

HEPATITIS No-A, No-B

1. ACTUALIZACION SOBRE SU HISTORIA, EPIDEMIOLOGIA Y MANIFESTACIONES CLINICAS

Débora González León, * Carmen Avilés Montoya.*

RESUMEN

La hepatitis No-A, No-B (HNANB) es un síndrome que puede provenir de una o más variedades de agentes diferentes, los cuales se presume son de origen viral, con diferentes períodos de incubación y rutas potenciales de transmisión. Actualmente, la HNANB es el tipo más común a nivel postransfusional, sea con sangre total o los productos de ésta, especialmente en los países desarrollados. A pesar de los grandes esfuerzos por más de 10 años, no ha sido posible identificar dichos agentes, por lo que el diagnóstico sigue siendo de exclusión. Los hallazgos recientes con la técnica de la transcriptasa reversa sugieren un origen por retrovirus. Esta revisión pretende actualizar la historia, etiología, epidemiología, y manifestaciones clínicas de una enfermedad que tiene condición endémica en Costa Rica. (Rev. Cost. Cienc. Med. 1993;14 (1, 2): 35-44).

INTRODUCCION

Durante muchos años, se pensó que las enfermedades virales crónicas estaban confinadas al sistema nervioso. Ultimamente se ha reconocido la existencia de dichas entidades en otros sistemas y órganos diferentes a éste; entre ellos el hígado (4, 10,34, 43, 59, 67).

* Hospital Max Peralta; Cartago, Costa Rica.

La hepatitis es una enfermedad frecuente de importancia clínica y de distribución universal (49). Consiste en un proceso inflamatorio agudo o crónico del hígado, caracterizado por una necrosis hepatocelular difusa o focal que afecta a todos sus acinos (10, 49). Sus principales causas son los virus, el alcohol y los fármacos; en la primer categoría se incluyen los tipos A (HAV), B (HBV) y No-A, No-B (HNANBV) (5, 11, 12, 39, 49).

Siendo la hepatitis una condición endémica en Costa Rica (66); el objetivo de esta revisión bibliográfica es dar énfasis a la información más reciente en HNANB, dado que la epidemiología, la patogénesis y la historia natural de la hepatitis B (HB) han sido ya bien definidas (10, 17, 24).

HISTORIA

Aunque la hepatitis fue conocida desde la más remota antigüedad por su síntoma clave, la ictericia, sólo a mediados del presente siglo comienza la edad moderna de las investigaciones sobre esta enfermedad (33). En 1940, Mc Callum sugiere la posibilidad de que existan dos tipos de hepatitis: la A y la B con distinta epidemiología (33).

En la década de los 60, dos hallazgos diferentes inician el gran avance en el conocimiento de estos procesos: son las experiencias del pediatra Krugman en la Escuela de Subnormales de Long Island, New York, y el descubrimiento del genetista Blimberg del antígeno relacionado con la HB (33).

En 1969, Goldfield y sus colaboradores realizan un estudio prospectivo de hepatitis en donadores y receptores de sangre, seleccionando aquellos por la presencia del antígeno de superficie, y dándole seguimiento a los receptores durante 6 meses después de concluida la hemoterapia, para buscar evidencias de HB post-transfusional mediante variables bioquímicas, clínicas y serológicas. Los datos sugirieron que el 90% de los casos no se podían atribuir al virus de la HB (67).

Los avances recientes inducen a abandonar los antiguos términos de hepatitis infecciosa o de incubación corta para la hepatitis de tipo A; y el de hepatitis sérica, post-transfusional o de incubación prolongada para el tipo B. Se han aplicado avanzadas herramientas inmunológicas, bioquímicas y biofísicas en la identificación y caracterización de los virus de la HA y HB (24).

El concepto ampliamente aceptado en el pasado que había sólo dos virus de hepatitis es ahora obsoleto (6, 19, 24, 41, 43, 49). Una serie de hechos epidemiológicos confirman que existen otros tipos de hepatitis virales, de características clínicas parecidas a las A y B, en las que no han podido ser detectados el o los virus que las producen, ni sus marcadores serológicos (33, 51, 67).

El desarrollo de pruebas inmunes específicas hacia los virus A y B permitió definir que muchos casos de hepatitis crónica y aguda ocurren en la ausencia de estos dos tipos de virus serológicamente identificables (31); por lo tanto, las llamadas HNANB, constituyen un reto para los investigadores a pesar de que no son una nueva enfermedad (24, 33). Las evidencias de la existencia de otros virus de hepatitis diferentes a A y B fueron mencionadas entre los años de 1940 y 1950, en un documento que exponía la inmunidad adquirida después de infección con cada agente y se describían drogadictos con más de dos ataques de hepatitis aguda. Más recientemente, se han reportado en hemofílicos múltiples episodios de hepatitis aguda (17, 24, 33).

En los años de 1960 se observó que el período de incubación asociado a la hepati-

tis adquirida por transfusión era de aproximadamente 7 semanas, intermedio entre la infección por HA (3-4 sem.) y la HB (12-14 sem.) (24). Esta duración es la observada precisamente en la actualidad en el período de incubación de la HNANB post-transfusional (24, 31, 33).

La HNANB fue reconocida por Prince en 1974, en un estudio prospectivo, dado que fue la principal causa de enfermedad hepática (55), siendo consolidada consistentemente como tal desde ese tiempo (31, 32, 36, 60, 66).

En 1975, Villarejos y colaboradores, en Costa Rica, confirman un estudio efectuado por Mosley, donde la información resumida por él indica la existencia de una hepatitis viral diferente a los tipos A o B; dando evidencia clínico-epidemiológica, basada en discrepancias en el período de incubación para la HPT y en observación de episodios múltiples en la misma persona, distintos de hepatitis B (66).

El término HNANB fue usado en vez de hepatitis C, que inicialmente era llamada el tercer tipo de hepatitis (66). También se usa para indicar que el diagnóstico está basado en la exclusión de exposición al virus tipo A o B, así como advertir la observación de que más de un agente probablemente es el responsable de la enfermedad (17, 31).

Fagan y Williams dicen que el término excluye, aunque no específicamente, todos los agentes hepatotróficos conocidos que afectan al hombre, tales como el virus herpes, el citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr, el ECHO virus, y la fiebre amarilla entre otros (17).

Por los años de 1978-79, se realizaron investigaciones de transmisión experimental en animales y humanos (51, 59), sin lograr identificar ningún agente infeccioso. Por los mismos años, se informó de la detección de sistemas antígenoanticuerpo (Ag-Ac) en el suero de pacientes en fase aguda o convalescente. El antígeno C de la HNANB descrito por Sirachi produjo el desarrollo de una serie de estudios similares, de los que en 1982 se dudó en cuanto a la especificidad para la HNANB (28, 51).

En la década pasada, la HNANB fue reconocida por la ausencia de marcadores durante la hepatitis aguda o crónica (31, 60).

En 1983 Ohori y colaboradores estudiaron un sistema Ag-Ac específico para la HNANB usando muestras de orina como fuente de antígeno y de suero como fuente de anticuerpo; descubrieron dos sistemas inmunológicos diferentes (51).

En el mismo año, en Costa Rica, se habían realizado estudios que identificaron un nuevo sistema Ag-Ac aparentemente específico para la HNANB (65).

En 1989, Kuo y colaboradores, lograron obtener la clona del genoma de un agente No-A, No-B, que designaron virus de la hepatitis C. En su estudio concluyen que dicho virus es la principal causa de cronicidad en la HNANB (2, 28, 46).

A través de los años y como parte del desarrollo histórico, se ha demostrado la presencia de sistemas Ag-Ac que pueden actuar como marcadores serológicos para la HNANB, a pesar de que este tema se encuentra todavía en discusión (25, 30, 51, 58).

Si bien es cierto que los avances logrados en el transcurso de los años en cuanto a la HNANB son notorios, todavía su diagnóstico continúa siendo de "EXCLUSION", al descartar los agentes virales conocidos, capaces de producir hepatitis (17, 30, 33, 37, 59, 61).

ETIOLOGIA

Se tienen como responsables de las hepatitis víricas agudas a tres virus distintos: el A, el B y el No-A, No-B (49); de ellos los últimos dos llegan a producir cronicidad (45, 64).

Virus No-A, No-B (HNANBV)

Se conoce relativamente poco sobre la identidad del virus; algunas pruebas señalan la existencia de al menos dos virus distintos (9, 41, 45, 49, 67), mientras que otros dicen que son tres los agentes, por una serie de pecu-

liaridades epidemiológicas y ultraestructurales que han permitido tal sospecha (17, 31, 33, 36).

La gran mayoría de los autores, por la evidencia epidemiológica, clínica y experimental, coinciden en la existencia de más de un agente como causante de la hepatitis No-A, No-B (6, 10, 11, 12, 15, 19, 23, 28, 39, 43, 58).

Se han dirigido las recientes investigaciones hacia la familia de los retrovirus, como posibles agentes causales de la HNANB (10, 17). Estos virus ARN se integran al ADN del huésped (17, 30, 67). Los intentos realizados para el aislamiento de el o los agentes virales de HNANB describen partículas semejantes a virus en el suero y/o el hígado de humanos o chimpancés (35).

Se han demostrado estructuras esféricas que miden entre 20 y 27 nm (el núcleo), otras estructuras parecen como una adaptación tubular de retículo endoplásmico. No obstante, se reportan diferentes ámbitos de tamaño menores o mayores a 27 nm tales como: 25, 27-30, 27-34, 29-34, 32, 32-34, 30-60, hasta 60-85 nm de diámetro (1, 4, 7, 8, 9, 13, 14, 16, 23, 25, 28, 31, 32, 33, 36, 37, 41, 45, 64).

En general, estos virus se comportan, tanto clínica como biológicamente, en forma similar al HBV, y por lo menos uno de ellos puede producir epidemias de hepatitis (49).

Otros identifican a las variedades virales desde el punto de vista clínico, definiendo al menos tres: la transmitida por factores de la coagulación, La epidémica transmitida a través del agua y las formas esporádicas sin evidencia de transmisión percutánea o parenteral, limitada a unos pocos casos y sólo algunas veces asociada a la variedad epidémica (17, 33).

La existencia del o los virus No-A, No-B tiene su prueba más fehaciente en el hecho de que se ha logrado transmitir la enfermedad inoculando organismos ultrafiltrables en humanos y primates (13, 33, 58).

EPIDEMIOLOGIA

La epidemiología de la HNANB no ha podido ser estudiada ampliamente, por no haberse logrado identificar el o los agentes causantes ni poder contar con marcadores serológicos (10, 33, 49). Tampoco se han obtenido datos epidemiológicos estadísticos precisos (31); lo que sí es claro es que la HNANB es una causa común e importante de enfermedad hepática y cirrosis (34).

La HNANB clínica y epidemiológicamente comparte características con la HB (17, 25, 33, 40); incluyendo cambios hepáticos similares, así como la amplia distribución geográfica, la capacidad de causar enfermedad hepática aguda y crónica, el hecho de tener un estado de portador crónico (17, 25), la transmisión parenteral y ciertos comportamientos altamente riesgosos, como el uso intravenoso de drogas, los servicios médicos y odontológicos con equipo contaminado compartido entre pacientes y la exposición percutánea por acupuntura (5, 30).

Sin duda, el aspecto más trascendente de la epidemiología de este proceso es la importancia sanitaria de las HPT, hecho estudiado ampliamente tanto retrospectiva como prospectivamente en humanos y en primates por transmisión experimental (14, 26, 30, 33, 43, 46, 53, 67).

Desde 1987 Tabor y muchos otros investigadores han concluido que pueden considerarse desde el punto de vista clínico tres tipos de hepatitis con distinta epidemiología:

1. La transmitida parenteralmente por transfusión de sangre.
2. La transmitida por factores de la coagulación.
3. La transmitida por la ruta fecal-oral o por difusión por aguas contaminadas, asociada a casos epidémicos, también llamada epidémica (1, 4, 9, 17, 23, 33, 36).

Posteriormente se agregó una categoría más:

4. La transmitida de la madre al infante (36, 62).

Otros investigadores consideran sólo dos categorías principales de HNANB: la parenteral y la epidémica (3, 11, 20, 22, 23, 24, 27, 41, 51, 63). Tales formas de transmisión se han denominado sistemática y no sistemática, respectivamente (31).

Recientemente, se ha encontrado que la vía entérica es un medio de transmisión importante; se han descrito brotes epidémicos de origen hídrico (11, 14), así como transmisión fecal-oral, convirtiéndose en el principal problema de salud en muchos países desarrollados. En los Estados Unidos, se le llama HNANB epidémica (1, 7, 9, 10, 11, 13, 14, 16, 20, 21, 23, 33, 36, 41, 45, 46, 49, 61).

La HNANB de transmisión entérica tiene varias manifestaciones epidemiológicas características:

- Su período de incubación es de aproximadamente 40 días.
- La enfermedad clínica es común entre los adultos e infrecuente en los niños.
- La mujer embarazada tiene un alto porcentaje de mortalidad, aproximadamente un 20% (14, 20, 21, 36, 41, 45).
- Se dan epidemias de hepatitis viral aguda en los adultos (20).

Ha sido también descrita y estudiada en la actualidad la llamada HNANB esporádica, así llamada por no tener una epidemiología clara. Se presenta en poblaciones urbanas, caracterizada por un elevado número de casos subclínicos, sin que se descarte la transmisión de tipo no parenteral, y es ocasional (4, 6, 8, 9, 11, 26, 33, 39).

Incidencia y poblaciones de alto riesgo

La HNANB es una de las formas más frecuentes de hepatitis viral actualmente vista en los Estados Unidos, así como en muchos otros países desarrollados (31, 36, 64), siendo el tipo más común de HPT (10, 18, 26, 27, 29, 30, 40, 46, 47, 50, 53, 54, 56, 57, 60, 65).

Hay estudios que han demostrado que entre el 80 y el 95% de los casos son causados por el o los agentes llamados virus de la HNANB (6, 24, 31, 33, 39, 41, 44, 49, 53, 58, 61).

Se han descrito casos de HNANB en el mundo, tanto esporádicos como post-transfusionales y endémicos (6, 8, 10, 11, 12, 14, 20, 21, 23, 33, 36, 39, 40, 41, 47, 61, 66).

La enfermedad es común en los drogadictos. Se ha comprobado el contagio por la aplicación de productos procoagulantes en el tratamiento de enfermos hemofílicos (factor VIII y IX), y en aquellos que necesitan otros factores de la coagulación, así como también plasma y fibrinógeno.

Otros pacientes con HNANB son los tratados con diálisis renal, los trabajadores de la salud (10, 11, 15, 30, 33, 38, 39, 40, 42, 47, 49, 63), los pacientes oncológicos y aquellos relacionados con cirugía cardíaca con circulación extracorpórea y con trasplante renal (10, 25, 30, 33, 51, 53). Otros grupos de alto riesgo son los pacientes leucémicos, quienes sufren transfusiones repetidas de sangre y sus derivados (12, 39).

Se ha sugerido que la infección subclínica aguda con el HNANBV ocurre frecuentemente en la población general (6, 39, 66). El número de casos esporádicos de hepatitis agudas observado en núcleos urbanos no relacionados con la inoculación sistemática y que son producidos por agentes No-A, No-B se encuentra entre el 15 y el 30%, con un promedio aproximado de 25% (6, 8, 24, 30, 31, 33, 34, 36, 39, 40, 58).

El HNANBV está involucrado en el 30-40% de las hepatitis fulminantes, pasando a la cronicidad aproximadamente en el 50-60% de los casos descritos (4, 30, 38). Se reportan ámbitos entre 20-90% (4, 11, 12, 36, 53, 58, 64). Se tienen evidencias de una posible evolución a cirrosis en un 10-20% de los casos (10, 17, 22, 24, 38, 39, 40, 42, 46, 47, 50, 53, 58).

La aparición de carcinoma hepatocelular en los pacientes con antecedentes previos de HNANB ha sido bien documentada recientemente, lo que tiene serias implicaciones en el futuro de los que padecen esta infección (10, 17, 24, 25, 40, 43).

En los niños, al igual que en los adultos, se observa cronicidad, sólo que después de la transfusión parece ocurrir menos frecuentemente (62). Se ha observado que, al igual que en los adultos, la HNANB es una entidad heterogénea inducida por diferentes agentes con distintos modos de transmisión (12). El papel del contacto persona a persona aún no está bien definido, y la actividad sexual no parece jugar un papel importante en la transmisión de la HNANB, lo que sí ocurre en la HB (5,11). Sin embargo, otros investigadores afirman que el 10% de los pacientes con HNANB tienen una historia de contactos heterosexuales con personas que han tenido hepatitis. Un estudio reciente con casos control indicó que dichos contactos o actividad sexual estaba significativamente asociada con la adquisición de esta forma de hepatitis (4, 5).

La diseminación persona a persona y los casos secundarios de la enfermedad han sido reportados en Asia, con implicaciones obvias para la salud pública, por lo que es conveniente definir mejor la epidemiología de esta infección, así como mantener una vigilancia activa (23).

Período de incubación

En la mayor parte de las enfermedades éste depende de la ruta de inoculación y de la dosis de virus adquirida y para la HNANB está entre 5-7 semanas. Se tienen reportes de 7-8, 2-6, de 7-17 y hasta de 2-26 semanas, incluso períodos tan cortos como 12 semanas (24, 31, 33). En días, se han obtenido rangos de 22 a 60 días, y otros de 42 a 103 días (4, 15, 31).

En la India, en el caso de epidemias entéricas de tipo hídrico, ha sido reportado un período de incubación de 10-14 días (31). En resumen, la HNANB está asociada en la viremia con el estado de portador asintomático, y puede causar enfermedad hepática crónica, en la forma epidémica se puede encontrar en las heces y esta enfermedad está involucrada en el desarrollo de carcinoma hepatocelular (2, 10, 40, 47).

MANIFESTACIONES CLINICAS

Gran parte de la información sobre las características clínicas de la HNANB proviene del estudio de la variedad de HPT, del análisis retrospectivo en grupos de pacientes y del estudio en animales (17, 24).

Las manifestaciones clínicas no se distinguen de los otros tipos de hepatitis viral Ay B; los signos y síntomas son similares (4, 24). No obstante, guarda gran semejanza con la HB (17,31,33), siendo sensiblemente más benigna que ésta (33).

La gravedad depende de la respuesta inmunológica, del paciente y de otros factores sobre la relación virus-huésped infectado, oscilando desde un cuadro pseudogripal poco importante, leve y de evolución benigna, hasta una insuficiencia hepática fulminante y de evolución letal (12, 17, 49). La HNANB aguda es en general una enfermedad leve y de evolución benigna (17, 31, 53), con una ligera elevación bioquímica de los parámetros hepáticos y ausencia de síntomas clínicos (31, 33). En contraste con esta benignidad clínica, también está descrita y ampliamente comprobada la tendencia a la cronicidad, tanto activa como persistente, en donde este último tipo usualmente no está asociado a ninguna sintomatología (17, 31, 33).

Se ha observado que un alto porcentaje de casos, especialmente de la variedad esporádica, puede presentarse bajo formas severas, incluyendo una insuficiencia hepática fulminante y la insuficiencia subaguda, asociadas con una alta mortalidad (17, 33). Más del 50% de los pacientes con HNANBPT están libres de síntomas, y aquellos que los tienen pueden presentar anorexia (79%), náuseas y vómitos (46%), malestar general, fatiga, fiebre no mayor de 38, 5°C (27-44%) y dolor epigástrico (41%) (31, 49).

Los estudios realizados en estos pacientes han mostrado otros síntomas adicionales, tales como artralgias, erupciones cutáneas urticariformes, ictericia, signos de colestasis, mialgias, pérdida de peso, letargo, malestar, encefalopatía, dolor de espalda, ascitis y tiriteo (11, 12, 23, 53).

Algunos signos encontrados son la coluria (58%) y la ictericia, un tamaño anormal del hígado, y esplenomegalia (11, 12, 23, 53, 61).

Hallazgos de laboratorio

El hallazgo predominante es un aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) y de la alanino aminotransferasa (ALT), con bilirrubinemia y fosfatasa alcalina sérica variable (ALP). También se ha encontrado una frecuente coexistencia de anomalías serológicas de origen inmunológico, destacando la presencia de complejos inmunes circulantes y de una actividad anticomplementaria, de factor antinúcleo, de células L.E., y de anticuerpos antimúsculo liso y antimitocondriales (17, 24, 30, 33, 49).

La proporción de enfermos que presentan una elevación de las aminotransferasas al año del comienzo es significativamente más alta en la HNANB, que en la HB (33).

Se ha visto que la ALT en más del 50% de los casos es menor a 800 UI/L, y en menos del 10% es superior a 2000 UI/L (24,33); la AST en más del 80% muestra un pico menor de 400 UI/L y no excede una concentración de 800 UI/L (11); otros investigadores han observado valores no mayores de 200 UI/L de la ALT y 300 UI/L de la AST (61), mientras que otros han observado valores 25 veces superiores al valor normal (12).

Las formas crónicas de la HNANB en la actividad de las aminotransferasas tienen un patrón usualmente elevado y fluctuante, notándose una actividad normal o cercana a ésta alternando con períodos de elevada actividad enzimática por meses o años (4, 11, 53, 61). Los síntomas clínicos ya descritos pueden o no ir paralelos a estos cambios bioquímicos (4, 36).

Los niveles elevados de las aminotransferasas, particularmente la ALT son a menudo el único índice de una HNANB crónica (48). En estudios prospectivos, se ha observado que uno o más picos de ALT se dan entre 15-90 días después del ataque inicial (12), otros investigadores han observado que ocurre meses después (36).

En cuanto a la bilirrubinemia se ha observado que más del 50% de los pacientes con HNANB tienen picos entre 2 y 22,2 mg/dl (11,61).

El diagnóstico definitivo de la hepatitis aguda por virus No-A, No-B, todavía no puede ser realizado, debido a la ausencia de una prueba específica (56); continúa siendo un diagnóstico de exclusión con respecto a otros casos de hepatitis. A pesar de las numerosas investigaciones de los últimos años con pruebas serológicas para antígenos o anticuerpos, el o los agentes responsables no han sido aún identificados (4, 5, 6, 10, 11, 12, 17, 20, 35, 36, 39, 42, 49, 52, 54, 60).

ABSTRACT

Non-A, Non-B hepatitis is a syndrome that can arise due to one or more different agents of presumed viral origin, with different incubation periods and potential routes of transmission. Today, Non-A, Non-B hepatitis is the most common type following whole blood or bloodproduct transfusions in developed countries. Despite intensive efforts for over 10 years, the agents remain as elusive as ever and the diagnosis remains one of exclusion. The recent reverse transcriptase findings suggest a retroviral origin. This review is an update the history, etiology, epidemiology, and clinical features of this disease, which is endemic in Costa Rica.

BIBLIOGRAFIA

1. Abe K., Kurata T., Shikata T., Sugitani M. and Octa T.: Experimental transmission of Non-A Non-B hepatitis by saliva. *J. Infect. Diss.* 1987; 155(5): 1078-1079.
2. Altar H.J., and Holland P.V.: Indirect tests to detect the Non-A Non-B hepatitis carrier state. *Ann. Int. Med.* 1984; 101(6): 859- 861.
3. Alter H.J., Purcell R.H., Holland P.V. Alling D.W. and Koziol D.E.: Donor transaminase and recipient hepatitis. *JAMA.* 1981; 246(6) :630-634.
4. Alter M.J.: Non-A, Non-B hepatitis: sorting through a diagnosis of exclusion. *Ann. Int. Med.* 1989; 110 (8): 583-585.
5. Alter M.J., Coleman P.J., Alexander W.J., et al.: Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and NonA, Non-B hepatitis. *JAMA* 1989; 262(9): 1201-1205.
6. Alter M.J., Gerety R.J., Smallwood L.A., et al.: Sporadic Non-A, Non-B hepatitis: frequency and epidemiology in an urban U.S. population. *J. Infect. Diss.* 1982; 145(6): 886-893.
7. Arankalle V., and Banerjee K.: Viruses of enterically transmitted Non-A, Non-B hepatitis. *Lancet* 1988; 2:160.
8. Arankalle V.A., Sreenivasan M.A., Popper H. et al.: Aetiological association of a viruslike particle with enterically transmitted Non-A, Non-B hepatitis. *Lancet* 1988; 1:550-554.
9. Balayan M.S., Andjaparidz A. G., Savinskaya S.S., et al.: Evidence for a virus in Non-A, Non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Interviol.* 1983; 70: 23-31.
10. Berris B. Chronic viral diseases. *CMAJ.* 1986; 135:1260-1269.
11. Bamber M., Thomas H.C., Bannister B. and Sherlock S.: Acute type A, B, and NonA, Non-B hepatitis in a hospital population in London: clinical and epidemiological features. *Gut.* 1983; 24(6): 561-564.
12. Bortolotti F., Cadrobbi P., Armigliato M., Crivellaro C., Cavinato G., and Realdi G. Acute Non-A, Non-B hepatitis childhood. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 1988; 7(1): 22-26.
13. Bradley D.,Andjaparidze A Cook E.H., et al.: Aetiological agent of enterically transmitted Non-A, Non-B hepatitis. *J. Gen. Virol.* 1988; 69: 731-738.
14. Bradley D.W., Krawczynski K., Cook E.H., et al.: Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: serial passage of disease in *Cynomolgus macaques* and tamarins and recovery of disease-associated 27 to 34 nm virus like particles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987; 84: 6277-6281.

15. Bradley D.W., Maynard J.E., Popper H., *et al.*: Posttransfusion Non-A, Non-B hepatitis: physicochemical properties of two distinct agents. *J. Infect. Dis.* 1983; 148(2): 254-265.
16. Bradley D.W., Balayan MS.: Virus of enterically transmitted Non-A, Non-B hepatitis. *Lancet.* 1988; 1: 819.
17. Brahm J. and Fagan E. Hepatitis no A - no B: más de 10 años de búsqueda. *Rev. Med. Chile.* 1987; 115: 248-252.
18. Brotman B. and Prince A.M.: Gamma-glutamyltransferase as a potential surrogate marker for detection of the Non-A, Non-B carrier state. *Vox Sang.* 1988; 54:144-147.
19. Brotman B., Prince A. M. and Huima T.: Non-A, Non-B hepatitis: is there more than a single blood-borne strain? *J. Infect Dis.* 1985; 151(4): 618-625.
20. CDC. Enterically transmitted Non-A, Non-B hepatitis-East Africa. *MMWR* 1987; 36(16): 241-244.
21. CDC. Enterically transmitted Non-A, Non-E hepatitis-Mexico. *MMWR.* 1987; 36(36): 597-602.
22. Contreras M., Barbara J.A., Donnellan J., Keating J. and Walsh T.J.: Testing of blood donations for Non-A, Non-B hepatitis. *Lancet* 1987; 2:270-271.
23. De Cock, K.M., Bradley D.W., Sandford N.L., Govindarajan S., Maynard J.E. and Redeker A.G.: Epidemic Non-A, Non-B hepatitis in patients from Pakistan. *Ann. Int. Med.* 1987; 106(2): 227-230.
24. Dienstag J.L.: Non-A, Non-B hepatitis. I Recognition, epidemiology and clinical features. *Gastroenterol.* 1983; 85: 439-462.
25. Dienstag J.L.: Non-A, Non-B hepatitis. II Experimental transmission, putative virus agents and markers, and prevention. *Gastroenterol.* 1983; 83(3): 743-768.
26. Duermeier W., Hellings J.A., and Stute R.: Characterization of DS-antigen related to Non-A, Non-B hepatitis. I physico-chemical properties. *J. Virol. Met.* 1983;6:225-232.
27. Feinstone S.M., Mihalik K.B., Kamimura T., Alter H.J., London W.T., and Purcell PH.: Inactivation of hepatitis B virus and Non-A, Non-B hepatitis by cloform. *Infect Immun.* 1983; 41: 816-821.
28. Feldman M.: Non-A, Non-B hepatitis: finally the big break through. *Gastroenterol.* 1989; 97: 1052-1053.
29. Gillon J., Hussey A.J., Howe S.P., Beckett G.J., and Prescott P.J.: Post-transfusion Non-A, Non-B hepatitis: significance of raised ALT and anti-HBc in blood donors. *Vox. Sang.* 1988; 54:148-153.
30. Gitnick G., Weiss S., Qverby L.P., Ling Ch., Chairez R. and Parsa K.: 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(5): 625-630.
31. Gitnick G. Non-A, Non-B hepatitis: etiology and clinical course. *Ann. Rev. Med.* 1984; 45: 765-278.
32. He L.F., Alling D., Popkin T., Shapiro M., Alter H.J., and Purcell R.H.: Determining the size of Non-A, Non-B hepatitis virus by filtration. *J. Infect. Dis.* 1987; 156(4): 636-640.
33. Hernández G.C., Carreño V., Porres J.C., y Mora I. Hepatitis no-A, no-B. *Rev. Clin. Esp.* 1987; 180(2): 100-103.
34. Hoofnagle J.H., Mullen K.D., Jones D.B., *et al*: Treatment of chronic Non-A, Non-B hepatitis with recombinant human interferon. *New. Eng. J. Med.* 1986; 315(25): 1575-1578.
35. Itoh Y., Iwakiri Sh., Kitajima K., *et al*: Lack of detectable reverse transcriptase activity in human and chimpanzee sera with a high infectivity for Non-A, Non-B hepatitis. *J. Gen. Virol.* 1986; 67:777-779.
36. Iwarson S.A.: Non-A, Non-B hepatitis: dead ends or new horizons? *Brit. Med. J.* 1987; 295: 946-948.
37. Iwarson S., Schaff Z., Seto B., Norkrans G., and Gerety R.J.: Retrovirus-like particles in hepatocytes of patients with transfusion-acquired Non-A, Non-B hepatitis. *J. Med. Virol.* 1985; 16: 37-45.

38. Jacyna M.R., Brooks M.G., Loke R.H.T., Main J., Murray-Lyon I.M., and Thomas H.C.: Randomised controlled trial of interferon alfa (lymphoblastoid interferon) in chronic non-A non-B hepatitis. *Brit Med. J.* 1989; 298: 80-82.
39. Jnelnitzky A.C., Basualdo J.A., Belloni P.O., Ponce de León H.H., García C., Curciarello J.: Hepatitis No A-No B: significación epidemiológica en hepatitis viral aguda y hepatitis crónica activa de consulta hepatológica. *Acta Gastroent. Lat. Amer.* 1987; 17: 15-23.
40. Kakumu S., Araon M., Yoshioka K., *et al.*: Pilot study of recombinant human α -interferon for chronic Non-A, Non-B hepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1989; 84(1): 40-45.
41. Kane M.A., Bradley D.W., Shrestha S.M., *et al.*: Epidemic Non-A, Non-B hepatitis in Nepal. Recovery of a possible etiologic agent and transmission studies in marmosets. *JAMA.* 1984; 252(22): 3140-3 145.
42. Kim H.C., Saidi P., Ackley A.M., Bringelsen K.A. and Gocke J.: Prevalence of type B and Non-A, Non-B hepatitis in hemophilia: relationship to chronic liver disease. *Gastroenterol.* 1980; 79(6): 1159-1164.
43. Koretz R.L. Stone O., Mousa M., and Gitnick G.L.: Non-A, Non-B posttransfusion hepatitis - a decade later. *Gastroenterol.* 1985; 88:1251-1254.
44. Koziol D.E., Holland P.Y., Alling D.W., *et al.*: Antibody to hepatitis B core antigen as a paradoxical marker for Non-A, Non-B hepatitis agents in donated blood. *Ann. Int. Med.* 1986; 104(4): 488-495.
45. Krawczynski K., and Bradley D.: Enterically transmitted Non-A, Non-B hepatitis: identification of virus-associated antigen in experimentally infected *Cynomolgus macaques*. *J. Infect. Diss.* 1989; 159(6):1042-1049.
46. Kuo G., Choo Q., Alter H.J., *et al.*: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human Non-A, Non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-364.
47. Laskus T., Cianciara J., and Slusarczyk J.: Follow-up of NANB hepatitis outbreak in plasmapheresis unit. *Lancet* 1989; 1:391.
48. Meier P., and Schmid M. Serum alanine aminotransferase and seronegative hepatitis. *Ann. Int. Med.* 1988; 108(5):768.
49. Merck Manual, 8 Ed (Esp)., Barcelona, Espana: Ediciones Doyma SA., 1989:957-968.
50. Ohnishi K., Nomura F., and Iida S.: Treatment of posttransfusion Non-A, Non-B acute and chronic hepatitis with human fibroblast β -interferon: A preliminary report. *Am. J. Gastroenterol.* 1989; 84(6): 596-600.
51. Ohori H., Kanno A., Nagatsuka Y., *et al.*: An antigen/antibody system specific for an epidemic Non-A, Non-B hepatitis in patients of a cardiovascular surgical unit. *J. Med. Virol* 1983; 12:161-178.
52. Ohto H., and Ninomiya K.: Donor anti HBe and ALT and Non-A, Non-B hepatitis. *Transfusion* 1989; 29(3): 277-278.
53. Parfrey P.S., Farge D. Clarke Forbes R.D., Dandavino R., Kenick S., and Guttmann R.D.: Chronic hepatitis in endstage renal disease: comparison of HBsAg-negative and HBsAg-positive patients. *Kid. Int.* 1985; 28: 959-967.
54. Pascasio J.M., Bárcena R., Zamora C., *et al.*: Prevalencia de ALAT elevada y de marcadores serológicos del virus de la hepatitis B en donantes incriminados en hepatitis postransfusional no-A, no-B. *Rev. Clin. Esp.* 1987; 180(3): 142-146.
55. Prince A.M., Grady G.F., Hazzi Ch., *et al.*: Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis B virus. *Lancet* 1974; 2:241 -246.
56. Saxena S., Korula J., and Shulman I.A.: A review of donor alanine aminotransferase testing. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1989; 113:767-771.
57. Shimizu Y.K., Oomura M., Abe K., *et al.*: Production of antibody associated with non A, non-B hepatitis in a chimpanzee lymphoblastoid cell line established by in vitro transformation with Epstein-Barr virus. *Proc. Natl Acad. Sci.* 1985; 82:2138-2142.
58. Shiraishi H., Alter H.J., Feistone M., and Purcell R.H.: Rheumatoid factor-like react-

- tantsin sera proven to transmit Non-A, Non-B hepatitis: a potential source of false-positive reactions in Non-A, Non-B assays. *Hepatology* 1985; 5(2): 181-187.
59. Spichtin H., Gudat F., Berthold H.: Nuclear particles of Non-A, Non-B type in healthy volunteers and patients with hepatitis B. *Hepatology* 1984; 4(3): 510-514.
 60. Stevens C.E., Aach R.D., and Hollinger F.B., *et al.*: Hepatitis B virus antibody in blood donors and the occurrence of Non-A, Non-B hepatitis in transfusion recipients. *Ann. Int. Med.* 1984; 101(6): 733-738.
 61. Sultan Khuroo M.: Study of an epidemic of Non-A, Non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion Non-A, Non-B type. *Am. J. Med.* 1980; (68): 818-824.
 62. Tabor E.: Non-A, Non-B hepatitis as a cause of chronic hepatitis in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1989; 8(7): 477.
 63. Thomson B.J., Lever A.M.L., Doran M., and Webster A.D.B.: Alpha interferon therapy for non-A, non-B hepatitis transmitted by gammaglobulin replacement therapy. *Lancet* 1978; 1: 539-541.
 64. Tohmatsu J., Morimoto T., Katsuhara N., Abe K., and Shikata T.: An 6520 Ag: an antigen purified from liver with Non-A, Non-B hepatitis. *J. Med. Virol.* 1985;15:357- 371.
 65. Villarejos V.M., and Visoná K.A.: Evaluation of the specificity of an immunoprecipitin test for Non-A, Non-B hepatitis. *J. Infect. Dis.* 1983; 147(4): 702-710.
 66. Villarejos V.M., and Visoná K.A., Eduarte C.A., Provost P.J., and Hilleman M.R.: Evidence for viral hepatitis other than type A or type B among persons in Costa Rica. *New Eng. J. Med.* 1975; 293(26): 1350- 1352.
 67. Wick M.R., Moore S., and Taswell H.F. Non-A, non-B hepatitis associated with blood transfusion. *Transfusion* 1985;25(2): 93-101.