

Los virus hepatotrópicos GB y G

Dr. Jesús Aguirre García*

*Unidad de Patología, Hospital General de México, SS, Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia: Dr. Jesús Aguirre García, Hospital General de México, Dr. Balmis 148, Col. Doctores, C.P. 06720, México, D.F. Tel. 578-46-08.

RESUMEN Se hace una revisión del descubrimiento de los virus GB (GB-A, GB-B y GB-C) y se menciona la relación que hay en entre el virus GB-C y el virus G. Los virus GB-A y GB-B al parecer no son patógenos para el hombre. El virus GB-C, G o GB-C/G se transmite por vía parenteral, generalmente a través de transfusiones sanguíneas o agujas contaminadas; produce infección crónica; su prevalencia varía de menos del 1% en donadores voluntarios de sangre a más del 10% en sujetos que presentan infección frecuente por virus C y B, y su patogenicidad no está bien definida.

Palabras clave: Virus GB, virus G, virus GB-C/G, descubrimiento.

En 1967 Deinhardt y cols.¹ (Figura 1) publicaron un estudio de inoculación intravenosa de suero o plasma de pacientes con hepatitis viral aguda a tífes o tamarinos, primates del género *Saguinus* que viven en las selvas de Sudamérica. El suero de G.B., cirujano de 34 años de edad, de Chicago, que había estado expuesto a «hepatitis sérica» y desarrolló una hepatitis aguda se obtuvo al tercer día de la aparición de la ictericia y se inoculó en cuatro tífes; todos los primates presentaron elevación de las aminotransferasas 16 a 40 días después de la inoculación y alteraciones histológicas similares a las de la hepatitis viral aguda. A continuación el suero de uno o varios animales se inoculó en otros tífes en un total de 6 pasos seriados (Figura 2); la mayoría de los animales presentó cifras de aspartato aminotransferasa de 400 a 900 UI/L (normal: 48 a 204; \bar{x} 105), en varios hubo también hiperbilirrubinemia y el periodo promedio de incubación de la hepatitis fue de 20 días. El agente etiológico se designó como «GB».

Durante varios años hubo desinterés en el estudio del agente GB y controversia acerca de su origen. Algunos autores sugirieron que no era un parásito del hombre sino de los primates subhumanos y otros propusieron que era una variante del virus A o MS-1, basados en la transmisión al títí.

SUMMARY A review of the discovery of the GB viruses (GB virus-A, GB virus-B and GB virus-C) is presented, and the relationship between the GB virus-C and the hepatitis G virus (HGV) is mentioned. The GB virus-A and GB virus-B apparently do not cause liver disease in human. The GB virus C, HGV or GBV-C/HGV is transmitted parenterally, usually through blood transfusions or contaminated needles causing chronic infection. The prevalence of GBV-C/HGV infection among volunteer blood donors is less than 1%, and in patients with C or B hepatitis is more than 10%; the pathogenicity of this agent is not well defined.

Key words: GB virus, G virus, GB-C/G virus, discovery.

STUDIES ON THE TRANSMISSION OF HUMAN VIRAL HEPATITIS TO MARMOSET MONKEYS

I. TRANSMISSION OF DISEASE, SERIAL PASSAGES, AND DESCRIPTION OF LIVER LESIONS*

BY F. DEINHARDT, M.D., A. W. HOLMES,† M.D., R. B. CAPPS, M.D., AND H. POPPER, M.D.

(From the Department of Microbiology and the Section of Hepatology, Division of Medicine, Presbyterian-St. Luke's Hospital and University of Illinois, Chicago, and the Department of Pathology, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York)

PLATES 81-86

(Received for publication 31 October 1966)

Figura 1. Comunicación inicial del virus GB. Cortesía de la Biblioteca del Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV), IPN.

Veintidós años después se llevó a cabo en Londres un nuevo estudio del agente GB en tamarinos, con el objeto de identificar el virus.² El suero infeccioso, proporcionado por Deinhardt, se inoculó por vía intravenosa en varios animales y en uno se inoculó, por la misma vía, extracto de hígado de un tamarino que había sido infectado 15 días antes; en ambos casos la hepatitis se desarrolló en primates infectados previamente con el virus A y con el virus «no A, no B» de transmisión parenteral. Aunque en

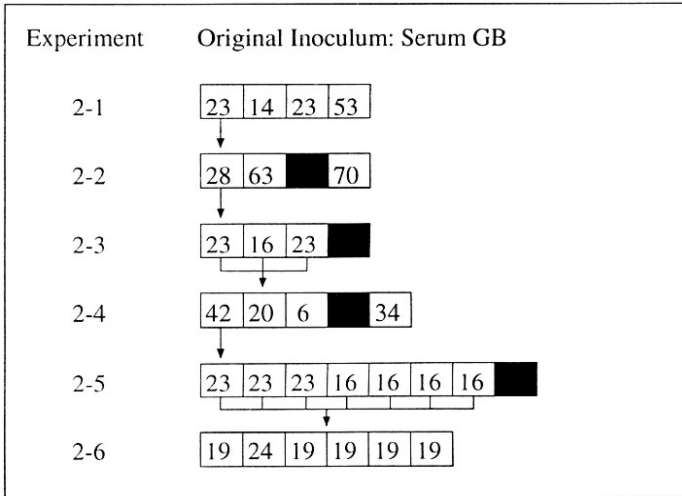


Figura 2. Transmisión del agente GB a tities o tamarinos. Los cuadros negros corresponden a animales que no presentaron aumento de aminotransferasas. Cortesía de la Biblioteca del CINVESTAV, IPN.

experimentos anteriores se había demostrado el desarrollo de hepatitis por la inoculación oral del suero, la infección no se pudo transmitir por medio de extractos de heces colectadas en la fase aguda de la enfermedad. Con estas observaciones se concluyó que el virus GB era diferente al virus A, al virus «no A, no B» de transmisión parenteral (virus C) y probablemente también al virus «no A, no B» de transmisión entérica (virus E).

Entre los pasos seriados 6 a 10 del agente GB a los primates subhumanos transcurrieron aproximadamente 12 años. En el paso 10 se inocularon 9 tamarinos; el suero de éstos se colectó 19 a 24 días después de la inoculación y se almacenó en nitrógeno líquido durante 14 años; el suero infeccioso de los nueve tamarinos se denominó «H205».³

En 1995 el Grupo de Descubrimiento de Virus, de Investigación en Biología Experimental, de los Laboratorios Abbott, del Norte de Chicago, Ill. publicaron los resultados de varios experimentos en tamarinos con el inóculo H205.³ De un animal «T1053» inoculado en el paso 11 (Figura 3), que mostró elevación de las enzimas hepáticas siete días después de la inoculación y fue sacrificado el día 12 posinoculación, se obtuvo el plasma; los estudios de clonación y secuenciación de los ácidos nucleicos del plasma de este primate revelaron la presencia de dos virus semejantes a flavivirus, de aproximadamente 10 kb de longitud cada uno, que se denominaron «GB-A» y «GB-B» (GBV-A y GBV-B en la literatura inglesa). En los experimentos efectuados por este grupo de investigadores se demostró que la viremia de GB-B por sí sola era suficiente para producir aumento

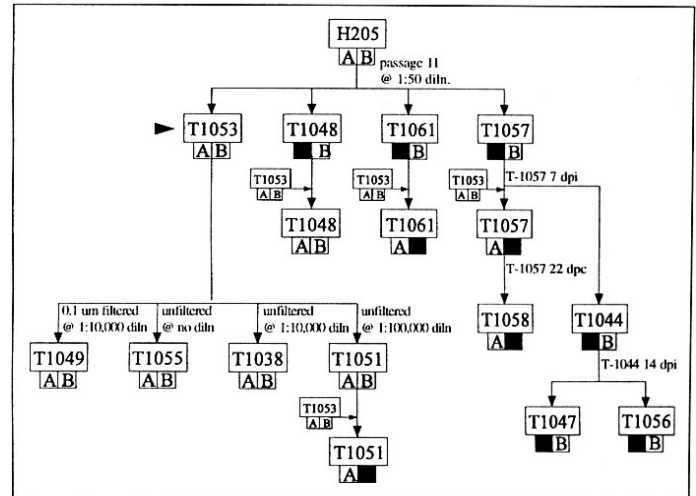


Figura 3. En el animal T1053 (cabeza de flecha) se descubrieron los virus GB-A y GB-B. Cortesía de la Biblioteca del CINVESTAV, IPN.

de las enzimas hepáticas; en contraste, los animales que solamente presentaron viremia de GB-A no mostraron elevación de las aminotransferasas. Estas observaciones sugirieron que el virus GB-B era el probable agente causal de la hepatitis, aunque el valor promedio de la alanina aminotransferasa (ALT) fue mayor en los animales inoculados con ambos virus, lo que hizo suponer que la coinfección aumentaba la gravedad de la hepatitis.

El mismo grupo de investigadores estudió la prevalencia de infección por virus GB-A y GB-B en seres humanos.⁴ En población considerada de bajo riesgo (donadores de sangre voluntarios de Estados Unidos, sin anticuerpos contra virus C y contra el antígeno central del virus B y sin antígeno superficial del virus B) el 0.3% presentó anticuerpos contra el virus GB-A y el 1.2% anticuerpos contra el virus GB-B. En dos poblaciones de alto riesgo, una de 102 individuos que se inyectaban drogas por vía intravenosa, con una prevalencia alta de infección por virus C (99%) y B (76%), y otra de 1,300 individuos de África Occidental con infección muy frecuente por virus B (14%) y virus C (6%), se encontró una prevalencia de infección por virus GB del 14% y 19.9%, respectivamente. En la población africana la prevalencia de infección por virus GB-B fue del 14.6%, por virus GB-A del 8.4% y el 15.4% de los sujetos seropositivos presentó infección por ambos virus. Al mismo tiempo, se investigó la posibilidad de que estos individuos presentaran infección por un virus relacionado con los agentes GB-A y GB-B o por una cepa diferente de éstos; para ello se amplificó un segmento del gen NS3 de GB-A y GB-B por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP).

En el suero de un sujeto de África se encontró un virus cuya secuencia de nucleótidos tuvo una homología del 59% en relación al virus GB-A, del 54% comparado con el virus C1 y del 48% en relación al virus GB-B; este nuevo virus se denominó GB-C (GBV-C en la literatura inglesa). Simons y col.⁴ informaron además la infección por el virus GB-C en siete individuos de África, Canadá y Estados Unidos; dos de éstos presentaron hepatitis aguda, uno hepatitis asociada a anemia aplásica y otro antecedentes de hepatitis.

En la Reunión Anual de The American Association for the Study of the Liver Diseases, efectuada en Chicago, Ill., en octubre de 1995, se describió un nuevo virus RNA, que se denominó virus G. Este virus se encontró en la sangre de pacientes con hepatitis aguda y crónica «no A a E», en algunos sujetos con cirrosis hepática de etiología desconocida y en pacientes con carcinoma hepatocelular. La forma de transmisión en varios pacientes fue parenteral y en el 10 a 15% de los enfermos coexistía con infección por virus C. El análisis molecular reveló que tiene aproximadamente 9.4 kb, pertenece a la familia *Flaviviridae* y tiene una relación estrecha con los virus C, GB-A, y GB-B.⁵⁻⁸ El nombre de virus G se propuso debido a que un año antes se describió un agente denominado virus F,⁹ cuya existencia aún no se ha confirmado. Poco después de la descripción del virus G, en enero de 1996, los estudios de clonación molecular revelaron que la región NS3 del virus G y del virus GB-C muestra una homología de nucleótidos del 85% y de aminoácidos del 100%,¹⁰ es decir, se trata de dos variantes o genotipos del mismo virus y por esta razón se le ha llamado también virus GB-C/G o virus G/GB-C.¹¹

El virus GB-C/G se transmite por vía parenteral; los principales factores de riesgo son el empleo de drogas intravenosas y las transfusiones múltiples,^{12,13} se ha demostrado la transmisión vertical (materno-filial)¹⁴ y el RNA viral se ha encontrado en el semen,¹⁵ lo que indica la posibilidad de transmisión por contacto sexual. Por medio de RCP la viremia se detecta de una a 20 semanas después de la infección.^{12,16} Habitualmente produce infección crónica.¹⁶

La infección por virus G es muy común en diversas poblaciones. En donadores de sangre no remunerados del sureste de Escocia, por medio de RCP, se encontró una prevalencia del 3.2%, cifra que contrasta con la prevalencia de infección por virus C, que fue de 0.076%.¹⁷ Las cifras de prevalencia de infección por virus GB-C señaladas por Dawson y col. en los Estados Unidos, con el empleo de RCP, son: 0.8% en donadores voluntarios de sangre con ALT normal, 3.9% en donadores volunta-

rios de sangre con cifras elevadas de ALT, 12.9% en donadores comerciales de sangre y 16% en individuos que se inyectan drogas por vía intravenosa; por otra parte, la prevalencia en la población general de África occidental es superior al 10%.¹⁸

Aproximadamente en el 15 a 20% de los pacientes con hepatitis aguda y crónica por virus B o C se demuestra RNA del virus GB-C.¹⁸⁻²⁰ La coinfección por virus G no modifica la gravedad de la hepatitis crónica por virus B o C, el curso de ésta o la respuesta al tratamiento con interferón alfa.²⁰⁻²³

No se conoce con certeza cuál es el papel que el virus G/GB-C desempeña en el desarrollo de lesiones hepáticas. En opinión de Masuko y col.¹⁶ el hallazgo de cifras normales de ALT en sujetos infectados indica que este agente no produce inflamación; sin embargo, se ha demostrado la presencia del virus GB-C en casos de hepatitis «no A a E» que varían de leves a fulminantes¹⁸ y se ha sugerido que este virus puede ser el agente causal de un gran número de casos de hepatitis aguda y crónica de «etiología desconocida».²⁴ Las explicaciones propuestas para los casos de lesión hepática en los que se encuentra el virus GB-C/G son la producción de hepatitis leve por este agente, como ocurre en algunos casos de hepatitis por citomegalovirus en pacientes inmunocompetentes, la coinfección frecuente con otros virus¹¹ y el desarrollo de mutantes.¹⁶

Los virus GB-A y GB-B aparentemente no son patógenos para el hombre; en caso de confirmarse esta idea persistirá la duda de cuál fue el agente que ocasionó la hepatitis que presentó el Dr. G.B. Respecto al virus GB-C/G, en el momento actual tampoco está demostrado que sea capaz de producir daño hepático en el hombre. Es probable que en los pacientes con hepatitis e infección por virus G, sin coinfección aparente, la lesión hepática sea producida por un virus no identificado, «no A a GB-C/G».

REFERENCIAS

1. Deinhardt F, Holmes AW, Capps RB, Popper H. Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys. I. Transmission of disease, serial passages and description of liver lesions. *J Exp Med* 1967; 125: 673-687.
2. Karayiannis P, Petrovic LM, Fry M y cols. Studies of GB hepatitis agent in tamarines. *Hepatology* 1989; 9: 186-192.
3. Schlauder GG, Dawson GJ, Simons JN y cols. Molecular and serologic analysis in the transmission of the GB hepatitis agents. *J Med Virol* 1995; 46: 81-90.
4. Simons JN, Leary TP, Dawson GJ y cols. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nature Med* 1995; 1: 564-569.

5. Fry KE, Linnen J, Zhang-Keck Z-Y y cols. Sequence analysis of a new RNA virus (hepatitis G virus, HGV) reveals a unique virus in the Flaviviridae family. (Abstract). *Hepatology* 1995; 22: 181A.
6. Linnen JM, Zhang-Keck Z-Y, Fung K y cols. Genetic organization and sequence variation of the hepatitis G virus (HGV). (Abstract). *Hepatology* 1995; 22: 181A.
7. Jeffers LJ, Piatak M, Bernstein DE y cols. Hepatitis G virus infection in patients with acute and chronic liver disease of unknown etiology. (Abstract). *Hepatology* 1995; 22: 182A.
8. Nakatsui Y, Shih JWK, Tanaka E y cols. Prevalence of hepatitis G virus (HGV) in Japan (Abstract). *Hepatology* 1995; 22: 182A.
9. Deka N, Sharma MD, Mukerjee R. Isolation of the novel agent from human stool samples that is associated with sporadic non-A, non-B hepatitis. *J Virol* 1994; 68: 7810-7815.
10. Linnen J, Wages Jr J, Zhang-Keck Z-Y, Fry KE, Krawczynski KZ. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996; 271: 505-508.
11. Pessoa MG, Wright TL. Hepatitis G: a virus in search of a disease. *Hepatology* 1996; 24: 461-463.
12. Wang JT, Tsai FC, Lee CZ et al. A prospective study of transfusion-transmitted GB virus C infection: similar frequency but different clinical presentation compared with hepatitis C virus. *Blood* 1996; 88: 1881-1886.
13. Schleicher S, Chaves RL, Dehmer T, Gregor M, Hess G, Flehmig B. Identification of GBV-C hepatitis G RNA in chronic hepatitis C patients. *J Med Virol* 1996; 50: 71-74.
14. Pawlotsky JM, Germanidis G, Huraux C y cols. Mother-to-infant transmission of GB virus C (GBV-C) and HCV in HCV-infected pregnant women. (Abstract). *Hepatology* 1996; 24: 225A.
15. Persico T, Thiers V, Tuveri R, Di Fine M, Semprini AE, Brechot C. Detection of hepatitis G/GB-C viral RNA but not HCV RNA in the different semen fractions of infected patients. (Abstract). *Hepatology* 1996; 24: 226A.
16. Masuko K, Mitsui T, Keigo Iwano BS y cols. Infection with hepatitis GB virus C in patients on maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1996; 334: 1485-1490.
17. Jarvis LM, Davidson F, Hanley JP, Yap PL, Ludlam CA, Simmonds P. Infection with hepatitis G virus among recipients of plasma products. *Lancet* 1996; 348: 1362-1366.
18. Dawson GJ, Schlausder GG, Pilot-Matias TJ y cols. Prevalence studies of GB virus-C infection using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1996; 60: 97-103.
19. Marrone BA, Shih JWK, Nakatsuji Y y cols. Hepatitis G virus (HGV) among patient with chronic hepatitis (Abstract). *Hepatology* 1996; 24: 225A.
20. Pawlotsky JM, Roudot-Thorval F, Pellerin M y cols. GBV-C infection in HCV-infected patients: epidemiological characteristics, influence on HCV infection and response to interferon alfa therapy. (Abstract). *Hepatology* 1996; 25: 226A.
21. Zchoval R, Nitschki H, Brödl U y cols. HGV coinfection in chronic hepatitis B and C: differential inhibition of viral replication by interferon - α treatment. (Abstract). *Hepatology* 1996; 24: 225A.
22. Tanaka E, Alter HJ, Nakatsuji Y, Shin JWK, Kim JP, Matsumoto H. Effect of hepatitis G virus co-infection on patients with chronic hepatitis C. (Abstract). *Hepatology* 1996; 24: 226A.
23. Oshita M, Mita E, Iios S y cols. Hepatitis G virus infection in patients with chronic hepatitis C. (Abstract). *Hepatology* 1996; 24: 227A.
24. Fiordalisi G, Zanella I, Mantero G y cols. High prevalence of GB virus infection in a group of Italian patients, with hepatitis of unknown etiology. *J Infect Dis* 1996; 174: 181-183.