

HEPATITIS NO A NO B

F. SIERRA

INTRODUCCION

El concepto ampliamente aceptado hace una década de que existían sólo dos virus causantes de la hepatitis, es ahora obsoleto.

Con el desarrollo de pruebas serológicas específicas para el diagnóstico de infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y el de la hepatitis A (VHA), se ha demostrado en los últimos años que algunos casos de hepatitis crónica y aguda son causados por varios agentes infecciosos en vía de identificación. Los informes acerca de la existencia de tres o más formas clínicas distintas de hepatitis viral con período de recuperación variable, sugieren qué existan más de dos agentes etiológicos. Estudios recientes empleando pruebas serológicas específicas para identificar los virus A y B de la hepatitis, aumentan la evidencia de que existe un cuadro de hepatitis aguda y crónica que no está asociada con la infección VHA, VHB, ni tampoco con citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB), ni de otros que puedan causar la enfermedad después de transfusión sanguínea o sin ésta. La transmisión de la enfermedad a chimpancés ha establecido, en algunos casos, otro agente infeccioso causal, probablemente un retrovirus.

En estos momentos, la hepatitis no A no B (HNANB) se define como un síndrome similar al de la hepatitis viral aguda en el cual, las pruebas serológicas excluyen infección con VHA, VHB, CMV, VEB, virus del herpes simple y otros causantes de hepatitis. La hepatitis post-transfusional no A no B toma con frecuencia un curso crónico.

La designación de HNANB, y no de hepatitis C (HC) o de otros nombres más específicos se prefiere en este momento ya que el número y clase de factores etiológicos en este grupo de pacientes no se conoce con exactitud.

Dr. Fernando Sierra A. Residente de Medicina Interna, Universidad Nacional, Bogotá.
Solicitud de separatas al Dr. Sierra.

EPIDEMIOLOGIA

Epidemiología de las hepatitis A (HA), B (HB) y HNANB agudas.

Aproximadamente 60.000 casos de hepatitis se informan en el centro de control de enfermedades de los Estados Unidos anualmente; de éstos, 28.000 corresponden a HA, 18.000 a HB y 12.000 a HNANB.

En un trabajo elaborado recientemente por el Centro de enfermedades infecciosas de los Estados Unidos se determinaron los datos epidemiológicos de las diferentes hepatitis ocurridas en cinco estados norteamericanos (1).

Las conclusiones más importantes fueron:

1. 41% de las hepatitis fueron del tipo A, 33% del tipo B y 26% del tipo no A no B.
2. Los tres tipos de hepatitis se presentaron entre los 15 y los 44 años de edad, predominando la HA en menores de 15 y la HNANB en mayores de 44 años.
3. En la HA y en la HB predominó el sexo masculino pero no hubo diferencias en cuanto al sexo en los pacientes con HNANB.
4. Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la HNANB fueron el consumo de drogas (16%) las transfusiones (12%) y el contacto previo con una persona infectada (12%) (Tabla 1).
5. La hepatitis crónica se puede desarrollar en pacientes con FIB o HNANB, pero nunca en pacientes con HA.
6. Los pacientes con HNANB requieren hospitalización más frecuente.
7. La homosexualidad fue un factor importante para el desarrollo de la HA y de la HB, pero no de la HNANB.

El grupo de Sherlock (2) informó la incidencia de la hepatitis viral aguda en 172 pacientes admitidos al hospital de enfermedades infecciosas del norte de Londres, encontrando que el 51% de los pacientes tenían HA, el 34% HB, el 13% HNANB y el 2% hepatitis por el VEB. Al contrario de lo encontrado por el grupo de trabajo norteamericano, en el grupo de Londres la HNANB predominó en hombres jóvenes (77%), sin encontrar HNANB después de contacto sexual. Entre el 4% y el

Tabla 1. Factores de riesgo de acuerdo al tipo de hepatitis. (Porcentaje).

Factor de riesgo	Diagnóstico		
	A (%)	B (%)	NANB (%)
Contacto en guardería	11	4	8
Viaje al exterior	14	9	5
Contacto previo con un paciente con hepatitis	26	22	12
Homosexualismo	15	12	4
Drogadicción	10	26	16
Transfusión	0	5	12
Hospitalización previa	6	16	21
Cirugía	5	10	14
Otras exposiciones percutáneas	6	15	14
Ocupación médica u odontológica	6	12	9
Algún factor de riesgo	60	70	52
Sin factor de riesgo	40	30	48

Modificado de: Francis, DP et al. *Am J Med* 1984; 76:69-73.

18% de los pacientes que recibieron transfusión sanguínea, se desarrolló HNANB. En la mitad de los pacientes con este tipo de hepatitis, no se determinó la posible fuente de la infección.

En Colombia se han publicado pocos trabajos sobre la incidencia de la hepatitis. Jaramillo (3) encontró que 83% de los casos de hepatitis fueron causados por el VHA y 17% por el VHB. Sin embargo, estos trabajos posiblemente se realizaron en pacientes con cuadro clínico florido, predominantemente ictericos, sin tenerse en cuenta el gran número de hepatitis subclínicas y anictéricas, lo que parcializa indefectiblemente el resultado.

Transmisión

La HNANB se transmite de diversas formas especialmente por vía percutánea. Es importante anotar, que a diferencia de la HA donde la transmisión sexual y principalmente homosexual (15%) cumplen un papel predominante, quizás por las prácticas orosexuales, en la HNANB es casi inexistente (4). Sus principales formas de transmisión son: a. Productos de transfusión; b. Hemodiálisis; c. Transplante renal; d. Autoinyección ilícita; e. Institucional; f. Programas de plasmaféresis; g. Trabajadores de la salud; h. Intrafamiliar; i. Contacto homosexual y heterosexual; j. Vertical (ma-

dre-hijo); K. Agua contaminada (India); l. Casos esporádicos.

Hepatitis asociada a transfusión. La frecuencia de hepatitis post-transfusional incluyendo casos agudos asintomáticos, a pesar del uso de donantes voluntarios de sangre, más que de donadores comerciales y del empleo de pruebas de tercera generación para identificar el antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHBs), continúa presentándose entre el 7% y 10% de los pacientes transfundidos o de tres a seis casos por cada mil unidades de sangre transfundidas (1, 5-7). El estado de portador de la HNANB puede ser 30 a 70 veces mayor que el de la HB.

Entre el 85% y el 95% de los casos de hepatitis post-transfusional son causados por agentes infecciosos distintos al VHB, VHA, CMV, VEB llamados actualmente agentes NANB causantes de hepatitis. Infortunadamente el entendimiento de los modos de transmisión y distribución de los agentes causantes de la HNANB es limitado a la observación sobre el comportamiento epidemiológico y a la exclusión por historia y pruebas serológicas de otros virus hepatotrópicos y de hepatotoxinas. En la actualidad no existe un método satisfactorio para identificar personas que son susceptibles, inmunes o portadoras de la HNANB. De esta manera, la definición precisa de los modos de transmisión para estos agentes y su distribución en la población no podrá ser descrita hasta que no se tengan marcadores específicos de la enfermedad. No obstante estas limitaciones, la información epidemiológica acumulada hasta el momento sugiere que la HNANB como la HB, se transmiten por vías percutánea y no percutánea.

Alter (12) en 1975 demostró en receptores de sangre de donantes voluntarios sometidos a investigación del Ci HBs por medio de radioinmunoensayo, que 90% de las hepatitis post-transfusionales podrían clasificarse como HNANB. La segunda causa fue el VHB (6-8%), y en tercer lugar el CMV (2-4%); después algunos casos relacionados con el agente delta, el VEB y solo se han informado cuatro casos de hepatitis post-transfusional por el VHA (149); esto al parecer, por la corta viremia que ocurre en este tipo de hepatitis.

Hepatitis percutánea no transfusional. Se han descrito múltiples episodios de hepatitis aguda que ocurren después de la autoinyección de drogas en personas adictas; este hecho se ha informado desde 1950 y fue una de las claves para el conocimiento de la existencia de agentes NANB en el hombre.

Mosley (13) informó HNANB por exclusión, en adictos a drogas; al estudiar 30 casos de hepatitis entre 13 drogadictos encontró que el VHA ocasionó el 7%, el VHB el 40%, el CMV y el VEB ninguno. El 53% restante fue clasificado por exclusión como HNANB. Más aún, sugiriendo la existencia de un agente NANB. tres de los adictos tuvieron más de dos episodios de HNANB. Aunque el agente que ocasiona enfermedad hepática crónica en los drogadictos es el VHB (14, 15), la contribución de los agentes NANB en la cronicidad, está por definirse.

Muchas investigaciones se han llevado a cabo para determinar la prevalencia e incidencia de HNANB en unidades de hemodiálisis. Se conoce que entre los pacientes dializados en una unidad libre del VHB, 15% tienen niveles persistentemente elevados de alanina aminotransferasa (ALT) en suero en ausencia de marcadores serológicos de infección concomitante de VHB, VHA o CMV (16), además, la incidencia de HNANB es 4.6% por año (17). Otros estudios han mostrado que la incidencia anual de HNANB en pacientes hemodializados crónicamente es 5% (18).

La HNANB se ha desarrollado en pacientes que requieren transfusiones repetidas de sangre y productos sanguíneos como en los talasémicos, hemofílicos y en quienes padecen otras coagulopatías. Se conoce que 78% de los casos de hepatitis aguda en niños talasémicos sometidos a múltiples transfusiones son causados por agentes NANB (19). La HNANB puede ser transmitida por transfusión de fibrinógeno (20) y de otros factores de la coagulación (21). Se ha demostrado que los concentrados de factores de la coagulación pueden proteger, e incluso, servir de asilo a los agentes NANB. Tanto el concentrado del factor VIII en hemofílicos, como el concentrado de factor IX en la coagulopatía de la enfermedad hepática crónica, han sido implicados en casos

de hepatitis agudas y se ha documentado que contienen agentes NANB por inoculación experimental en chimpancés (22, 23). Se estima que el desarrollo de la HNANB aguda en pacientes hemofílicos que requieren transfusión con factores de la coagulación es del 2% anual.

Otras rutas percutáneas que han sido implicadas en el desarrollo de la HNANB, son el contacto ocupacional con pacientes y su sangre, lo cual ocasiona este tipo de hepatitis en trabajadores de la salud y en investigadores; usualmente después de la inoculación percutánea con instrumentos contaminados con esta sangre.

La frecuencia de HNANB nosocomial es del orden del 2% después de cirugía sin transfusión durante un período de 10 meses (24). Otros informes sugieren, que la disfunción hepatocelular vista comúnmente en adultos a los cuales se les suministra quimioterapia para el tratamiento de la leucemia mielógena aguda, es el resultado de infección con agentes NANB (25).

La HNANB ha sido también transmitida a voluntarios por inoculación percutánea de plasma icterico (26), e inadvertidamente por inoculación de sangre que contiene plasmodium durante estudios para evaluar terapias antimaláricas (26).

Transmisión no percutánea de HNANB. Se estima que entre el 6% y el 46% de los casos de hepatitis esporádicas en áreas urbanas son debidas al agente NANB (27). De éstos, no se puede documentar ningún tipo de exposición percutánea en 25-50%, lo que sugiere que la HNANB, como ocurre en la HB, puede ser transmitida por vías percutánea y no percutánea. Un modo de transmisión no percutánea de la HNANB se da a través de la relación sexual. El contacto homosexual es responsable de aproximadamente 10% de los casos de HNANB en reportes de hepatitis aguda esporádica (28). La frecuencia de infección anual de HNANB en hombres homosexuales es 2.9%, lo cual es inferior al riesgo de padecer HA o HB en el mismo grupo de pacientes; así, la incidencia de HA es 5.2' y la de HB es de 18 % a 35 % anual. Otro modo de transmisión no percutánea es la vía

perinatal; ésta es la forma más importante de perpetuar el VHB en el reservorio humano. Aunque la transmisión perinatal de la HNANB no ha sido completamente definida hasta hoy, se ha reportado la ocurrencia de HNANB en el último trimestre del embarazo (29).

ETIOLOGIA, FORMA DE TRANSMISION Y MARCADORES INMUNOLOGICOS DE HNANB

Vt cpuo kls p'gzr gt lo gpvcn'

Uno de los aspectos que causan mayor incertidumbre en la ciencia médica en el momento actual, es el descubrimiento del agente o de los agentes causales de la HNANB. Han sido muchos los investigadores que han dedicado la mayor parte de su tiempo a estudiar el agente causal de este tipo de hepatitis; se han usado gran variedad de métodos diagnósticos serológicos como la inmunodifusión, la contraelectroforesis, la inmunofluorescencia, la microscopía electrónica, el estudio de las alteraciones ultraestructurales y la transmisión a animales de experimentación. A pesar de esta cantidad de métodos, podemos afirmar que el diagnóstico de la HNANB se basa en la exclusión serológica de los otros agentes virales hepatotrópicos y aunque cada vez está más cerca el advenimiento de nuevas pruebas serológicas específicas para el diagnóstico de este tipo de hepatitis, no existe en la actualidad un marcador serológico ni un agente viral específico aceptado universalmente. La evidencia más cierta de que existen varios agentes capaces de transmitir la HNANB se deriva de los estudios de transmisión experimental de la infección a humanos voluntarios y primates no humanos.

Guvwf kqu'gp'j wo cpqu0 Hoofnagle (31) fue el primero en demostrar el desarrollo de la HNANB después de un período de incubación de 20 a 90 días en nueve voluntarios inoculados con suero icterico de pacientes que no tenían el Ag HBs. En dos de estos pacientes se desarrolló una hepatitis crónica. En el mismo estudio se demostró que la infección con los agentes NANB confiere inmunidad homóloga, ya que quienes desarrollaron la

hepatitis no la volvieron a presentar cuando se reinocularon con el mismo suero. En estudios de transmisión de la malaria por medio de transfusión sanguínea, seis pacientes fueron inoculados secuencialmente y en cuatro de ellos se desarrolló HNANB. De otro grupo compuesto por 15 voluntarios que recibieron 5 cc de sangre infestada con malaria, se desarrolló hepatitis en seis. Muchas de las características clínicas de la HNANB que se describirán más adelante fueron observadas: a. Hubo dos períodos de incubación, de dos a cuatro y de cuatro a ocho semanas; b. La enfermedad fue "predominantemente asintomática"; c. Hubo elevaciones persistentes y fluctuantes de la actividad de las aminotransferasas (32).

Estudios en animales de experimentación.

Los estudios de transmisión del agente de la HNANB a chimpancés, reproduciendo en ellos la enfermedad, es la mejor evidencia actual de que el factor etiológico de dicha hepatitis es posiblemente un agente viral. Se han inoculado una gran variedad de muestras representativas y potencialmente infecciosas de HNANB en chimpancés; entre éstas, se incluyen suero de la fase aguda y crónica de pacientes con HNANB adquirida por transfusión, factores de la coagulación VIII y IX, fibrinógeno y suero de la fase aguda y crónica de los mismos chimpancés que desarrollaron HNANB experimental (33). Se ha obtenido éxito en la infección de estos primates con inoculación intravenosa, intramuscular, subcutánea o intrahepática. Se han usado volúmenes tan pequeños como 0.1 cc o tan grandes como 75 cc; la severidad de la hepatitis desarrollada en estos chimpancés no tuvo relación con el volumen inoculado ni con la vía de administración. Se han observado dos períodos de incubación en estos animales; uno tan corto como dos a seis semanas y otro tan largo como de 10 a 20 semanas (34-38). En casi todos los casos la enfermedad aguda es relativamente leve y el nivel de aminotransferasas es un poco inferior al visto en la HNANB de los humanos; rara vez mayor de 400 UI (39, 40). El 40% de estos primates aún tienen niveles alterados de aminotransferasas después de un año de la infección aguda (41).

Las alteraciones morfológicas detectadas por medio del microscopio de luz en la biopsia hepática de estos chimpancés con HNANB demuestran que el daño hepatocelular es más sensible que las alteraciones bioquímicas en la mayoría de los chimpancés. El hígado se caracteriza por variaciones en el núcleo del hepatocito, esteatosis vacuolar del citoplasma, inflamación portal severa, focos de necrosis citolítica y presencia de cuerpos acidófilos (42, 43). Un hecho histológico relevante, que también ocurre en humanos, es el incremento y la activación de la capa de células sinusoidales asociada a una leve reacción inflamatoria de tipo linfocítico (42, 43). Ocasionalmente se puede observar erosión de la membrana limitante y aun necrosis centro-portal (42). La lesión crónica es relativamente leve y los hallazgos histológicos son similares a los de la hepatitis crónica persistente o sea, que la membrana limitante se mantiene intacta; además, es más común ver hepatitis crónica activa que cirrosis (42, 44).

Los estudios en chimpancés (45-47) también han demostrado que el agente o los agentes capaces de producir HNANB no tienen relación alguna con los virus hepatotrópicos humanos. Una observación interesante en estos trabajos fue la demostración de que chimpancés con infección crónica de HB, cuando padecieron superinfección con el agente NANB en sus sueros, disminuyeron los niveles de marcadores para la HB (48). Varios estudios en chimpancés sugieren que existen diferentes agentes de HNANB. Wyke (37) encontró que el agente NANB transmitido por el factor IX, no confirió inmunidad a los chimpancés contra un segundo agente NANB transmitido por el factor VIII (35); de esta manera, los dos agentes tuvieron comportamiento diferente inmunológicamente. Yoshizawa (49) demostró también, que existen dos agentes diferentes de la HNANB, cada uno asociado con una partícula viral y un cambio ultraestructural específico.

En resumen podemos decir que los trabajos con modelos animales efectuados en chimpancés y en marmosetas (50-53) han ayudado en los últimos años a comprender ciertos datos epidemiológicos, alteraciones bioquímicas,

cambios estructurales y pronóstico de la HNANB.

Probables agentes causales y marcadores serológicos

Uno de los logros más grandes de la ciencia médica con respecto a esta enfermedad fue el hecho por Seto y col. (54), quienes informaron que los agentes productores de la HNANB pertenecen a la familia de los retrovirus. Sin embargo, hasta el momento, no existe un marcador específico para prevenir el desarrollo de HNANB después de una transfusión.

V² ep¹ec¹uf g¹inmunodifusión. Empleando esta técnica de laboratorio Schirachi y colaboradores (55) detectaron un antígeno en el suero de la fase aguda en 17 de 23 pacientes (73 %) con HNANB post-transfusional al cual llamó antígeno del virus de la hepatitis C (VHC). Este antígeno migró como una beta globulina, tuvo un peso molecular entre 100.000 y 200.000 daltons (55, 56), y se detectó casi universalmente en HNANB con un período de incubación largo y muy rara vez en aquella que cursaba con un período de incubación corto. Los anticuerpos a este antígeno fueron detectados muy rara vez, y cuando se hizo, fue por muy poco tiempo. Vitvitski (57) empleando técnicas de inmunodifusión, detectó sistemas de antígeno-anticuerpo en el suero del 9.5 % de los casos de HNANB esporádica; en 17% de las hepatitis post-transfusionales evaluadas retrospectivamente y en 86% de los casos post-transfusionales evaluados prospectivamente; además el antígeno-anticuerpo no fue detectado en el suero pre-transfusional, ni en los pacientes con HA, HB o en hepatitis producida por drogas. Subsecuentemente Trepo (58) y Prince (59) demostraron este antígeno en reacción cruzada con una subclase de antígeno e de la HB llamado AGHBe3.

Varios investigadores han observado una variedad de partículas de diferente tamaño que van de cuatro a 37 nanómetros y que son similares a las lipoproteínas en el suero de pacientes con HNANB. Algunas de ellas son similares a las partículas del VHB, incluyendo partículas de doble envoltura de 37 nanómetros similares a las partículas dape y partícu-

las tubulares y esféricas de 15 a 25 nanómetros. Los investigadores concluyen que el virus de la HNANB es similar en sus propiedades al virus de la HB y a otros virus hepáticos y por lo tanto debe ser calificado como él; además sugieren la designación de tres antígenos diferentes así: antígeno superficial (Ag NANBs), antígeno central (Ag NANBc) y antígeno e (Ag NANBe) de la hepatitis no A no B. En más del 90% de los casos de HNANB y en una gran proporción de pacientes con hepatitis crónica que son negativos para el AgHBs, uno o más de estos antígenos, anticuerpos o ambos, pueden ser detectados (58-62). En estudios posteriores, Prince (63) informó dificultades con la especificidad y reproductividad de este sistema para el diagnóstico de HNANB y aseguró que él no pudo confirmar los hallazgos originales.

Trepo y sus colegas (64) informaron que las partículas similares a la dape se detectan rara vez en el suero de pacientes con HNANB; también recalcó que existen muchas precipitadas en el suero de estos pacientes y que no son muy específicas; apareciendo en unas áreas geográficas y desapareciendo en otras; siendo reportadas por muchos investigadores y negadas por otros en sus trabajos (65).

Villarejos (66) en trabajos realizados en San José de Costa Rica, determinó por técnicas de inmunodifusión la presencia de un antígeno bastante específico de HNANB llamado ICMRT para significar International Center for Medical Research and Training. Las reacciones de precipitinas obtenidas en este estudio fueron estables y reproducibles bajo una variedad de condiciones del sustrato, buffer y pH. Los marcadores ICMRT, tanto de antígenos como de anticuerpos, fueron encontrados en más de 70% de los casos agudos de HNANB y en todos los casos de HNANB crónica. Es muy probable que el anticuerpo no sea producido muy tempranamente después del inicio de la enfermedad, lo que explicaría por qué el antígeno no fue hallado en todos los casos en la fase aguda de la enfermedad. La especificidad del sistema ICMRT es ampliamente respaldada por los resultados de los pacientes con HNANB que ocurrieron simultáneamente con los casos de HNANB en los

mismos miembros de la familia. Ninguno de los pacientes con HA o HB fueron positivos para este antígeno ni para el antígeno ICMRT. En los miembros de la familia de los pacientes con HNANB la velocidad de seroconversión al antígeno ICMRT fue mayor de 40%.

Midiendo anticuerpos ICMRT se determinó que aproximadamente 0.3% de la población puede ser portadora crónica asintomática del antígeno. No hubo reacción cruzada entre el AgHBs y el Ag ICMRT, lo que indica una naturaleza distinta entre los dos antígenos. Los autores concluyen que estos hallazgos ameritan mayor investigación y control epidemiológico y que hasta el momento, son muy prometedores en el conocimiento e identificación de la HNANB.

Otros investigadores como Sun, Hoofnagle, Hoptins y Eddleston (67-72) han informado sistemas antígeno-anticuerpo por técnicas de inmunodifusión; sin embargo, estos hallazgos son aislados y hasta el momento carecen de valor para el diagnóstico de la HNANB.

Estos precipitados en inmunodifusión representan reactantes de fase aguda no específica, complejos inmunes circulantes, respuesta inmunológica al hígado o a proteínas tisulares tales como anticuerpos a la albúmina o auto-anticuerpos, los cuales son prevalentes en la HNANB (73, 74). Uno de estos antígenos de la HNANB informado previamente, fue identificado por técnicas más sofisticadas como un factor reumatoideo IgM anti IgG el cual no puede ser detectado por las técnicas convencionales del factor reumatoideo (75). La respuesta de anticuerpos a una variedad de antígenos bacteriológicos, virológicos, entéricos, de auto-proteínas y de complejos inmunes circulantes (76,77) que se observan en pacientes con hepatitis crónica y activa, es el reflejo de la pérdida transitoria de la modulación de la respuesta inmunológica por las células reticuloendoteliales del hígado en estos procesos inflamatorios.

Técnicas de ultracentrifugación. Recientemente Seto y col. (54) empleando técnicas de ultracentrifugación, informaron partículas asociadas a la actividad de la transcriptasa reversa en cuatro sueros de humanos y en dos

productos plasmáticos que habían demostrado ser capaces de transmitir la HNANB a otros seres humanos y a chimpancés. La actividad de la transcriptasa reversa fue detectada en el suero de 12 pacientes con HNANB crónica o activa. En contraste, la actividad de la transcriptasa reversa fue encontrada sólo en dos de 49 sueros de una población sana y de trabajadores de laboratorio. Estos hallazgos sugieren que el virus de la HNANB posee esta enzima. Existen varias razones de potencial validez que respaldan la hipótesis de que el virus o los virus causantes de la HNANB poseen la enzima transcriptasa reversa perteneciendo ellos a la familia de los retrovirus. Entre estas razones se cuentan: a. La inactivación de los agentes de la HNANB se puede hacer con formalina, calor o cloroformo como ocurre con los retrovirus. b. El desarrollo de infección crónica después de la infección con los agentes de la HNANB es bastante común, especialmente si esta es adquirida por medio de transfusión sanguínea y los retrovirus, característicamente, causan infecciones crónicas, c. Los sistemas de antígeno-anticuerpo descritos en asociación con el virus de la HNANB (78) son consistentes con el desarrollo de anticuerpos a los antígenos superficial y central de los retrovirus. d. Por lo menos un antígeno detectado por contraelectroforesis (79) es una glicoproteína similar a la descrita por Schupbach (80) y que está presente en la superficie de los retrovirus HTLV-III. e. Las alteraciones ultraestructurales citoplasmáticas vistas en los chimpancés con HNANB son similares a las reportadas en los linfocitos de pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida que se asocia con la infección crónica del HTLV-III. f. Los esfuerzos hechos para neutralizar la infectividad del suero capaz de transmitir HNANB por intermedio de globulinas y anticuerpos a los agentes NANB han sido fallidos. Hasta el momento no existen anticuerpos neutralizantes de los retrovirus.

Por último se ha considerado que el agente causante de la HNANB es el HTLV-IV.

Técnicas de microscopía electrónica. Se han identificado dos tipos de partículas virales en los hepatocitos de los chimpancés inoculados con dos tipos diferentes de sueros; la una.

posee 27 nanómetros y es morfológicamente indistinguible de las partículas del virus de la HA; ésta se obtuvo después de la inoculación de concentrados de factor VIII. La otra partícula tenía 25 nanómetros y era similar al virus de la HB y fue obtenido en hígado de chimpancés que fueron inoculados con concentrados de fibrinógeno.

Por esta misma técnica se ha identificado la apariencia morfológica de las partículas virales asociadas con las HNANB epidémicas de India y Rusia, donde la transmisión se ha hecho por la vía fecal oral. Estas características son similares a las de los enterovirus lo que supone que por lo menos esta variante de HNANB es transmitida por un enterovirus.

Cngt celqpgu'wnt cguvt wevvt cigu0 Se han descrito dos tipos de cambios histológicos en las biopsias hepáticas de chimpancés que padecen HNANB experimental. En un grupo infectado por un in»culo F se observó que el período de incubación fue de 11 semanas, en ellos se encontró una serie de estructuras citoplasmáticas tubulares de doble membrana en el sistema del retículo endoplásmico rugoso y dilatado, conservando la estructura del núcleo del hepatocito normal, durante el tiempo que tuvieron niveles aumentados de aminotransferasas séricas (81). Otro grupo de chimpancés que recibió in»culo H tuvo un período de incubación de seis semanas y no se les detectaron inclusiones citoplasmáticas, sin embargo, se apreciaron cambios en el núcleo del hepatocito, condensaciones y formas irregulares con agregados de partículas de 20 a 27 papometros; como en el grupo anterior, estos cambios se apreciaron cuando los niveles de aminotransferasas estaban elevados pero no cuando se noto alizaron o antes de que se elevaran (52).

Otros investigadores han demostrado que no existe especificidad en el hallazgo histológico con respecto a los cambios citoplasmáticos y nucleares y que estos pueden presentarse en un mismo espécimen de biopsia hepática (82-84). Aunque el in»culo F se ha asociado solo con cambios citoplasmáticos, el in»culo H puede asociarse a cambios tanto citoplasmáticos como nucleares (38, 85, 86).

Estas alteraciones ultraestructurales no se

han encontrado en biopsias hepáticas de seres humanos o de animales de experimentación con HA y HB; de esta manera, podrían servir como marcadores de la HNANB. No hay evidencia de que éstas representen estructuras relacionadas a un virus. Se han observado alteraciones nucleares similares en otras enfermedades del ser humano como son: histiocitoma fibroso (85), atresia biliar (87), carcinoma hepatocelular (88), lupus eritematoso sistémico, escleroderma y polimiositis (89). Estos cambios pueden representar una respuesta metabólica a ciertos tipos de injuria tisular.

Técnicas de radioinmunoanálisis (R.I.A.) y ELISA. Prince (34) en 1978 describió un R.I.A. para el antígeno y anticuerpo de la hepatitis C. En investigaciones subsecuentes se demostró que ese tipo de antígeno no era reproducible ni específico de esta hepatitis. Neurath (90) usó IgG purificada para detectar antígeno en personas que recibieron múltiples transfusiones; él designó éste como antígeno relacionado a la hepatitis y lo encontró en 100% de 15 casos de hepatitis post-transfusional, en 80% de los pacientes sometidos a hemodiálisis que desarrollaron HNANB y en 30% de los pacientes hemofílicos. Se demostró que el antígeno relacionado a la hepatitis compartía reacciones no bioquímicas o inmunológicas con proteínas específicas del hígado como la alfa fetoproteína, beta 2 macroglobulina, antígeno carcinoembrionario, antígeno F derivado del hígado o especificidades del HLA (90); no obstante estos hallazgos para ser tan específicos, fueron detectados en 70% de los homosexuales con AgHBs positivo, en 60% de los donadores de sangre con niveles altos de AgHBs, en 30% de los homosexuales con HA aguda durante el período de elevación de las aminotransferasas y en el citoplasma de líneas celulares de cultivo de carcinoma (91). Estos hallazgos sugieren que el antígeno relacionado a la hepatitis no es específico de HNANB pero representa un alloantígeno citoplasmático o un antígeno del huésped con características oncofetales que puede ser sintetizado y liberado a la sangre en respuesta a la HNANB, y a otras hepatitis e infecciones (91).

Por medio de técnicas de ELISA se ha en-

contrado un antígeno putativo NANB designado DS, que fue detectado en el suero de 11 de 17 pacientes con HNANB post-transfusional y en la sangre de chimpancés con HNANB inducida por el factor VIII; no pudo ser identificado en chimpancés con HNANB inducida por el factor IX o en relación con otras enfermedades hepáticas. Se concluyó que este antígeno se asocia con la HNANB obtenida por inoculación del factor VIII que cursa con período de incubación corto.

Hasta el momento no se ha demostrado la especificidad absoluta de estas pruebas en el diagnóstico de la HNANB, sin embargo, el descubrimiento reciente de que una variedad de HNANB pueda ser producida por un retrovirus hace que el sistema antígeno-anticuerpo para la detección de retrovirus tipo IV sea el más prometedor en el futuro para el diagnóstico de la HNANB.

RELACION DEL VIRUS DE LA HB CON LA HNANB

Un gran número de investigadores han sugerido que la HNANB puede ser similar a la HB. Estas dos hepatitis comparten hechos epidemiológicos y clínicos y varias alteraciones morfológicas en el hígado que son indistinguibles en cada una de ellas (42, 43). Trepo (61, 62) ha descrito variaciones semejantes al virus B asociadas con DNA polimerasa y sistema antígeno-anticuerpo de HNANB que corresponden a la superficie, núcleo y antígeno e de la HB. El postuló que el virus de la HNANB está frecuentemente relacionado al virus B y puede pertenecer al grupo del virus HEP DNA.

Brechot y colaboradores (92) estudiaron 134 casos con enfermedades hepáticas crónicas que tenían AgHBs negativo y que fueron clasificados como enfermedades producidas por el virus NANB. Emplearon técnicas de hibridización de DNA del virus de la HB y encontraron la secuencia de este virus en 59% de los pacientes. Entre las conclusiones tomadas de este trabajo se encuentra que la multiplicación del virus de la HB puede ocurrir en ausencia de cualquier marcador serológico convencional para HB, y además que muchos pacientes catalogados de

poseer enfermedad hepática por virus NANB pueden tener una enfermedad por el VHB no detectada por las pruebas convencionales empleadas para el estudio de este virus. Chernay y col. (93), Vitviski (57), Figus (94) y Shafritz (95) informaron la detección de DNA del virus B en pacientes con HNANB en los cuales se detectó anticuerpo al AgHBs con técnicas monoclonales.

Se debe resaltar la relación existente entre el virus de la HNANB y el agente delta, el cual está íntimamente relacionado con el VHB. Estos dos agentes producen cambios ultraestructurales idénticos en los hepatocitos de chimpancés infectados. Los dos tienden a inducir una enfermedad crónica, cursan con niveles bajos de virus en sangre, no se pueden detectar partículas virales en los hepatocitos que infectan, despiertan muy baja respuesta de anticuerpos y el patrón de respuesta celular a ambos agentes es similar (92).

DIAGNOSTICO

Clínica

Para hacer el diagnóstico de HNANB el médico debe excluir infección con VHA, VHB, CMV, VEB, agente delta y otros virus asociados con hepatitis, enfermedad hepática alcohólica o inducida por tóxicos y drogas, anormalidades circulatorias causadas por la falla cardíaca congestiva, choque, sepsis, enfermedad del tracto biliar, enfermedad de Wilson y hepatitis asociada con bacterias, espiroquetas, rickettsias y otros microorganismos no virales.

La HNANB se asemeja clínicamente a la HB siendo más leve durante la fase aguda y con mayor tendencia a la cronicidad que esta última.

Período de incubación. Varía dependiendo de la vía de inoculación. La HNANB post-transfusional ocurre después de 7.8 semanas, período cuatro semanas más corto que el de la hepatitis post-transfusional tipo B. Aunque el período de incubación de la HNANB post-transfusional puede ser entre 2 y 26 semanas, el 80 a 90% de los casos ocurren entre cinco y doce semanas después de la transfusión. Un

período más corto se observa cuando la infección es obtenida por infusión de factor VIII y de crioprecipitados (una a cuatro semanas), lo mismo que en las epidemias de la India, secundarias a contaminación del agua, el cual fue de dos a ocho semanas (5, 7, 96-102).

Signos y síntomas. Las características clínicas de la HNANB son indistinguibles de las producidas por otro virus, sin embargo existen varios hechos que la caracterizan como son: a. La enfermedad aguda tiende a ser menos severa; es así como los niveles de ALT son menores de 800 UI en más del 50% de los casos y mayores de 2000 UI en menos del 10% de las HNANB post-transfusionales (7). b. El porcentaje de casos anictéricos (75%) y asintomáticos es más alto en el grupo de HNANB. Como la mayoría de los casos de hepatitis post-transfusional NANB son asintomáticos, el diagnóstico solo se hace con un adecuado monitoreo de las pruebas hepáticas, para detectar su anormalidad, c. En contraste, las HNANB esporádicas que ocurren sin historia previa de transfusión, tienden a ser más severas. Los pacientes inmunocompetentes que sufren este tipo de hepatitis tienen niveles de aminotransferasas menos elevados y su cuadro clínico es más leve que los casos esporádicos de HNANB.

Los síntomas generales de anorexia, malestar general, náuseas y dolor del cuadrante superior derecho abdominal se presentan con la misma frecuencia que en las otras hepatitis y son seguidos por la elevación de los niveles de aminotransferasas entre una y cuatro semanas. Se debe recordar que muchos pacientes con este tipo de hepatitis son completamente asintomáticos y diferente a lo que ocurre en la HA, la presencia de fiebre, cefalea y mialgias es rara, además, la linfadenopatía y esplenomegalia se presentan en muy pocos casos (103). Los signos y síntomas extrahepáticos tales como artritis y rash son raros en pacientes con HNANB. Koff y col. (104) detectaron la presencia de rash en 3% de los casos de HNANB. A pesar de que la HNANB ocurre con niveles elevados de complejos inmunes circulantes (105), los síntomas y signos atribuibles a los depósitos de estos complejos en los tejidos son bastante raros.

Hallazgos de laboratorio

Una de las características más constantes en este tipo de hepatitis es el patrón de elevación y disminución de los niveles de aminotransferasas séricas; este patrón bioquímico raramente se ve en otros tipos de hepatitis viral (22, 24, 106-110).

La aspartato aminotransferasa (AST) antiguamente llamada transaminasa glutámico oxaloacética (SGOT) se encuentra en varios órganos y es de vida media corta, y la alanina aminotransferasa (ALT) específica del hígado, antes llamada transaminasa glutámico pirúvica (SGPT), de vida media larga (aproximadamente 50 horas), son fermentos derivados de la piridoxina y las enzimas que intervienen en la transaminación de aminoácidos o en la formación de aminoácidos no esenciales; transfieren el grupo amino de un aminoácido a un cetoácido, por lo cual, el ácido ya puede producir energía, ya sea entrando en el ciclo de Krebs o en el ciclo de los lípidos (111). En el suero normal existe mayor cantidad de AST que de ALT. En el hepatocito la ALT es una enzima citoplasmática mientras que la AST es bilocular (se encuentra tanto en el citoplasma como en las mitocondrias). Niveles elevados de estas enzimas en el suero indican alteración celular; que pueden ser secundarios a trastornos reversibles como cambios en la permeabilidad de la célula o a alteraciones irreversibles como la necrosis celular. Por su localización en la célula, los daños más leves en ésta tienden a elevar en mayor proporción la ALT; en cambio, cuando el daño es más severo y profundo, la AST es la enzima que más se altera. La elevación de los niveles de ALT guarda relación mayor con la necrosis aguda; cuando el daño es crónico, se alteran más los niveles de AST (3).

Guardando relación con lo anotado anteriormente, se han descrito diferentes patrones de interrelación entre las alteraciones de estas enzimas y las diferentes enfermedades hepáticas. Aunque éstos no son datos constantes y de ninguna manera pueden ser tenidos en cuenta como criterios diagnósticos de una etiología específica, se les puede dar cierta importancia en la evaluación de un paciente con enfermedad hepática como medida de

ayuda para dirigir las subsecuentes pruebas de laboratorio en la investigación de la etiología de dicha enfermedad. Se considera que si hay una ictericia parenquimatosa por hepatitis aguda, la ALT tiende a ser mayor que la AST.

En la hepatitis alcohólica la relación de AST sobre ALT se incrementa y en 40% de los casos se encuentra una relación mayor de 2:1.

En caso de cirrosis alcohólica, esta relación se encuentra en el 60% de los casos (112-113).

En la HNANB se han descrito tres patrones de elevación en los niveles de ALT (24). En 116 pacientes con HNANB, 47% tuvo un incremento rápido monofásico del pico de actividad de ALT seguido por una disminución pronta del mismo. Un segundo grupo (24%), mostró un incremento bifásico con períodos de actividad enzimática elevada, y de actividad normal que pudieron durar semanas o meses. En un tercer grupo (29%), la actividad de ALT aumentó y permaneció sostenida por largo tiempo. Los pacientes con patrón de elevación monofásica desarrollaron una enfermedad más severa pero de menos duración y mejor pronóstico, en contraste, los grupos de pacientes que mostraron patrones sostenidos y bifásicos de elevación de enzimas desarrollaron una hepatitis con muy pocos síntomas clínicos pero con mayor tendencia a la cronicidad. En algunos pacientes se observó que el deterioro clínico guardaba relación directa con los períodos de elevación de ALT, mientras en otros las elevaciones bioquímicas no guardaban ninguna relación con los síntomas o signos de la enfermedad. En un estudio realizado con 524 pacientes informados por varios investigadores con diagnóstico de HNANB post-transfusional, se encontró que el valor de ALT oscilaba entre 219 y 655 UI con promedio de 470. En otro informe que incluyó el estudio de cinco investigadores diferentes, se reportaron 209 casos de HNANB esporádica no relacionada con transfusiones y se encontró que los valores de ALT oscilaron entre 360 y 1088 UI con un promedio de 729. Se puede concluir que entre 80 y 90% de los pacientes con HNANB cursan con niveles inferiores a 800 UI y sólo 10% tienen niveles mayores de 2000 UI.

Hallazgos inmunológicos

Se estima que muchas de las alteraciones observadas en la HNANB se deben a respuestas inmunológicas al virus NANB o a los hepatocitos infectados con este virus, más que a un efecto tóxico del virus sobre la célula hepática. La HNANB aguda se ha asociado con niveles normales de IgM (114, 115) y niveles elevados de IgM (116-117). La relación de IgG a IgM es mayor de seis en 82% de los casos con HNANB.; una relación IgG a IgM menor de seis se aprecia en 80% de los pacientes con HA (117-128). En pacientes con HNANB crónica se ha encontrado una disminución entre la relación de los linfocitos T ayudadores y supresores. Esta desviación altera el balance inmunorregulador y favorece las influencias supresoras, lo que limita la respuesta inmune humoral y celular a los hepatocitos infectados por el virus (129-132).

Hay algunos (133) que creen que el virus NANB es citopático para la célula hepática contrario de lo que ocurre en la HB en la que se supone que el daño del hepatocito es mediado inmunológicamente.

Histología

Los hallazgos histológicos de la HNANB adquirida después de transfusiones son esencialmente distintos a los observados en la HA y en la HB. En muchos casos se pueden encontrar los hallazgos histológicos clásicos de la hepatitis viral aguda, pero aproximadamente la mitad de los pacientes con HNANB aguda muestran hallazgos histológicos inusuales, entre los que se encuentran apiñamiento irregular del citoplasma, esteatosis microvesicular, activación de las células de la capa sinusoidal la cual puede ser la única manifestación en algunos casos con respuesta inflamatoria parenquimatosas y portal de más baja intensidad de la que se aprecia en las HA y HB. Con un gran número de cuerpos acidófilos las células ducturales biliares muestran acúmulos en su lumen sin interrupción en la membrana basal (124); la presencia de estas alteraciones de los conductos biliares tiene importancia pronóstica por cuanto se asocia en un 85% de los casos con el desarrollo de la enfermedad crónica. Las alteraciones en los conductos

biliares se encuentran en 30% de los casos de HNANB aguda y en menos del 1% de las hepatitis agudas por virus A y B; estos cambios ductulcres pueden ser empleados también como diagnóstico en ese tipo de hepatitis.

En general es raro encontrar compromiso de la membrana limitante y formación de puentes en la HNANB. Es de anotar que la HNANB adquirida por medio de contaminación de aguas, muestra la colestasis como su alteración morfológica más característica.

COMPLICACIONES DE LA HNANB

Hepatitis fulminante

Una de las consecuencias más trágicas de la HNANB aguda es el desarrollo de la falla hepática aguda, la cual se presenta entre el 27% y el 44% de las hepatitis fulminantes son debidas al virus de la HNANB siendo el pronóstico peor que en la inducida por otros virus; encontrándose que la sobrevida es sólo del 10% en este tipo de hepatitis viral; en contraste, con la sobrevida en la secundaria al VHB que es del 30%.

En el estudio de Gimson (2) de 73 pacientes con hepatitis viral fulminante, 43.8% tenían HNANB, 31.5% HA y 24.7% HB. Los pacientes con HNANB característicamente presentaron un período largo de síntomas antes de desarrollar encefalopatía (21 días) comparada con los de HA (10 días) y HB (7 días). El grupo de pacientes con HA tuvo una sobrevida de 43% comparada con una de 16.6% en los que tuvieron HB y de 9.3% en los de HNANB. En los casos de HB fulminante se encuentra aclaramiento más rápido de los Ag del VHB que en los casos no complicados; esto ocurre porque en los primeros hay mayor respuesta de anticuerpos. Esto puede ser la base para que los complejos inmunes se depositen en los sinusoides hepáticos y se produzca la necrosis isquémica. Al contrario, en la HA el virus es citopático directo y la necrosis hepática que ocurre en estos pacientes que desarrollan un curso fulminante puede ser la consecuencia de una gran inoculación del virus o una respuesta de anticuerpos alterada. El daño hepático en la HNANB fulminante es

un proceso lento, hecho que se refleja por el largo período de síntomas y la aparición tardía de encefalopatía; no se sabe exactamente cuál es el mecanismo hepatológico que ocurre, pero sí se ha observado que la respuesta inmunológica está retardada y que esto guarda relación con un pronóstico peor.

Enfermedad hepática crónica

Estado de portador crónico. La HNANB aguda puede ser seguida por el desarrollo de hepatitis crónica o por el estado de portador crónico asintomático.-El hecho de que la sangre de portadores normales transmita HNANB sugiere que hay un estado de portador crónico de este tipo de hepatitis asintomática(125). Un hecho muy característico y que llama la atención es la alta frecuencia del estado de portador crónico de la HNANB, observación que se deriva del gran número de casos de HNANB que se desarrollan en receptores de una sola transfusión sanguínea. La hepatitis post-transfusional ocurre en 3% de los receptores de una sola unidad de sangre donada por voluntarios y en 7% de los que reciben sangre comercial; de éstos, 85% tienen HNANB. Si del 3 al 7% de los donadores de sangre son portadores crónicos asintomáticos de la HNANB, la frecuencia del portador es 15 a 70 veces mayor que la frecuencia de portador de la HB estimada en 0.1 a 0.2%.

Cronicidad. A pesar de que las manifestaciones crónicas de este tipo de hepatitis son más leves que las producidas por otros virus, la tendencia a progresar hacia la cronicidad es mayor (7, 113). En la mayoría de los estudios la frecuencia de cronicidad es más común en la HNANB asociada con transfusión u otros modos percutáneos de transmisión (40-60%) (126, 127). Un hecho característico asociado con enfermedad hepática crónica de la HNANB es que por lo menos en los casos post-transfusionales la morfología hepática en la mayoría es compatible con hepatitis crónica activa (128- 130).

La incidencia de hepatitis crónica es 40 a 60%; si se tienen en cuenta los portadores asintomáticos crónicos con niveles de aminotransferasa elevados, la incidencia de infección viral crónica con virus NANB después de un

año de la exposición puede ser de 75%; estadísticas que contrastan con la incidencia encontrada en HB (10%) y en HA (0%).

El 60% de los pacientes con hepatitis crónica post-transfusional muestran cambios histológicos de hepatitis crónica activa (HCA) y 33% muestran cambios de hepatitis crónica persistente (HCP). Las pruebas de función hepática medidas en sangre no son capaces de diferenciar entre HCA y HCP; estudios recientes indican que los niveles séricos de colilglicina post-prandial pueden distinguir entre estos dos cuadros histológicos (131).

Entre el 10% y el 20% de los casos de HCA desarrollan cirrosis; la progresión puede ocurrir insidiosamente, en ausencia de síntomas y es más frecuente si la duración es mayor. Se han descrito varios hechos clínicos, bioquímicos y morfológicos que podrían predecir el desarrollo de HNANB crónica.

Otras complicaciones

Una de las complicaciones poco usuales de la hepatitis NANB es la anemia aplásica. En un informe de Zeldis (135) se estudiaron 16 pacientes que desarrollaron anemia aplásica concomitante con hepatitis y se encontró que en 13 de ellos la causa era HNANB.

El carcinoma hepatocelular se ha relacionado con el VHB ya que el virus NANB se asocia con hepatitis crónica, con estado de portador crónico asintomático y con transmisión durante el período perinatal, hechos también comunes a la HB, se supone que el virus de la HNANB puede participar en la patogénesis del hepatocarcinoma (136). En varias series de pacientes con hepatocarcinoma se ha encontrado que de 5% a 25% no tuvieron marcadores del VHB (137); además, el 17% a 33% tenían historia de haber recibido transfusión sanguínea y 17% a 28% tuvieron hepatocarcinoma en ausencia de cirrosis. Se necesitan estudios más prolongados para poder determinar la relación entre HNANB y hepatocarcinoma.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA HNANB

Ya que no existe una prueba específica ni una característica clínica única para la HNANB,

el diagnóstico se hace por exclusión de otros virus hepatotrópicos y de causas no virales de enfermedad hepática. El estudio de la biopsia hepática tiene un papel limitado en establecer el diagnóstico de HNANB. A todo paciente con sospecha de esta enfermedad se le debe excluir una HA midiendo IgM-VHA; la infección por el VHB aguda o crónica puede ser demostrada por el AgHBs y anticuerpos contra el antígeno central de la hepatitis B (anti-HBc). Otros agentes productores de hepatitis post-transfusional como el citomegalovirus, el agente delta y el VEB deben ser excluidos.

Uno de los principales diagnósticos diferenciales debe hacerse con el agente delta. Este agente, el cual parece ser un virus RNA defectuoso que requiere que el VHB le sintetice antígeno superficial para poder vivir, se ha relacionado por muchos investigadores con la HNANB. Es de anotar que nunca se puede presentar una infección por el agente delta en paciente con AgHBs negativo, por lo tanto, este agente puede sobreinfectar o coinfectar a pacientes portadores de AgHBs de la HB induciendo en los primeros el desarrollo de HCA, cirrosis o muerte y en los segundos un curso y pronóstico favorable de la infección la cual, característicamente, muestra dos picos de elevación de los niveles de aminotransferasas. Se constituye pues, un diagnóstico diferencial trascendentalmente importante con la HNANB y la medición de AgHBs de la HB y/o de IgM antidelta que son vitales para establecer el diagnóstico.

En todo paciente en quien se sospeche una HNANB se debe realizar una investigación rigurosa para descartar otras causas como tóxicos, drogas, alergias e infecciones por bacterias, protozoos, hongos y rickettsias.

TRATAMIENTO

Hasta el momento no existe una terapia específica efectiva para tratar la hepatitis viral; el tratamiento continúa siendo medidas de soporte y manejo sintomático. El reposo en cama y la restricción de las actividades son medidas útiles y necesarias para los pacientes sintomáticos. Las indicaciones de hospitalización en este tipo de hepatitis son las que tienen en cuenta los mismos parámetros de las otras

hepatitis virales, entre éstas tenemos: 1. Paciente muy sintomático con fiebre alta que no puede mantener una hidratación y nutrición adecuadas en el hogar. 2. Prolongación del tiempo de protrombina. 3. Hipoglicemia sintomática o asintomática. 4. Hipoalbuminemia. 5. Niveles de bilirrubina mayores de 12 mg/dl. 6. Cualquier signo o síntoma sugestivo de hepatitis fulminante o sus complicaciones tales como sangrado anormal, encefalopatía o falla renal.

En estos pacientes se debe evitar el uso de drogas o cualquier otra sustancia con potencial hepatotóxico. Por la tendencia tan grande a desarrollar hepatitis crónica se debe llevar un riguroso control con pruebas serológicas y con mediciones de ALT para detectar el desarrollo de esta complicación.

La terapia con corticosteroides, aunque discutible, tendría indicación en pacientes con HNANB crónica activa sintomática asociada con niveles de aminotransferasas elevados. El uso de inmunosupresores y drogas antivirales no ha demostrado resultados convincentes hasta el momento y se esperan mayores investigaciones para determinar su eficacia real.

Piazzay col. (138) informaron sobre el efecto del cyanidanol 3 en el tratamiento de la hepatitis aguda NANB. Demuestran que la droga disminuye la incidencia de elevación de los niveles de aminotransferasas y previene el desarrollo de la evolución polifásica de estos niveles; también puede prevenir el estado de portador crónico y el desarrollo de hepatitis crónica.

PREVENCION

La HNANB continúa siendo un problema de salud pública en los EE. UU. Se calcula que 3.3 millones de personas que reciben un promedio de tres unidades de sangre, resultan en 230.000 nuevos casos de hepatitis post-transfusional por año. Todas las medidas que se han empleado para prevenir la hepatitis post-transfusional han carecido de especificidad, por la incapacidad de documentar una fuente de infección por pruebas serológicas. Tampoco se puede determinar la susceptibilidad de los contactos ni la existencia de anticuerpos a los agentes de la HNANB. De esta

manera, se han diseñado medidas generales y algunos métodos específicos para tratar de disminuir la incidencia de este tipo de hepatitis hasta el advenimiento de nuevas técnicas de identificación viral que proporcionen mayor especificidad.

Medidas generales

La medida más eficiente para reducir la incidencia de hepatitis post-transfusional es la eliminación de donantes comerciales de sangre, la cual es la fuente de mayor importancia en la transmisión de HNANB (139). Una historia de ictericia en el pasado, transfusiones previas y la edad del donador no son factores importantes de correlación con HNANB (140).

Medidas específicas

Son muchos los marcadores serológicos que se han empleado para tratar de disminuir la incidencia de transmisión de hepatitis post-transfusional. Entre éstos se cuentan anti-HBs (141), anti-HBc (142), ácidos biliares (colilglicina) (137) y nivel de ALT (143-146).

Un estudio demostró que si el donador de sangre presenta anti-HBc, el riesgo de que el receptor adquiera hepatitis, es tres veces mayor que si el donador tiene este anticuerpo negativo; sin embargo, otros estudios realizados posteriormente demuestran que este marcador serológico carece de especificidad y que su empleo haría que se desecharan dos veces más unidades de sangre que con el uso de otros marcadores. Resnick (136) encontró una alta frecuencia de HNANB en receptores de sangre que tenían niveles elevados de antígeno carcino-embriogénico y ácidos biliares; sin embargo, estudios posteriores han demostrado que estos marcadores son los más inespecíficos para prevenir la HNANB post-transfusional.

De los marcadores serológicos el que ha demostrado mayor especificidad, ha sido la determinación de niveles de ALT en la sangre del donador (143-146). La HNANB se presentó en 37.5% de los receptores de múltiples unidades, de las cuales por lo menos una tuvo niveles de ALT elevados; comparado con la incidencia anual de 7.5% para los receptores de sangre con niveles de ALT normales. La

transfusión de una sola unidad de sangre con niveles de ALT elevados se asocia con un 50% de probabilidades de desarrollar HNANB; si la transfusión es de dos unidades, la incidencia es de 91%. El desarrollo de hepatitis post-transfusional con niveles de ALT elevados en sangre es independiente de que el donador sea voluntario o comercial (144). Otros estudios muestran que el desarrollo de HNANB en pacientes que reciben transfusión sanguínea con niveles de ALT elevados es de 39% comparado con sólo 3.4% cuando la sangre transfundida posee niveles normales de ALT.

Inmunoprofilaxis

Se han realizado varios estudios para determinar la eficacia de la inmunoglobulina en prevenir la hepatitis post-transfusional. Kuhns (147) informó que la IgG no tenía efectividad en reducir la incidencia de hepatitis en pacientes que habían recibido transfusión en cirugía cardiovascular. Knodell (148) en otro grupo de pacientes que también recibió sangre en cirugía cardiovascular, demostró que el uso de la inmunoglobulina prevenía el desarrollo de hepatitis post-transfusional. El tercer estudio fue elaborado por Seeff quien lo realizó en pacientes que recibieron en promedio 3.3 unidades de sangre y concluyó que el uso de esta Ig disminuía significativamente el desarrollo de la hepatitis post-transfusional icterica, pero el desarrollo de la hepatitis anictérica y crónica fue igual. Muchos otros estudios se han elaborado posteriormente y han demostrado la ineficacia del uso de la Ig en la prevención de la hepatitis post-transfusional.

De las medidas anotadas para tratar de disminuir la incidencia de hepatitis post-transfusional, la única que ha demostrado ser efectiva es la eliminación de donadores comerciales. Las otras por su alto costo y poca especificidad, carecen de utilidad.

ABSTRACT

Non serological and morphological markers have been proved specific for non-A non-B hepatitis. In the individual patient epidemiological and clinical information cannot discriminate between type A, B and non-A non-B hepatitis, and identification of acute non-A

non-B hepatitis is therefore primarily based on serological exclusion of hepatitis type A and B and toxic hepatitis. Today, detection of IgM anti-HAV is the method of choice for diagnosing acute hepatitis A infection. A positive result is evidence of recent HAV infection while a negative result almost rules out acute HAV infection. Acute hepatitis B infection can, in most cases, be diagnosed by demonstration of HBsAg in serum. In HBsAg-negative patients a strongly positive anti-HBc IgM is indicative of recent HBV infection and a negative result practically excludes it.

However, a weakly positive anti-HBc IgM probably indicates that HBV infection has occurred within the last few years, but HBV may not be directly involved in the pathogenesis for the current disease.

Non-A non B hepatitis accounts for approximately 15% of the clinical cases of acute hepatitis. Epidemiologically, non-A non-B hepatitis resembles type B hepatitis with a close association with parenteral exposure.

The clinical features of acute non-A non-B hepatitis range from anicteric cases with mildly elevated transaminases to typical icteric or fulminant hepatitis. In at least 10% of hospitalized patients, acute non-A non-B hepatitis progresses to chronicity, e.g. cirrhosis, CAH or CPH. The epidemiological, clinical and morphological findings indicate that non-A non-B hepatitis defined by exclusion is caused by more than one etiological agent. Epidemiological and clinical studies have now firmly established that non-A non-B hepatitis accounts for the vast majority of post transfusion hepatitis (PTH) and for a significant proportion of sporadic cases in adults. The establishment of a specific test for non-A non-B hepatitis may have the highest priority in the near future.

The discovery of a serological marker for non-A non-B hepatitis would help to define the mode of transmission of the disease, would elucidate the causes of acute and chronic non-A non-B hepatitis defined by exclusion, and markedly reduce the problems of PTH. Such tests might also result in the purification of viral antigens and the development of a non-A non-B vaccine.

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Jaime Campos y Rafael Claudino Botero, por su apoyo y asesoría permanente en la elaboración de esta revisión.

ABREVIATURAS

HNANB	:	Hepatitis no A no B
HA	:	Hepatitis A
HB	:	Hepatitis B
HC	:	Hepatitis C
HCA	:	Hepatitis crónica activa
HCP	:	Hepatitis crónica persistente
VHA	:	Virus de hepatitis A
VHB	:	Virus de hepatitis B
VEB	:	Virus del Epstein-Barr
CMV	:	Citomegalovirus
AgHBc	:	Antígeno central de la hepatitis B
AgHBs	:	Antígeno superficial de la hepatitis B
AgNANBs	:	Antígeno superficial de la hepatitis no A no B
AgNANBe	:	Antígeno e de la hepatitis no A no B
antiHBs	:	Anticuerpos contra el antígeno superficial de la hepatitis B
ALT	:	Alanina amipotransferasa
AST	:	Aspartato amipotransferasa

BIBLIOGRAFIA

- 1.- FRANCIS DP, HADLER SC, et al. Occurrence of hepatitis A, B, and non-A, non-B in the United States. *Ao J Med* 1984; 76: 69-73.
- 2.- BAMBER M, THOMAS HC, SHERLOCK S, et al. Acute type A, B, and non-A, nonB hepatitis in a hospital population in London: clinical and epidemiological features. *Gut* 1983; 24: 561-564.
- 3.- JARAMILLO C. Hepatitis viral aguda. En: *Fundamentos de Medicina. Enfermedades infecciosas*. CIB 1984: 369-400.
- 4.- COREY L, HOLMES K. Sexual transmission of hepatitis A in homosexual men. *N Eng J Med* 1980; 302: 435-438.
- 5.- ALTER HJ, HOLLAND PV, PURCELL RH, et al. Post-transfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis-B antigen positive donors. *Ann Intern Med* 1972; 77: 691-699.
- 6.- GOLDFIELD M, BLACK HC, BILL J, et al. The consequences of administering blood pretested for HBsAg by third generation techniques: a progress report. *Am J Med Sci* 1975; 270: 335-342.
- 7.- ALTER HJ, PURCELL RH, FEINSTONE SM, et al. Non-A/non-B hepatitis: a review and interim report of an ongoing prospective study. In: VYAS GN, COHEN SN, SCHMID R, eds. *Viral hepatitis*. Philadelphia: Franklin Institute Press, 1978: 359-369.
- 8.- PURCELL RH, WALSH JH, HOLLAND PV, et al. Seroepidemiological studies of transfusion-associated hepatitis. *J Infect Dis* 1971; 123: 406-413.
- 9.- GOCKE DJ. A prospective study of posttransfusion hepatitis: the role of Australia antigen. *JAMA* 1972; 219: 1165-1170.
- 10.- MOSLEY JW. Hepatitis types B and non-B: epidemiologic background. *JAMA* 1975; 233: 967-969.
- 11.- PRINCE AM, BROTMAN B, GRADY GF, et al. Long-incubation posttransfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus. *Lancet* 1974; ii: 241-246.
- 12.- ALTER HJ, HOLLAND PV, PURCELL RH. The emerging pattern of posttransfusion hepatitis. *Am J Med Sci* 1975; 270: 329-334.
- 13.- MOSLEY JW, REDEKER AG, FEINSTONE SM, et al.

- Multiple hepatitis viruses in multiple attacks of acute viral hepatitis. *N Eng J Med* 1977; 296: 75-78.
- 14.-SEEFF LB, KIERNAN T, ZIMMERMAN HJ, et al. Hepatic disease in asymptomatic parenteral narcotic drug abusers: a Veterans administration collaborative study. *Am J Med Sci* 1975; 270: 41-47.
 - 15.-MILLER DJ, KLEBER H, BLOMER JR. Chronic hepatitis associated with drug abuse: significance of hepatitis B virus. *Yale J Biol Med* 1979; 52: 135-140.
 - 16.-DIESTANG JL, STEVENS CE, SZUMUNESS W. The epidemiology of non-A, non-B hepatitis: emerging patterns. In: GERETY RJ, ed. non-A, non-B hepatitis. New York: Academic Press; 1981: 119-137.
 - 17.-SIMON N, MERY JP, TREPO C, et al. A non B hepatitis epidemic in a HB antigen-free hemodialysis unit: demonstration of serological markers of non-A, non-B virus. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1980;17: 173-178.
 - 18.-AURAM MM, FEINFELD DA, GAN AC. Non-A, non-B hepatitis: a new syndrome in uraemic patients. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1979; 16: 141-147.
 - 19.-PAPAEVANGELOU G. Non-A, non-B hepatitis in Greece. In: GERETY RJ, ed. Non-A, non-B hepatitis. New York: Academic Press; 1981: 167-174.
 - 20.-YOSHIZAWA H, AKAHANE Y, ITOH Y, et al. Viruslike particles in a plasma fraction (fibrinogen) and in the circulation of apparently healthy blood donors capable of inducing non-A/non-B hepatitis in humans and chimpanzees. *Gastroenterology* 1980; 79: 512-520.
 - 21.-WIKE RJ, TSQUAYE KN, THORNTON A, et al. Transmission of non-A, non-B hepatitis to chimpanzees by factor-IX concentrates after fatal complications in patients with chronic liver disease. *Lancet* 1979; i: 520-524.
 - 22.-BRADLEY DW, COOK EH, MAYNARD JE, et al. Experimental infection of chimpanzees with anti-hemophilic (factor VIII) materials: recovery of virus-like particles associated with non-A, non-B hepatitis. *J Med Virol* 1979; 3: 253-269.
 - 23.-CRASKF J, SPOONER RDJ, VANDGRVFLDE EM. Evidence for existence of at least two types of factor VIII associated non-B transfusion hepatitis (lett). *Lancet* 1978; ii: 1051-1052.
 - 24.-TATEDA A, KIKUCHI K, NUMAZAKI Y, et al. Non-B hepatitis in japaneses recipients of blood transfusions: clinical and serologic studies after the introduction of laboratory screening of donor blood for hepatitis B surface antigen. *J Infect Dis* 1979; 139: 511-518.
 - 25.-BARTON JC, CONRAD ME. Beneficial effects of hepatitis in patients with acute myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 1979;90: 188-190.
 - 26.-HOOFNAGLE JH, GERETY RJ, TABOR E, et al. Transmission of non-A, non-B hepatitis. *Ann Intern Med* 1977; -87: 14-20.
 - 27.-DIENSTAG JL, ALAAMA A, MOSLEY JW, et al. Etiology of sporadic hepatitis B Surface antigen-negative hepatitis. *Ann Intern Med* 1977;87: 1-6.
 - 28.-MAYNARD JE, HADLER SC, FRANCIS DP. Epidemiology of non-A, non-B hepatitis. In: DEINHARDT J, eds. *Viral hepatitis. Laboratory and clinical science*. New York: Marcel Dekker, 1983: 231-238.
 - 29.-TONG MJ, THURSBY M, RAKELA J, et al. Studies on maternal-infant transmission of the viruses which cause acute hepatitis. *Gastroenterology* 1981; :2: 999-1004.
 - 30.-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; ii: 876-879.
 - 31.-DIENSTAG JL. Non-A, non-B hepatitis. II. Experimental transmission, putative virus agents and markers, and prevention. *Gastroenterology* 1983; 85: 743-768.
 - 32.-DIENSTAG JL, KROTOSKI WA, HOWARD WA, et al. Non-A, non-B hepatitis after experimental transmission of malaria by blood inoculation. *J Infect Dis* 1981; 143: 200-209.
 - 33.-TABOR E. Development and application of the chimpanzee animal model for human non-A, non-B hepatitis. In: GERETY RJ, ed. Non-A, non-B hepatitis. New York: Academic Press; 1981: 189-206.
 - 34.-PRINCE AM, BROTMAN B, VAN DEN ENDE MC, et al. Non-A, non-B hepatitis: identification of a virus-specific antigen and antibody: a preliminary report. In: VYAS GN, COHEN SN, SCHMID R, eds. *Viral hepatitis*. Philadelphia: Franklin Institute Press; 1978: 633-640.
 - 35.-TABOR E, GERETY RJ, DRUCKER JA, et al. Transmission of non-A, non-B hepatitis from man to chimpanzee. *Lancet* 1978; i: 463-466.
 - 36.-HOLLINGER FB, CITNICK GL, AACH RD, et al. Non-A Non-B hepatitis transmission in chimpanzees: a project of the Transfusion-Transmitted Viruses Study Group. *Intervirology* 1978; 10: 60-68.
 - 37.-ALTER HJ, PURCELL RH, HOLLAND PV, et al. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1978; i: 459-463.
 - 38.-FEINSTONE SM, ALTER HJ, DIENES HP, et al. Non-A, non-B hepatitis in chimpanzees and marmosets. *J Infect Dis* 1981; 144: 588-589.
 - 39.-TABOR E, GERETY RJ. The chimpanzees animal model for non-A, non-B hepatitis: new applications. In: SZMUNGSS W, ALTER HJ, MAYNARD JE, eds. *Viral hepatitis - 1981 International symposium*. Philadelphia: Franklin Institute Press; 1982: 305-317.
 - 40.-TABOR E, SEEFF LB, GERETY RJ. Chronic non-A, non-B hepatitis carrier state: transmissible agent documented in one patient over a six-year period. *N Eng J Med* 1980; 303: 139-143.
 - 41.-BRADLEY DW, MAYNARD JE, KRAWCZYNSKI KZ, et al. Non-A, non-B hepatitis in chimpanzees infected with a factor viii agent: evidence of persistent hepatic disease. In: SZMUNGSS W, ALTER HJ, MAYNARD JE, eds. *Viral hepatitis-1981 International symposium*. Philadelphia: Franklin Institute Press; 1982: 319-329.
 - 42.-POPPER H., DIENSTAG JL, FEINSTONE SM, et al. The pathology of viral hepatitis in chimpanzees. *Virchows Arch Pathol Anat Histol* 1980; 387: 91-106.
 - 43.-POPPER H, DIENSTAG JL., FEINSTONE SM, et al. Lessons from the pathology of viral hepatitis in chimpanzees. In: BIANCHI L, GEROK W, SICKINGER K, STALDER GA, eds. *Virus and the liver*. Lancaster:MTP Press: 1980: 137-150.
 - 44.-BRADLEY DW, MAYNARD JE, POPPER H, et al. Persistent non-A, non-B hepatitis in experimentally infected chimpanzees. *J Infect Dis* 1981; 143: 210-218.
 - 45.-TABOR E, GERETY RJ. Inactivation of an agent of human non-A, non-B hepatitis by formalin. *J infect Dis* 1980; 142: 767-770.
 - 46.-YOSHIZAWA H, ITOH Y, IWAKIRIS., et al. Non-A, non-B (type 1) hepatitis agent capable of inducing tubular ultrastructures in the hepatocyte cytoplasm of chimpanzees: inactivation by formalin and heat. *Gastroenterology* 1982; 82: 502-506.
 - 47.-TABOR E, GERETY RJ, DRUCKER JA, et al. Experimental transmission and passage of human non-A/non-B hepatitis in chimpanzees. In: VYAS GN, COHEN SN, SCHMID R, eds. *Viral hepatitis*. Philadelphia: Franklin Institute Press; 1978: 419-421.
 - 48.-DIENES HP, PURCELL RH, POPPER H, et al. Simultaneous infection of chimpanzees with more than one hepatitis virus (abstr). *Hepatology* 1981;1: 506.
 - 49.-YOSHIZAWA H, ITOH Y, IWAKIRIS. 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.
 - 50.-TABOR E, SEEFF LB, GERETY RJ. Lack of susceptibility of marmosets to human non-A, non-B hepatitis. *J Infect Dis* 1979; 140: 794-797.
 - 51.-FIELDS HA, BRADLEY DW, EBERT KW, et al. Transmission of human-origin non-A, non-B hepatitis to marmosets (abstr). *Proceedings of the Annual Meeting. American Society for Microbiology*: 1980: 228.

- 52.- TABOR E. Animal models and cell culture systems for hepatitis A, hepatitis B. and non-A, non-B hepatitis. In: DEINHARDT F, ed. Second International symposium on Viral Hepatitis. New York: Marcel Dekker; 19: 3: 57-59.
- 53.- STANSBURY T, LIZZIO EF; TABOR E. et al. Lack of susceptibility of congenitally athimic nude mice to human non-A, non-B hepatitis. *Lab Anim Sci* 1981; 31: 303-304.
- 54.- SETO B, IWARSON S, COLEMAN W, et al. Detection of reverse transcriptase activity in association with the non-A, non-B hepatitis agent(s). *Lancet* 1984; 941-943.
- 55.- SHIRACHI R, SHIRAIISHI H, TATEDA A. et al. Hepatitis C antigen in non-A, non-B posttransfusion hepatitis. *Lancet* 1978; ii: 853-856.
- 56.- ISHIDA N. Round table discussion: non-A, non-B hepatitis. In: BIANCHI L, GEORCK W, SICKINGER K, STALDER GA, eds. *Virus and the liver*, Lancaster: MTP Press. 1980: 119-127.
- 57.- VITVITSKI L, TREPO C, PRINCE AM, et al. Detection of virus-associated antigen in serum and liver of patients with non-A, non-B hepatitis. *Lancet*; ii: 1263-1267.
- 58.- TREPO C. Round table discussion: non-A, non-B hepatitis. in: BIANCHI L, GEROK W, SICKINGER K, STALDER GA, eds. *Virus and the liver*. Lancaster: MTP Press; 1980: 119-127.
- 59.- PRINCE AM. Round table discussion: non-A, non-B hepatitis. In: BIANCHI L, GEROK W, SICKINGER K, STALDER GA, eds. *Virus and the liver*. Lancaster: MTP Press; 1980: 119-127.
- 60.- BAMBER M, MURRAY A, KGRNOFF P, et al. The clinical, serological and histological features of short incubation non-A, non-B (SINANB) hepatitis in haemophilic patients (abstr). *Niver* 1981; 1: 132.
- 61.- TREPO C, VITVITSKI L, CHEVRE JC, et al. Correlations between non-A, non-B (HNANB) and hepatitis B (HB) markers: further evidence suggestive of a crossreactivity between two distinct-agents. In: REINHARDT F, ed. Second international symposium on viral hepatitis. New York: Marcel Dekker; 1983: 137-140.
- 62.- TREPO C, DEGOS F, DEGOTTG* C, et al. Transmission of hepatitis B like non-A, non-B hepatitis and associated markers to chimpanzees successfully immunized against HVB (abstr). *Hepatology* 1982 : 2: 686.
- 63.- PRINCE AM. Presented at the First U.S.-Japan Hepatitis Research Conference. New York, March 24-25. 1980.
- 64.- TREPO C, VITVITSKI L, HANTZ O, et al. Characterization and detection of a virus related to HBV in NANB hepatitis. In: SZMUNESS W, ALTER HJ, MAYNARD JE, eds. *Viral hepatitis-1981 international symposium*. Philadelphia: Franklin Institute Press; 1982: 339-354.
- 65.- VILLAREJOS VM, VISONA KA. Dane-like particles in the serum of non parenteral non-A, non-B hepatitis cases (abstr). *Hepatology* 1981 ; 1: 557.
- 66.- VILLAREJOS VM, VISONA KA, SERRA J, Evaluation of the specificity of an immunoprecipitin test for non-A, non-B hepatitis. *J Infect Dis* 1983: 147: 702-710.
- 67.- SUH DJ, WHITE Y, EDDLESTON ALWF, et al. Specificity of an immunoprecipitin test for Non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1981 ;i: 178-180.
- 68.- HOOFNAGLE JH. Precipitin system detected in sera from patients with non-A, non-B hepatitis. *J Med Virol* 1981; 7: 315-319.
- 69.- HOPKINS R. Non-A, non-B hepatitis markers in the east of Scotland. *Med Lab Sci* 1981; 38; 365-371.
- 70.- HOPKINS R, ROBERTSON AE, HAASE G, et al. Non-A, non-B hepatitis (lett). *Lancet* 1981; 1: 946-947.
- 71.- HOPKINS R, ROBERTSON AE, HAASE G, et al. Putative markers in non-A, non-B hepatitis research (lett). *Lancet* 1981; ii: 154.
- 72.- EDDLESTON ALWF, WHITE Y, TSIQUAYE KN, et al. -Specificity of serological test for non-A, non-B hepatitis (lett). *Lancet* 1981; i: 1000-1001.
- 73.- SOULIER JP, CANAVAGGIO, COUROUCE AM. Specificity of NANB serological test. In: DEINHARDT F, ed. Second international symposium on viral hepatitis. New York: Marcell Dekker; 1983: 133-135.
- 74.- MORI Y, OGATA S, ATA S, et al. Virus-like particles associated with non-A, non-B hepatitis (lett). *Lancet* 1980; ii: 318..
- 75.- ROGGENDORF M, DEINHARDT F. Demonstration of a rheumatoid factor like reaction in the acute phase of hepatitis non-A, non-B. In: DEINHARDT F, ed. Second international symposium on viral hepatitis. New York: Marcel Dekker; 1983; 125: 131.
- 76.- TRIGER DR, ALP MH, WRIGHT R. Bacterial and dietary antibodies in liver disease. *Lancet* 1972; -i: 60-63.
- 77.- THOMAS HC, DE VILLIERS D, POTTER B, et al. Immune complexes in acute and chronic liver disease. *Clin Exp Immunol* 1978; 31: 150-157.
- 78.- BARKER LF, ALMEIDA JD, HOOFNAGLE JH, et al. *J Virol* 1974; 14: 1552.
- 79.- TABOR E, MITCHELL FD, GOUDEAU AM, et al. Detection of an antigen-antibody system in serum associated human non-A, non-B hepatitis. *J Med Virol* 1979; 4: 161-169.
- 80.- SCHUPBACH J, PAPOVIC M, GILDEN RV, et al. Serologic analysis of a subgroup of human T-lymphotropic retroviruses associated with AIDS. *Science* 1984; 224: 503-505.
- 81.- JACKSON D, TABOR E, GERETY RJ. Acute non-A, non-B hepatitis: specific ultrastructural alterations in endoplasmic reticulum of infected hepatocytes (lett). *Lancet* 1979; i: 1249-1250.
- 82.- BURK KH, CABRAL GA, DREESMAN GR, et al. Ultrastructural changes and virus-like particles localized in liver hepatocytes of chimpanzees infected with non-A, non-B hepatitis. *J Med Virol* 1981; 7: 1-19.
- 83.- BUSACHI CA, REALDI G, ALBERTI A, et al. Ultrastructural changes in the liver of patients with chronic non-A, non-B hepatitis. *J Med Virol* 1981; 7: 205-212.
- 84.- DE WOLF-PEETERS C, DE VOS R, DESMET V, et al. Human non-A, non-B hepatitis: Ultrastructural alterations in hepatocytes. *Liver* 1981 : 1: 50-55.
- 85.- FEINSTONE SM, ALTER HJ, DIENES HP, et al. Studies of non-A, non-B hepatitis in chimpanzees and marmosets. In: SZMUNESS W, ALTER HJ, MAYNARD JE, eds. *Viral hepatitis-1981 international symposium*. Philadelphia: Franklin Institute Press 1982: 295-304.
- 86.- GRAVELLE CR, BRADLEY DW, Cook EH, et al. Temporal patterns of ultrastructural alterations in hepatocytes of chimpanzees with experimental non-A, non-B hepatitis. *J Infect Dis* 1982; 145: 854-858.
- 87.- SCOTTO JM, ALVAREZ F. Biliary atresia and non-A, non-B hepatitis? (lett). *Gastroenterology* 1982; 82: 393.
- 88.- ANDERSON M, MURRAY-LYON IM, COLEMAN JC, et al. Non-A, non-B hepatitis: a case report. *J Med Virol* 1982; 9: 217-229.
- 89.- TSIQUAYE KN, AMINI S, KESSLER H, et al. Ultrastructural changes in the liver in experimental non-A, non-B hepatitis. *Br J Exp Pathol* 1981; 62: 41-51.
- 90.- NEURATH AR, STEVENS CE, STRICK N, et al. An antigen detected frequently in human sera with elevated levels of alanine aminotransferase: a potential marker for non-A, non-B hepatitis. *J Gen Virol* 1980; 48: 285-289.

- NEURATH AR. Characterization of an intracellular alloantigen detected in serum during liver disease (abstr). In: SZMUNESS W, ALTER HJ, MAYNARD JE, eds. Viral hepatitis-1981 international symposium. Philadelphia: Franklin Institute Press; 1982 -658.
- 92.- TREPO C, ISSELBACHER K, et al. Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. *N Eng J Med* 1985; 312: 270-276.
- 93.- CHARNAY P, BRECHOT C, VITVITSKI L, et al. Analysis by hybridization with HBV DNA of hepatocellular DNA from patients with Chronic non-A, non-B hepatitis (abstr). In: SZMUNESS W, ALTER HJ, Maynard JE, eds. Viral hepatitis-1981 international symposium. Philadelphia: Franklin Institute Press; 1982: 656-657.
- 94.- FIGUS A, BLUM HE, DE VIRGILIS S, et al. Hepatitis B viral DNA in liver tissue from patients with non-A, non-B hepatitis (abst). *Hepatology* 1982; 2: 682.
- 95.- SHAFRITZ DA, LIEBERMAN HM, ISSELBACHER KJ, et al. Monoclonal radioimmunoassays for hepatitis B surface antigen: demonstration of hepatitis B virus DNA or related sequences in serum and viral epitopes in immune complexes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 5675-5679.
- 96.- PRINCE AM. Nature of non-A, non-B hepatitis viruses (lett). *Lancet* 1982; i: 1181-1182.
- 97.- SHIMIZU YK, FEINSTONE SM, PURCELL RH, et al. Non-A, non-B hepatitis: ultrastructural evidence for two agents in experimentally infected chimpanzees. *Science* 1979; 205: 197-200.
- 98.- GITNICK G, WEISS S, OVERBY LR, et al. Non-A, non-B hepatitis: A prospective study of a hemodialysis outbreak with evaluation of a serologic marker in patients and staff. *Hepatology* 1983; 3: 625-630.
- 99.- ALTER HJ, PURCELL RH, HOLLAND PV, et al. Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis. *Lancet* 1975; ii: 838-841.
- 100.- ALTER HJ, PURCELL RH, FEINSTONE SM, et al. Non-A, non-B hepatitis: its relationship to cytomegalovirus, to chronic hepatitis, and to direct and indirect test methods. In: SZMUNESS W, ALTER HJ, MAYNARD JE, eds. Viral hepatitis: 1981 international symposium. Philadelphia: Franklin Institute Press; 1982: 279-294.
- 101.- GUYER B, BRADLEY DW, BRYAN JA, et al. Non-A, non-B hepatitis among participants in a plasmapheresis stimulation program. *J Infect Dis* 1979; 139: 634-640.
- 102.- TSQUAYE KN, ZUCHERMAN AJ. New human hepatitis virus (lett). *Lancet* 1979; i: 1135-1136.
- 103.- FRIEDMAN LS, WANDS JR. Non-A, non-B hepatitis. In: Principles of internal medicine. Update V; 1984: 97-115.
- 104.- KOFF RS, PANNUTI CS, PEREIRA MLG, et al. Hepatitis A and non-A, non-B viral hepatitis in Sao Paulo, Brazil: epidemiological, clinical, and laboratory comparisons in hospitalized patients. *Hepatology* 1982; 2: 445-448.
- 105.- DIENSTAG JL, BHAN AK, ALTER HJ, et al. Circulating immune complexes in non-A, non-B hepatitis: possible masking of viral antigen. *Lancet* 1979; i: 1265-1267.
- 106.- HERSEY DG, SHAW ED. Viral agents in hepatitis: a review. *Lab Invest* 1968; 19: 558-572.
- 107.- FROLAND SS, TEIEN AN, ULSTRUP JC. Acute non-A, non-B hepatitis in Norway: clinical, epidemiological and immunological characteristics in comparison with hepatitis A. *Scand J Gastroenterol* 1982; 1: 593-599.
- 108.- FEINSTONE SM, PURCELL RH. Non-A, non-B hepatitis. *Annu Rev Med* 1978; 29: 359-366.
- 109.- PURCELL RH, ALTER HJ, DIENSTAG JL. Non-A, non-B hepatitis. *Yale J Biol Med* 1976; 49: 243-250.
- 110.- BERMAN M, ALTER HJ, PURCELL RH, et al. The chronic sequelae of non-A, non-B hepatitis. *Ann Intern Med* 1979; 91: 1-6.
- 111.- GUYTON AC. Metabolismo de proteínas. En: Tratado de fisiología médica; 1977: 926-929.
- 112.- BALCELLS A. Transaminasas. En: La clínica y el laboratorio; 1981: 131-133.
- 113.- AACH RD, LANDER JJ, SHERMAN LA, et al. Transfusion-transmitted viruses: interim analysis of hepatitis among transfused and nontransfused patients. In: VYAS GN, COHEN SN, SCHMID R, eds. Viral hepatitis. Philadelphia: Franklin Institute Press; 1978: 383-396.
- 114.- NORKRANS G, FROSNER G, HERMODSSON S, et al. The epidemiological pattern of hepatitis A, B, and non-A, non-B in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 873-877.
- 115.- MATHIESEN LR, SKINHOJ P, HARDT F, et al. Epidemiology and clinical characteristics of acute hepatitis types A, B, and non-A, non-B. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14: 848-856.
- 116.- NORKRANS G, NILSOON LA, FROSNER G, et al. Serum immunoglobulin levels in hepatitis non-A, non-B: a comparison with hepatitis A and B. *Infection* 1980; 8: 98-100.
- 117.- CAREDDA F, D'ARMINIO MONFORTE A, ROSSI E, et al. Serum immunoglobulins in acute hepatitis (lett). *Gastroenterology* 1982; 83: 944.
- 118.- ZHUANG H, KALDOR J, LACARNINI SA, et al. Serum immunoglobulin levels in acute A, B, and non-A, non-B hepatitis. *Gastroenterology* 1982; 82: 549-553.
- 119.- BAMBER M, MURRAY AK, WELLER IVD, et al. Clinical and histologic features of a group of patients with sporadic non-A, non-B hepatitis. *J Clin Pathol* 1981; 34: 1175-1180.
- 120.- KNODELL RG, CONRAD ME, ESHAK KG. Development of chronic liver disease after acute non-A, non-B post-transfusion hepatitis: role of γ -globulin prophylaxis in its prevention. *Gastroenterology* 1977; 72: 902-909.
- 121.- TAGE-JENSEN U, PERMIN H, HARDT F, et al. Circulating autoantibodies in patients with acute viral hepatitis: relation to etiology and clinical course. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15: 229-235.
- 122.- KLINGESTEIN RJ, SAVARESE AM, DIENSTAG JL, et al. Immunoregulatory T cell subsets in acute and chronic hepatitis (abstr). *Hepatology* 1981; 1: 523.
- 123.- DIENES HP, POPPER H, ARNOLD W, et al. Histologic observations in human hepatitis non-A, non-B. *Hepatology* 1982; 2: 562-571.
- 124.- MARTINI GA. Round table discussion: non-A, non-B hepatitis. In: BIANCHI L, GEROK W, SICKINGER K, STALDER GA, eds. Virus and the liver. Lancaster: MTP Press; 1980: 119-127.
- 125.- DIENSTAG JL. Non-A, non-B hepatitis. I. Recognition, epidemiology, and clinical features. *Gastroenterology* 1983; 85: 439-462.
- 126.- NORKRANS G. Clinical, epidemiological and prognostic aspects of hepatitis A, B, and "non-A, non-B". *Scand J Infect Dis (Suppl)* 1978; 17: 1-44.
- 127.- NORKRANS G, FROSNER G, HERMODSON S, et al. Clinical, epidemiological and prognostic aspects of hepatitis "non-A, non-B" a comparison with hepatitis A and B. *Scand J Infect Dis* 1979; 11: 259-264.
- 128.- BAMBER M, MURRAY A, ARBORGH BAM, et al. Short incubation non-A, non-B hepatitis transmitted by factor VIII concentrates in patients with congenital coagulation disorders. *Gut* 1981; 22: 854-859.
- 129.- ALTORFER J, TOTEN A, PIROVINO M, et al. Non-A, non-B viral hepatitis: occurrence, epidemiology and prognosis. *Schweiz Med Wochenschr* 1981; 111: 799-800.
- 130.- MATHIESEN R, ROGERS E, SAMPLIENER R, et al.

- Chronic liver disease following acute non-A, non-B (NANB) hepatitis: a benign disease (abstr). *Hepatology* 1981; 1: 530.
- 131.- GITNICK G. Non-A, non-B hepatitis, etiology and clinical course. *Ann Rev Med* 1984;35: 265-278.
- 132.- RAKELA J, REDEKER AG. Chronic liver disease after acute non-A, non-B viral hepatitis. *Gastroenterology* 1979; 77: 1200-1202.
- 133.- SCHIMID M, PIROVINO M, ALTORFER J. et al. Acute hepatitis non-A, non-B: are there any specific light microscopic features? *Liver* 1982;2: 61-67.
- 134.- OMATA M, IWAMA S, SUMIDA M. et al. Clinicopathological study of acute non-A, non-B post-transfusion hepatitis: histological features of liver biopsies in acute phase. *Liver* 1981: 1-201-208.
- 135.- ZELDIS JB, DIENSTAG JL, GALE RP. Aplastic anemia and non-A, non-B hepatitis. *Am J Med* 1983; 74: 64-68.
- 136.- RESNIK RH, STONE K, ANTONIOLI D. Primary hepatocellular carcinoma following non-A, non-B post-transfusion hepatitis (abstr). *Hepatology* 1982; 2: 673.
- 137.- MAUPAS P, COURSAGET P, DRUKER J, et al. Hepatitis A and non-A, non-B infections and primary liver cancer. Presented at the Fifth International Congress of Liver Disease. *Virus and the Liver*, Basel, Switzerland. October, 1979.
- 138.- PIAZZA M, GUADAGNINO V, PICCIOTTO L, et al. Effect of (+)-cyanidanol-3 on acute HAV, HBV, and non-A, non-B viral hepatitis. *Hepatology* 1983; 3: 45-49.
- 139.- TABOR E, SEEFF LB, GERETY RJ. Chronic non-A, non-B hepatitis carrier state: Transmissible agent documented in one patient over a six year period. *N Eng J Med* 1981; 304: 989-994.
- 140.- HAGLER L, PASTORE RA, BERGIN JJ: Aplastic anemia following viral hepatitis: report of two fatal cases and literature review.. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54: 139-164.
- 141.- DIENSTAG JL, GALDABINI JJ. Case records of the Massachusetts General Hospital, case 29-80. *N Eng J Med* 1980; 303: 207-216.
- 142.- MULLER R, WILLERS H, KNOCKE KW, et al. Epidemiologic und prognose der hepatitis non A, non-B. *Dtsch Med Wochenschr* 1979; 104: 1471-1474.
- 143.- CEDERBAUM AL, BLATT PM, LEVINE PH. Abnormal serum transaminase level in patients with hemophilia A. *Arch Intern Med* 1982; 142: 481-484.
- 144.- GOUDEAU A, DOBOIS E, LESAGE G, et al. Aetiologic investigation of HBsAg negative fulminant hepatitis by testing for specific IgM antibody to hepatitis A and B virus (abstr). *Liver* 1981; 1: 170.
- 145.- MAIER KP, SCHOLMERICH J, VOLK B, et al. Liver histology in patients with and without immunosuppressive therapy due to non-A, non-B chronic hepatitis (abstr). *Hepatology* 1981; 1: 529.
- 146.- IWAMA S, OHNISHI K, NAKAJIMA Y, et al. A clinical study of hepatocellular carcinoma (HCC) in relation to hepatitis B seromarkers: implication of non-A, non-B hepatitis (NANB) (abstr). *Hepatology* 1982;2: 117.
- 147.- MANN S, MEYER ZUM BUSCHENFELDE K-H, HUTTEROTH TH, et al. Detection and Characterization of liver membrane autoantibodies in chronic hepatitis by a solid-phase radioimmunoassay. *Clin Exp Immunol* 1980;42: 263-272.
- 148.- HUTTEROTH TH, PORALLA T, MEYER ZUM BUSCHENFELDE K-H. Spontaneous cell-mediated (SCMC) and antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) in patients with acute and chronic hepatitis. *Klin Wochenschr* 1981; 59: 699-706.