

## Prevalência e significado clínico da infecção pelo vírus da "hepatite" G em diversos grupos de doentes

The prevalence and clinical significance of "hepatitis" G infection in different groups

Armando de Carvalho<sup>\*</sup>, António Martinho<sup>\*\*</sup>,  
Maria Augusta Cipriano<sup>\*\*\*</sup>, Henriqueta Breda  
Coimbra<sup>\*\*\*\*</sup>, Armando Porto<sup>\*\*\*\*\*</sup>

### Resumo

*Introdução:* A descoberta de outro vírus hepatotrópico (VHG/VGB-C) trouxe alguma esperança para o esclarecimento das hepatites não-A-E, que dados mais recentes têm desvanecido. Nada se sabe quanto à importância da infecção pelo VHG em Portugal.

*Objetivos:* Estudo da prevalência e significado clínico da infecção pelo VHG em doentes portadores de outros vírus, ou hepatites e/ou pertencentes a grupos de risco para hepatites de transmissão parentérica.

*Doentes e métodos:* Estudaram-se 118 doentes (75H, 43M), pertencentes aos seguintes grupos: 18 com hepatite crónica C (I); 17 bebedores excessivos anti-VHC positivos (II); 36 hemodialisados (III), 16 deles com hepatite crónica C (IIIA) e 20 sem anti-VHC nem AgHBs (IIIB); 17 transplantados renais com infecção pelo VHC (IV); 18 com hepatite crónica B (V); 10 com hepatite crónica criptogénica (VI); duas com hepatite auto-imune (VII). Onze doentes (7 do grupo I e 4 do II) eram toxicodependentes. Pesquisou-se o ARN-VHG, no soro, por RT-PCR, empregando primers das regiões 5'NC e NS5a, marcados com digoxigenina. Em 56 doentes com hepatite C e em todos os dos grupos V, VI e VII foi

feito estudo histológico, cujo resultado se correlacionou com a infecção pelo VHG.

*Resultados:* Em 20 doentes havia ARN-VHG em circulação: 3/18 (16,7%) do grupo I; 2/17 (11,8%) do II; 5/36 (13,9%) do III, 2/16 (12,5%) do IIIA e 3/20 (15%) do IIIB; 6/17 (35,3%) do IV; 4/18 (22,2%) do V. Nenhum doente com hepatite criptogénica ou auto-imune apresentava ARN-VHG. Dos 11 toxicodependentes, 4 (36,4%) apresentavam ARN-VHG no soro. Em nove doentes com hepatite C e ARN-VHG biopsados, a actividade necro-inflamatória era mínima em 4 e ligeira em 5, havendo fibrose portal em 6; dos quatro com hepatite B e ARN-VHG, um tinha actividade ligeira, sem fibrose e os outros 3 (com consumo alcoólico excessivo) actividade e fibrose graves. Nos três hemodialisados sem outros marcadores de hepatite e com ARN-VHG, as ALT, AST e GGT eram persistentemente normais.

*Conclusões:* A prevalência da infecção pelo VHG foi semelhante (12,5 a 22%) nos diferentes grupos, com excepção dos toxicodependentes (36,4%), transplantados renais (35,3%) e hepatite criptogénica (0%). Os nossos dados sugerem baixa patogenicidade e pouca relevância clínica do VHG, que não vem resolver o problema do diagnóstico etiológico das hepatites criptogénicas. A inter-relação entre o VHG e os vírus das hepatites B e C merece ser melhor estudada.

*Palavras chave:* vírus da "hepatite" G (VHG), "hepatite" G, hepatites virais, hepatite crónica

### Abstract

*Background:* The role of HGV/GBV-C in liver pathology, and in association with HCV or HBV infections is not completely understood. HGV infection has not yet been studied in Portugal.

*Aims:* Study of the prevalence and clinical significance of HGV infection in carriers of HBV or HCV, in patients with chronic hepatitis of unknown aetiology, and in those belonging to some risk groups.

*Patients and methods:* HGV-RNA was determined in serum of 118 patients (75 M, 43 F): 18 with chronic hepatitis C (group I); 17 alcoholics with anti-HCV (group II); 36 chronic haemodialysis patients (group III), 16 of them with chronic hepatitis C (IIIA) and 20 without anti-HCV or HBsAg (IIIB); 17 renal transplant recipients with HCV infection (group IV); 18 chronic hepatitis B patients (group V); 10 with chronic hepatitis with unknown aetiology (group VI); 2 women with autoimmune hepatitis. Eleven patients (7 of group I and 4 of group II) were drug

\* Assistente Graduado de Medicina Interna

\*\* Técnico Superior do Centro de Histocompatibilidade do Centro

\*\*\* Assistente Graduada de Anatomia Patológica

\*\*\*\* Directora do Centro de Histocompatibilidade do Centro

\*\*\*\*\* Director do Serviço de Medicina III dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Serviço de Medicina III dos Hospitais da Universidade de Coimbra  
Recebido para publicação a 27.02.98

*addicts. HGV-RNA was assessed by RT-PCR, with primers of the 5'NC and NS5a regions, labelled with digoxigenine. Liver histology was assessed and correlated with HGV infection in 56 chronic hepatitis C patients and in those belonging to groups V, VI and VII.*

*Results: We found HGV-RNA in 20 patients: 3/18 (16.7%); 2/17 (11.8%) of group II; 5/36 (13.9%) of group III, 2/16 (12.5%) of IIIA and 3/20 (15%) of IIIB; 6/17 (35.3%) of the group IV; 4/11 drug addicts (36.4%); none of the patients with cryptogenic or autoimmune hepatitis. Liver histopathology in 9 patients HCV+HGV infections showed minimal activity in 4 and mild in 5; no fibrosis in 3, portal in 6; in 4 HBV+HGV, mild activity and no fibrosis in 1, severe activity and bridging fibrosis in 3 (also alcoholics). The 3 haemodialysed with only HGV infection had normal ALT and GGT.*

*Conclusions: The prevalence of HGV infection was quite similar in most of the studied groups (12.5 to 22%); the exceptions were drug addicts (36.4%), renal transplant patients (35,3%) and those with chronic non-BC hepatitis (0%). Our data suggest little or no pathogenicity of HGV. However, the severity of liver disease in alcoholics with HGV and HBV infections is a remarkable finding. Future studies on the relationship between this and other hepatitis virus are warranted.*

**Key words:** "hepatitis" G virus (HGV), "hepatitis" G, viral hepatitis, chronic hepatitis

## Introdução

A maioria das hepatites crônicas são causadas pelos vírus B (entre nós, raramente com infecção associada pelo VHD) e C, mas vários casos permanecem ainda sem etiologia identificada, suspeitando-se que outros vírus sejam a sua causa<sup>1</sup>. Deste modo, cerca de 10 a 20% das hepatites pós-transfusionais e esporádicas (agudas ou crônicas) têm sido designadas por "hepatites não-A-E"<sup>2,3</sup>.

No soro dum cirurgião (cujas iniciais eram GB), vítima de hepatite aguda, estudado inicialmente por Deinhardt e col.<sup>4</sup>, foram recentemente identificados dois vírus, designados por vírus GB-A e GB-B<sup>5</sup> e, posteriormente, a sequência genômica doutro vírus, designado por GB-C, que foi considerado o presumível causador da hepatite<sup>6</sup>.

Entretanto, outro grupo identificava no soro dum doente com hepatite crônica C, o genoma dum agente infeccioso, que foi designado por vírus da hepatite G (VHG)<sup>7</sup>. Demonstrou-se que o VHG e o VGB-C são diferentes vírus isolados dum mesmo vírus de ARN, da família dos flavivírus, mas com apenas cerca de 25% de homologia com o VHC, logo independente deste<sup>7-11</sup>.

A descoberta do VHG trouxe a esperança dum avanço

significativo no diagnóstico etiológico das hepatites não-A-E, mas dados recentes colocam em dúvida o seu papel patogénico. A prevalência da infecção pelo VHG nos hemodadores, que é superior à do VHC, atingindo valores de 1,4% nos EUA<sup>3,7</sup>, faria supor que este vírus causasse um número considerável de hepatites. A transmissão por via parenteral era evidente, atendendo à elevada (embora muito variável) prevalência do ARN-VHG em grupos de risco, como os hemodialisados<sup>12-14</sup> ou os toxicod dependentes<sup>15,16</sup>, e nos doentes com hepatites crônicas B e C<sup>13,16-18</sup>. A transmissão por transfusão sanguínea foi aliás bem demonstrada num grupo de doentes submetidos a cirurgia cardíaca, mas sem que se verificasse doença significativa nos infectados, que mantinham quase todos aminotransferases normais<sup>19</sup>.

Ao contrário do que inicialmente se esperaria, a infecção pelo VHG era pouco frequente nos casos de hepatite de origem indeterminada: somente em 9% das hepatites agudas não-A-E esporádicas<sup>2</sup> e em cerca de 10% das hepatites pós-transfusionais<sup>3</sup>, nos EUA, e em 3% das hepatites não-A-E do Japão<sup>13</sup> havia infecção pelo VHG. Além disso encontrava-se também em percentagens idênticas (cerca de 10%) em doentes com hepatites crônicas B e C, ou autoimunes e em alcoólicos, sendo tão frequente em hemodadores com ALT elevada como naqueles em que esta era normal<sup>7</sup>. Nas hepatites fulminantes de origem indeterminada, o ARN-VHC foi encontrado no soro de alguns doentes<sup>20</sup>, mas noutros estudos não se encontrou<sup>21</sup>, ou só estava presente nos casos que tinham sido transfundidos ou transplantados<sup>22</sup>, e não se associava a hepatite de gravidade considerável<sup>23</sup>. O seu papel nestes casos é ainda polémico, podendo mesmo haver algumas diferenças entre o Ocidente, onde é mais frequente encontrar a infecção pelo VHG neste contexto, e o Japão, onde parece ser rara<sup>24</sup>. Ainda outra evidência da pouca ou nenhuma patogenicidade do vírus tem sido dada pela ausência de relação entre a infecção pelo VHG e a gravidade histológica nos doentes transplantados hepáticos por cirrose C ou criptogénica<sup>25-27</sup>.

O próprio hepatotropismo do vírus tem vindo a ser posto em causa, pois o ARN-VHG existe no fígado em muito pequena quantidade, suspeitando-se que o seu principal local de replicação possa ser extra-hepático<sup>28</sup>. Mesmo o achado do ARN-VHG em biópsias hepáticas<sup>18</sup> não significa inequivocamente que o vírus esteja no fígado, podendo tratar-se de contaminação pelo sangue<sup>29</sup>.

Apesar de não se poder excluir completamente o papel do VHG na génese de doença hepática ligeira, eventualmente cursando com elevação da GGT por lesão dos canais biliares, como foi sugerido<sup>30</sup>, considera-se que este é um vírus provavelmente pouco ou nada patogénico, associado frequentemente à infecção por outros vírus conhecidos (VHB, VHC), e talvez desconhecidos, com quem partilha as mesmas vias de transmissão<sup>9,29,31</sup>.

Na ausência de dados portugueses, e não se encontrando ainda completamente esclarecido o papel do VHG na patologia hepática, realizámos um estudo epidemiológico e clínico, em doentes com hepatites crónicas B e C, em casos de associação do VHC ao consumo excessivo de álcool, em hemodialisados com e sem infecção por outros vírus das hepatites, em transplantados renais com infecção pelo VHC e em doentes com hepatites de etiologia indeterminada e auto-imunes, com o objectivo de determinar a prevalência do ARN-VHG no soro e avaliar o significado clínico da infecção pelo VHG.

**Material e métodos**

*Doentes*

Foram estudados 118 doentes (75 H, 43 M), divididos nos seguintes grupos: grupo I - 18 doentes (8 H, 10 M), com hepatite crónica C confirmada histologicamente e com ARN-VHC em circulação, com idade média de 42,8 ± 16,7 anos; grupo II - 17 doentes (16 H, 1 M), com consumo excessivo de álcool (>80 g/d no homem e de 60 g/d na mulher), anti-VHC positivo e idade média de 39,6 ± 11,1 anos; grupo III - 36 (19 H, 17 M) insuficientes renais crónicos em hemodiálise iterativa; destes, 16 (10 H, 6 M), com idade média de 50,2 ± 17,7 anos, tinham hepatite crónica C, confirmada histologicamente (grupo IIIA) e 20 (9 H, 11 M), com idade média de 63,4 ± 10,2 anos, não apresentavam sinais serológicos de infecção pelos vírus das hepatites B e C (grupo IIIB); grupo IV - 17 (11 H, 6 M) transplantados renais com infecção pelo VHC (anti-VHC e ARN-VHC positivos), com idade média de 41,8 ± 10,2 anos, 5 deles com confirmação histológica da hepatite crónica; grupo V - 18 doentes (16 H, 2 M) com hepatite crónica B, com idade média de 43,4 ± 15,0 anos; grupo VI - 10 doentes (5 H, 5 M) com elevação persistente das aminotransferases e lesões histológicas de hepatite crónica, com o diagnóstico de hepatite criptogénica, provavelmente de etiologia viral (hepatite não-B-C); grupo VII - 2 doentes (2 M) com hepatite auto-imune. Havia 11 doentes (7 H, 4 M) com história de uso de drogas por via endovenosa, pertencendo 7 ao grupo I e 4 ao grupo II.

*Pesquisa do ARN-VHG no soro*

Para a detecção do ARN-VHG procedeu-se à extracção do ARN viral, a partir de 150 mL de soro, usando microcolunas de filtração (Quiagen - Viral RNA Kit). Após transcrição reversa, procedeu-se à amplificação simultânea, por PCR, utilizando “primers” específicos das regiões 5’NC (NCL: CGG CCA AAA GGT GGT GGA T; NCR: CGA CGA GCC TGA CGT CGG G) e NS5a (NS5L: CTC TTT GTG GTA GTA GCC GAG AGA T; NS5R: CGA ATG AGT CAG AGG ACG GGG TAT). Os produtos resultantes da amplificação foram hibridizados com oligossondas específicas das res-

pectivas regiões (NC: GGT AGC CAC TAT AGG TGG G; NS5: GTT ACT GAG AGC TCA GAT), marcadas com digoxigenina no terminal 3’. Os híbridos resultantes foram visualizados em filme radiográfico, após reacção quimioluminescente (DIG 11 dUTP - Detection Protocol, Boehringer Mannheim).

*Histologia hepática*

Foi realizada biópsia hepática em 86 doentes: em 56 com infecção crónica pelo VHC (todos os dos grupos I, II e IIIA e 5 do grupo IV) e em todos os dos grupos V, VI e VII. Foi avaliada a actividade necro-inflamatória e a fibrose hepáticas, de acordo com a classificação proposta por Desmet et al<sup>32</sup>.

**Resultados**

O ARN-VHG foi encontrado no soro de 20 doentes (Quadro 1): 3/18 (16,7%) do grupo I, 2/17 (11,8%) do grupo II, 5/

**Quadro 1**

|       |                                      | n/total | %    |
|-------|--------------------------------------|---------|------|
| I     | Hepatite crónica C*                  | Mar-18  | 16,7 |
| II    | Hepatite C + álcool*                 | Fev-17  | 11,8 |
| III-A | Hemodialisados com hepatite C        | Fev-16  | 12,5 |
| III-B | Hemodialisados sem VHB ou VHC        | Mar-20  | 15   |
| IV    | Transplantados renais com hepatite C | Jun-17  | 35,3 |
| V     | Hepatite crónica B                   | Abr-18  | 22,2 |
| VI    | Hepatite criptogénica                | 0/10    | 0    |
| VII   | Hepatite auto-imune                  | 0/2     | 0    |

**Prevalência do ARN-VHG nos vários grupos estudados**

\* Dos 11 toxicodependentes, 3/7 do grupo I e 1/4 do II tinham ARN-VHG

36 (13,9%) do grupo III (2/16 (12,5%) do IIIA e 3/20 (15,0%) do IIIB), 6/17 (35,3%) do grupo IV e 4/18 (22,2%) do grupo V. Não se encontrou nenhum doente positivo entre aqueles que sofriam de hepatite criptogénica ou auto-imune. Dos 11 toxicodependentes, 4 (36,4%) apresentavam ARN-VHC no soro: 3 pertenciam ao grupo I e 1 ao grupo II.

Dos 20 doentes com infecção pelo VHG, 11 (55%) faziam ou tinham feito hemodiálise, 3 (15%) eram ou foram toxicodependentes e 5 (25%) não referiam qualquer factor de risco.

Nos 56 doentes com hepatite crónica C e biópsia hepática havia hepatite crónica em 53 (95%) e cirrose em 3 (5%). Predominavam os casos com actividade necro-inflamatória mínima (n=24, 43%) e ligeira (n=22, 39%), havendo 9 casos (16%) com actividade moderada e somente 1 (2%) grave. Quanto ao estágio da lesão hepática, além dos 3 casos de cirrose, havia 6 (11%) com fibrose grave, com distorção da arquitectura hepática e 7 (13%) com fibrose moderada, com septos porto-portais, sem distorção da arquitectura; em 18 casos (32%) não havia fibrose valorizável e 22 (39%) apenas tinham expansão fibrótica portal.

Comparando os 9 casos de associação das infecções pelos vírus C e G com aqueles que apenas tinham hepatite C, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas, destacando-se mesmo a tendência para a menor gravidade histológica dos casos de associação de ambas as infecções (Quadro 2).

Nos 4 doentes com associação das infecções pelos vírus das hepatites B e G, a actividade necro-inflamatória era ligeira num e grave em 3 e a fibrose era grave em 3 e estava ausente num. Os 3 doentes, do sexo masculino, com actividade grave e fibrose septal com distorção da arquitectura hepática consumiam mais de 80 g de álcool por dia.

Os 3 doentes hemodialisados com infecção isolada pelo VHG, além de terem valores persistentemente normais das aminotransferases e da GGT, não apresentavam alterações clínicas ou laboratoriais sugestivas de doença hepática.

## Discussão

Depois dum período inicial de grande expectativa acerca do papel patogénico do VHG, em que alguns terão pensado estar perante uma descoberta com implicações quase tão importantes como a do VHC, assiste-se agora à desvalorização do novo vírus como potencial causador de hepatites. De facto cada vez é maior a convicção de que o VHG existe associado a outros vírus hepatotrópicos (B, C e, quase certamente, outro ou outros ainda não identificados), por se transmitir pelas mesmas vias e ser frequente nos hemodadores, mas não tem relevância patogénica<sup>9</sup>.

Globalmente o nosso estudo está de acordo com o que mais recentemente tem sido publicado sobre este assunto. Não devemos deixar de realçar o facto de termos podido realizá-lo menos de dois anos volvidos sobre a apresentação dos primeiros dados sobre este novo vírus. Independentemente das conclusões e da importância do nosso estudo, deve ficar a mensagem de que é hoje possível estudar em Portugal qualquer doente hepático com os meios mais adequados actualmente disponíveis.

No total de casos que estudámos, pertencendo a grupos diversos, obtivemos uma prevalência global da infecção pelo VHG de 16,9%, que podemos considerar elevada e que seria muito significativa se se tratasse dum vírus verdadeiramente patogénico. Como a maioria dos casos que estudámos é constituída por doentes com hepatites crónicas B ou C, torna-se difícil avaliar o papel do VHG, o que

seria, no entanto, muito importante. Acresce que ao estudar a presença do ARN-VHG estamos a subavaliar a prevalência da infecção pelo VHG. Não podemos excluir a existência de infecção sem sinais de replicação viral, à semelhança do que acontece com os outros vírus das hepatites. Para além, obviamente, da possibilidade de haver casos de infecção anterior resolvida. De facto, a determinação de anticorpos contra epitopos do VHG permitiu encontrar vários casos de infecção (actual? passada?) sem ARN-VHG em circulação<sup>33</sup>.

Ao analisarmos os antecedentes dos nossos doentes com ARN-VHG no soro, verificámos que a hemodiálise, causa muito importante de infecção pelos vírus das hepatites entre nós<sup>34</sup>, era ou tinha sido realizada por 11 doentes (55%), isto é os insuficientes renais crónicos em tratamento hemodialítico e os transplantados renais.

Nos doentes com hepatite crónica C, a prevalência do ARN-VHG foi idêntica nos casos com ou sem história de consumo excessivo de álcool. Este facto é interessante, pois nos alcoólicos a prevalência das infecções pelos vírus das hepatites B e C é habitualmente maior do que a da população em geral, considerando-se que estas infecções podem agravar a doença hepática alcoólica e que o álcool poderá potenciar a patogenia viral<sup>35</sup>. Os nossos dados sugerem que a infecção pelo VHG não será muito maior nos alcoólicos, mas tal só poderá ser confirmado em estudo que compare estes doentes com a população normal.

A maior prevalência da infecção pelo VHG encontrada nos toxicod dependentes está de acordo com o que tem sido descrito<sup>15,16</sup> e mostra que este é um dos principais grupos de risco. Trata-se de indivíduos com grande probabilidade de contactos infectantes múltiplos, pelo que seriam de esperar os dados que obtivemos.

Ao contrário do que esperávamos, a prevalência do ARN-VHG não era superior nos hemodialisados. Pensamos, contudo, que ela estará subavaliada, pelo que já referimos. De facto, se determinássemos anticorpos encontraríamos com certeza mais casos de infecção, de acordo com o descrito por outros<sup>33</sup>. Aliás este facto é semelhante ao que encontramos quando estudámos o ARN-VHC em hemodialisados com anti-VHC<sup>34</sup>. Além disso, devemos realçar o facto dos doentes com infecção pelo VHG não apresentarem maior gravidade que os que sofriam apenas de hepatite C, à semelhança do descrito por outros<sup>12</sup>. Parece-nos particularmente significativa a existência de infecção pelo VHG em

Quadro 2

|                    | ARN-VHG P<br>n = 9 | ARN-VHG N<br>n = 47 | p  |
|--------------------|--------------------|---------------------|----|
| Actividade         |                    |                     |    |
| mínima             | 4                  | 20                  | NS |
| ligeira            | 5                  | 17                  |    |
| moderada/grave     | 0                  | 10                  |    |
| Fibrose            |                    |                     |    |
| ausente            | 3                  | 15                  | NS |
| ligeira            | 6                  | 16                  |    |
| mod./grave/cirroze | 0                  | 16                  |    |

Actividade necro-inflamatória e fibrose hepática nos doentes com hepatite C, com e sem infecção pelo VHG

hemodialisados sem sinais de infecção pelos vírus das hepatites B e C, com pouco tempo de hemodiálise e sem antecedentes transfusionais. Estes casos sugerem a possibilidade de transmissão do VHG nos centros de hemodiálise, por via horizontal, à semelhança do que acontece, frequentemente, com o VHC e o VHB<sup>34</sup>.

A prevalência do ARN-VHG foi significativamente mais elevada nos transplantados renais, o que pode traduzir uma risco acrescido de infecção, eventualmente relacionado com as manobras cirúrgicas e as transfusões, mas pode também ser um reflexo da maior replicação viral, induzida pela imunossupressão.

A ausência de infecção pelo VHG nos doentes com hepatites criptogénicas (provavelmente não-A-E), apesar do número restrito de casos avaliados, é mais um dado a favor do pequeno papel que este vírus desempenhará na patologia hepática. Seguramente haverá outro ou outros vírus ainda não identificados, que virão explicar muitos destes casos. A favor desta hipótese deve referir-se a prevalência do ARN-VHG praticamente igual nos doentes com hepatites crónicas B e C, mostrando que o designado "vírus da hepatite G" ocorre associadamente a outros, que partilham as mesmas vias de transmissão.

Uma outra consequência destes dados é que o rastreio das infecções B e C nos hemodadores servirá também, em grande parte, para o VHG. Assim, poucos serão os casos não detectados, como afinal mostra a pequena incidência de infecções isoladas pelo VHG após transfusões sanguíneas<sup>7,19</sup>. Por isso, ainda ninguém sugeriu o rastreio desta infecção nos hemodadores e, perante a evidência actual, não nos parece justificável que isso venha a ser proposto. Contudo, a descoberta deste vírus e a possibilidade da existência doutros, faz com que se deva continuar a determinar a actividade sérica da ALT e a excluir os dadores em que esteja elevada.

Só estudámos duas doentes com hepatite auto-imune, pelo que nada se poderá concluir acerca da relação entre o VHG e esta doença. Mas este é um dos aspectos que gostaríamos de destacar, pois, se está cada vez mais posta em causa a patogenicidade do VHG, nada se sabe acerca dum eventual papel no desencadear de fenómenos auto-imunes, à semelhança do que tem sido sugerido para outros vírus, particularmente para o VHC, embora com grandes variações entre as séries<sup>36,37</sup>. Apesar de quase toda a evidência actual apontar para a ausência de hepatotropismo e patogenicidade hepática, será ainda cedo para excluir algum papel patogénico extra-hepático deste vírus<sup>29</sup>.

A percentagem de casos com ARN-VHG no soro, sobretudo nos doentes também infectados por outros vírus, ou portadores doutras afecções hepáticas, era muito signifi-

cativa se o VHG fosse verdadeiramente patogénico. Por isso um dos nossos objectivos principais era avaliar o papel da infecção pelo VHG. Nesse sentido e atendendo aos números em causa, procurámos, nos doentes com hepatites crónicas B e C, comparar a gravidade histológica dos doentes com e sem infecção pelo VHG.

Do ponto de vista clínico, como seria de esperar pelo conhecimento do carácter habitualmente assintomático de todas as hepatites virais, não encontramos qualquer aspecto particular nos doentes infectados pelo VHG. Quando avaliamos a histopatologia hepática dos doentes com hepatite crónica C, não encontramos diferenças significativas entre os doentes com e sem infecção associada pelo VHG. Já ao analisarmos os casos de hepatite crónica B, verificámos que, dos quatro doentes com associação das infecções B e G, três apresentavam lesões histológicas mais graves. Contudo, a presença de consumo alcoólico excessivo em qualquer deles faz-nos pensar que era esse o verdadeiro motivo da sua maior gravidade. No entanto, porque este aspecto não está ainda bem estudado, pensamos ser cedo para, com números tão pequenos, tirarmos conclusões definitivas.

Uma lição importante a retirar da descoberta do VHG e da posterior desvalorização (prematura?) da sua patogenicidade é a da distinção, seguramente cada vez mais importante, entre associação e relação causal. A primeira tem uma base fundamentalmente epidemiológica e vai ser cada vez mais frequente à medida que novos agentes forem mais facilmente isolados. A segunda pressupõe que se cumpram os clássicos postulados de Koch, o que não se verifica no caso do VHG. Cada vez se torna mais importante receber as novidades científicas com cautela, sobretudo quando elas são apresentadas de forma espectacular.

Em conclusão, os nossos dados atestam que também em Portugal a infecção pelo VHG é frequente nos doentes com outras infecções pelos vírus das hepatites e em grupos de risco, como os hemodialisados, transplantados renais e toxicodependentes. Pelo contrário, não é comum nos casos de hepatite criptogénica, pelo que não é ainda este vírus que resolverá o diagnóstico etiológico desses casos. À semelhança do que se veio a verificar noutros centros, o VHG parece não se associar a doença hepática grave, podendo mesmo questionar-se a sua acção patogénica. Pensamos não se encontrar ainda bem esclarecido o possível papel deste vírus quando associado aos vírus das hepatites B e C, designadamente atendendo à possibilidade de interferência viral. Esse aspecto merece ser estudado, sobretudo atendendo ao facto do VHG ser um co-infectante comum nos casos de hepatite crónica B ou C.

## Bibliografia

1. Alter HJ, Bradley DW. Non-A, non-B hepatitis unrelated to the hepatitis C virus (non-ABC). *Sem Liver Dis* 1995; 15: 110-120.
2. Alter MJ, Gallagher M, Morris TT, Moyer LA et al. Acute non-A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection. *N Engl J Med* 1997; 336: 741-746.
3. Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, Wages J et al. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 747-754.
4. Deinhardt F, Holmes AW, Capps RB, Popper H. Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys. Transmission of disease, serial passage and description of liver lesions. *J Exp Med* 1967; 125: 673-687.
5. Simons JN, Pilot-Matias TJ, Leary TP, Dawson GJ et al. Identification of two flavivirus-like genomes in the GB hepatitis agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3401-3405.
6. Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, Pilot-Matias TJ et al. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nature Medicine* 1995; 1: 564-569.
7. Linnen J, Wages Jr J, Zhang-Keck Z-Y, Fry KE et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996; 271: 505-508.
8. Leary TP, Muerhoff AS, Simons JN et al. Sequence and genomic organization of GBV-C: a novel member of the Flaviviridae associated with human non-A-E hepatitis. *J Med Virol* 1996; 48: 60-67.
9. Alter HJ. The cloning and clinical implication of HGV and HGBV-C (editorial). *N Engl J Med* 1996; 334: 1536-1537.
10. Karayiannis P, McGarvey MJ. The GB hepatitis viruses. *J Viral Hepatitis* 1995; 2: 221-226.
11. Kim JP, Fry KE. Molecular characterization of the hepatitis G virus. *J Viral Hepatitis* 1997; 4: 77-79.
12. Masuko K, Mitsui T, Iwano K, Yamazaki C et al. Infection with hepatitis GB virus C in patients on maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1996; 334: 1485-1490.
13. Nakatsuji Y, Wai-Kuo Shih J, Tanaka E, Kiyosawa K, Wages Jr J, Kim JP, Alter HJ. Prevalence and disease association of hepatitis G virus infection in Japan. *J Viral Hepatitis* 1996; 3: 307-316.
14. deLamballerie X, Charrel RN, Dussol B. Hepatitis GB virus C in patients on hemodialysis (letter). *N Engl J Med* 1996; 334: 1549.
15. Aikawa T, Sugai Y, Okamoto H. Hepatitis G infection in drug abusers with chronic hepatitis C (letter). *N Engl J Med* 1996; 334: 195-196.
16. Martinot M, Marcellin P, Boyer N, Detmer J et al. Influence of hepatitis G virus infection on the severity of liver disease and response to interferon-alpha in patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997; 126: 874-881.
17. Tanaka E, Alter HJ, Nakatsuji Y, Shih W-K et al. Effect of hepatitis G virus infection on chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1996; 125: 740-743.
18. Lopez-Alcorocho JM, Millan A, Garcia-Trevijano ER, Bartolome J et al. Detection of hepatitis GB virus type C RNA in serum and liver from children with chronic viral hepatitis B and C. *Hepatology* 1997; 25: 1258-1260.
19. Wang JT, Tsai FC, Lee CZ, Chen PJ, Sheu JC, Wang TH, Chen DS. 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.
20. Yoshida M, Okamoto H, Mishiro S. Detection of the GBV-C hepatitis virus genome in serum from patients with fulminant hepatitis of unknown aetiology. *Lancet* 1995; 346: 1131-1132.
21. Kuroki T, Nishiguchi S, Tanaka M, Enomoto M, Kobayashi K. Does GBV-C cause fulminant hepatitis in Japan? *Lancet* 1996; 347: 908.
22. Kanda T, Yokosuka O, Ehata T, Maru Y et al. Detection of GBV-C RNA in patients with non-A-E fulminant hepatitis by reverse-transcription polymerase chain reaction. *Hepatology* 1997; 25: 1261-1265.
23. Kao JH, Chen PJ, Chen DS. GBV-C in the aetiology of fulminant hepatitis. *Lancet* 1996; 347: 120.
24. Tanaka M, Nishiguchi S, Tanaka T, Enomoto M, et al. Prevalence of GBV-C and hepatitis G virus variants in patients with fulminant hepatic failure in Japan. *J Hepatol* 1997; 27: 966-972.
25. Cotler SJ, Gretch DR, Bronner MP, Tateyama H et al. Hepatitis G virus co-infection does not alter the course of recurrent hepatitis C virus infection in liver transplantation recipients. *Hepatology* 1997; 26: 432-436.
26. Fried MW, Khudyakov YE, Smallwood GA, Cong M-E et al. Hepatitis G virus co-infection in liver transplant recipients with chronic hepatitis C and non-viral chronic liver disease. *Hepatology* 1997; 25: 1271-1275.
27. Pessoa MG, Terrault NA, Ferrell LD, Kim JP et al. Hepatitis G virus in patients with cryptogenic liver disease undergoing liver transplantation. *Hepatology* 1997; 25: 1266-1270.
28. Kudo T, Morishima T, Shibata M. Hepatitis G virus infection (letter). *N Engl J Med* 1997; 337: 276.
29. Theodore D, Lemon SM. GB virus C, Hepatitis G virus, or human orphan flavivirus? (Editorial). *Hepatology* 1997; 25: 1285-1286.
30. Colombatto P, Randone A, Civitico G, Monte Gorin J et al. Hepatitis G virus RNA in the serum of patients with elevated gamma glutamyl transpeptidase and alkaline phosphatase: a specific liver disease? *J Viral Hepatitis* 1996; 3: 301-306.
31. Miyakawa Y, Mayumi M. Hepatitis G virus - a true hepatitis virus or an accidental tourist? (editorial). *N Engl J Med* 1997; 336: 795-796.
32. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-1520.
33. Feucht H-H, Zöllner B, Polywka S, Knödler B et al. Distribution of hepatitis G viremia and antibody response to recombinant proteins with special regard to risk factors in 709 patients. *Hepatology* 1997; 26: 491-494.
34. Carvalho A, Leitão S, Martins R, Gomes HV, Borges JL, Porto A. Hepatite C em hemodialisados e transplantados renais: replicação viral em doentes com anti-VHC positivo. *GE - Jornal Port Gastroenterologia* 1995; 2: 23-28.
35. Wands JR, Blum H. Hepatitis B and C virus and alcohol induced liver injury (Editorial). *Hepatology* 1991; 14: 730-732.
36. Pawlotsky JM, Ben Yahia M, André C, Voisin MC et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994; 19: 841-848.
37. Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med* 1995; 123: 615-620.