14. Carreño V. Ahora sabemos que el 25 por ciento de pacientes con hepatitis crónica puede estar coinfectado con virus G. *Sistole* 1996;191:36-9.
15. Lamballerie X, de., Charrel RN, Dussol B. hepatitis GB virus in patients on hemodialysis [letter]. *N Engl J Med* 1996;334(23):1549.
16. Wang JT, Tsai FC, Lee CZ, Chen PJ, Sheu JC, Wang TH, et al. A prospective study of transfusion-transmitted GB virus. *Blood* 1996;88(5):1881-6.
17. Tagariello G, Infantolino D, Biasin MR, Davoli PG, Traldi A. Hepatitis G viral RNA in Italian haemophiliacs with and without hepatitis C infection [letter]. *Lancet* 1996;348(9029):760-1.
18. Moaven LD, Tennakoon PS, Bowden DS, Locarnini SA. Mother-to-baby transmission of hepatitis G virus. *Med J Aust* 1996;165(2):84-5.
19. Yoshida M, Okamoto H, Mishiro S. Detection of the GBV-C hepatitis virus genome in serum from

patients with fulminant hepatitis of unknown aetiology. *Lancet* 1995;346:1131-2.

20. Kudo T, Morishima T, Tsuzuki K, Orito E, Mizokami M. Hepatitis G virus in immunosuppressed paediatric allograft recipient [letter]. *Lancet* 1996;348(9029):751.
21. Byrnes JJ, Banks AT, Piotack MJr, Kim JP. Hepatitis G-associated aplastic anaemia [letter]. *Lancet* 1996;348(9025):84-5.
22. Neilson J, Harrison P, Milligan DW, Skidmore SJ, Collingham KE. Hepatitis G virus in Long-

term survivors of haematological malignancy [letter]. *Lancet* 1996;347(9015):1632-3.

Recibido: 30 de octubre de 1998. Aprobado: 21 de diciembre de 1998.

Dr. *Vladimir Ruiz Álvarez*. Jefe de Servicio de Laboratorio Clínico del Hospital Intermunicipal Docente "Mártires del 9 de Abril". Sagua La Grande, Villa Clara, Cuba.