

# Hepatitis viral delta

Bernardo Buitrago

El agente etiológico de esta grave variedad de hepatitis viral sólo fue identificado en 1977 por Mario Rizzetto en Italia, denominándolo virus delta y determinando que este ente nosológico estaba siempre asociado pero era totalmente diferente del virus de la hepatitis B (VHB).

Es un virus imperfecto, perteneciente al Reino Vegetal, del tipo "satélite", siendo el único virus de plantas que infecta al hombre. Mide 35 a 37 nanómetros; no posee capacidad de replicación autónoma y para suplirla le es totalmente indispensable utilizar al antígeno de superficie (AgHBs) del VHB o de alguno de los otros hepadnavirus. El virus de la hepatitis delta (VHD) posee un genoma central de ARN de cadena sencilla con 1682 nucleótidos y con un peso molecular de 500.000 con los cuales forma el antígeno proteico interno (AgHD), siendo capaz, autónomamente, de fabricar su envoltura proteica. Este ARN va a elaborar bastoncillos que se localizan en el nucleoplasma de los hepatocitos previamente infectados por el VHB.

## Características clínicas

La infección humana por el VHD tiene dos variantes:

1. La co-infección con el VHB.

2. La sobre-infección de un individuo portador del VHB.

En las dos variedades puede manifestarse clínicamente como un proceso agudo, como una forma fulminante, como una variedad crónica o como forma asintomática.

La co-infección, en su variedad aguda, tiene una incubación igual a la de la hepatitis viral B sola y también es indistinguible de otras hepatitis virales. Se define la co-infección cuando la infección por VHD ocurre entre dos y cinco semanas después de la aparición de la sintomatología de la HVB, produciendo entre 10% y 20% de los afectados, dos elevaciones de las ALT que constituyen una enfermedad bifásica con aparición de un segundo pico de elevación de las ALT. Esta co-infección se resuelve en la mayoría de los casos y sólo de 0% a 4% evoluciona a la variedad de portador crónico de HVB-HVD. Además, entre las personas que desarrollan la forma de hepatitis fulminante (HF) se ha observado que 25% de éstas fueron causadas cuando había co-infección HVB-HVD, con cifras de mortalidad que oscilan entre 0% y 17% y que, entre quienes desarrollan el tipo agudo de hepatitis por esta co-infección requieren más frecuentemente de hospitalización. Los anticuerpos anti-delta (anti-VHD) se encuentran en la mayoría de los casos y en la co-infección siempre predomina el IgM anti-VHD y los del tipo IgG sólo aparecen, a títulos bajos, cuando se está neutralizando la replicación de los dos virus.

La sobre-infección produce un episodio de hepatitis

---

Dr. Bernardo Buitrago: Jefe Grupo de Patología, Sección de Diagnóstico, Investigación y Referencia; Instituto Nacional de Salud, Sanafé de Bogotá.

Tabla 1. Hepatitis viral B asociada con hepatitis viral delta.

Hepatitis aguda por virus B asociada con virus delta	Más severa que otras hepatitis
Mortalidad por hepatitis aguda B sola	1%
Mortalidad por hepatitis aguda B asociada con hepatitis delta	2% a 20%
Evolución de la hepatitis aguda B asociada con hepatitis delta a la cronicidad	Co-infección 5% Super-infección 70% a 80%
— Hqqhpci rg'lj . '3; ; ; %8+''	

Tabla 2. Las dos formas de hepatitis aguda delta.

Características	Co-infección	Super-infección
Infección por J VB	aguda	crónica
Infección por J VB	aguda	aguda a crónica
Tasa de Mortalidad en la Forma aguda	1 a 10%	5 a 20%
Tasa de mortalidad en la forma crónica	menor 5%	mayor 75%
HBsAG en suero	POS transitorio	POS usualmente persistente
IgM anti-HBc	POS	POS
anti-HVD	± transitorio	POS usualmente persistente
IgM anti-UVD	POS transitorio	POS usualmente persistente
ARN HVD en suero	POS transitorio	POS usualmente persistente
IIVD Ag en hígado	POS transitorio	POS usualmente persistente
± Prueba con resultado variable POS. o NEG.		— Hoofnagle JH, 1989 (6)

aguda en 50% a 70% de los infectados y puede ocurrir en una variedad totalmente asintomática en los restantes 50% a 30% de pacientes portadores de VHB que no relatan una historia previa de hepatitis, entre quienes se detecta el anti-VHD. La hepatitis aguda producida por la sobre-infección no se diferencia clínicamente de otros tipos de hepatitis virales y, en esta, raramente se observa la forma bifásica. En USA y en Europa esta sobre-infección representa entre 8% y 16% de los casos de HF. En la sobre-infección por VHD se descubre con poca frecuencia en el suero de los pacientes, aunque ha sido en el tejido hepático de algunos pacientes con HF cuyos sueros eran negativos para el VHD. El marcador IgM y el anticuerpo total anti-HVD se hacen positivos durante la fase aguda y el anti-HVD se encuentra con títulos superiores a 1:1000 y el marcador IgG anti-HVD sólo comienza a detectarse cuando la inflamación del hígado está mejorando, con un descenso y desaparición sincrónica del marcador IgM anti-HVD, indicando una inhibición de la replica activa del VHD. El resultado final de la sobre-infección va a evolucionar a las formas crónicas de hepatitis en 20 a 90% de estos

pacientes y la infección por VHD se encuentra con mayor frecuencia en la hepatitis crónica activa (HCA) y en la cirrosis, que en aquellos pacientes que sólo tienen hepatitis crónica persistente (HCP). Aun más, entre personas hepatitis delta-positivas con hepatopatía crónica, éstas tienden a ser más jóvenes que aquellas hepatitis delta-negativas, indicando una progresión más rápida de la enfermedad hepática en los casos infectados con el VHD. Así pues, según pudo encontrarse en el estudio de los indígenas yucpas en Venezuela, en 1985, Hadler SC y col, el 45% de ellos desarrollaban enfermedad hepática de grado moderado a severo entre dos y cinco años después de adquirir la infección por VHD y 24% evolucionaban una enfermedad leve con moderada elevación de las ALT; solo 30% no revelaban hepatopatía, en contraste con los infectados con VHB sin adición de VHD entre quienes solo 4% presentaban enfermedad hepática de grado moderado a severo y en 82% no había alteraciones de las ALT. Algunos estudios complementarios muestran que, especialmente, entre donantes de sangre o en familias con hepatitis crónica delta o en población general, hay

Tabla 3. Métodos diagnósticos para hepatitis B asociada con hepatitis delta.

FORMAS DE INFECCION	TECNICAS	RESULTADOS
CO-INFECCIÓN	IgM anti-HBc (RIA o ELISA) ARN HVD y anti-HVD (RIA) anti-HVD (RIA)  Aminotransferasas	POSITIVO en suero POSITIVOS en suero durante la incubación POSITIVO en suero por corto tiempo, con títulos bajos y por breve tiempo, después de la aparición de los síntomas. ELEVADAS usualmente en forma bifásica
SUPER-INFECCIÓN	HBsAg (RIA o ELISA) ARN HVD anti-HVD (RIA) Aminotransferasas	POSITIVO en suero POSITIVO en suero con títulos bajos POSITIVO en suero en forma permanente y elevada ELEVADAS
CRÓNICAS	HBsAg (RIA o ELISA) anti-HVD (RIA)	POSITIVO en suero POSITIVO en suero por encima de 1:100
CONFIRMACIÓN DE LA INFECCIÓN	HVD (Inmuno-Histoquímica)	POSITIVO en hígado
SENSIBILIDAD DE LOS MÉTODOS	IgM anti-HD (RIA) Westerns blot Hibridización molecular ARN HVD	MEJOR que anti-HVD total MEJOR que IgM anti-HVD EL MEJOR de todos para evaluación de réplica viral
— Hoofnagle JH, 1989 (6)		

portadores de HVB con infección por VHD adicional, no presentan enfermedad; entre ellos, se ha observado que en 38% las pruebas de función hepática son anormales y que 16% tienen hepatitis crónica activa y/o

cirrosis no sintomáticas, al contrario de lo hallado entre portadores de HVB sin infección por VHD, entre quienes sólo 9% tienen ALT anormal y sólo 1% revelan HCA o cirrosis. Ver Tablas 1,2, 3,4.

Tabla 4. Diagnóstico serológico de la infección por virus de hepatitis delta.

Prueba serológica	Co-infección aguda por virus delta	Sobre-infección aguda por virus delta	hepatitis crónica por virus delta
HBsAg	POS	POS	POS
IgM anti-HBc	POS	NEG	NEG
anti-HVD	POS* En forma transitoria y con títulos bajos	POS* Usualmente permanente y con elevación de los títulos	POS* Permanente y con títulos elevados
HVD en hígado	POS	POS	POS (++)
* Como mínimo debe estudiarse el HVD en suero en una muestra de la fase aguda y otra de la convalecencia. Este anticuerpo puede aparecer transitoriamente, con títulos bajos, elevándose posteriormente durante la fase aguda. -Hoofnagle JH, 1989 (6).			

Tabla 5. Probables mecanismos de contagio con el virus delta.

Clase de exposición	Grupos de riesgo
<b>PARENTERAL DIRECTO</b> Agujas hipodérmicas contaminadas: Productos derivados de la sangre: Perinatal:	Drogadictos parenterales Hemofilicos Receptores de transfusiones (raro) niños nacidos de madres portadoras de HVB+HVD que sean AgHBe-positivas
<b>PARENTERAL INDIRECTO O INAPARENTE</b> Por lesiones cutáneas abiertas: Por contaminación ambiental: Incierto:	Habitantes de regiones endémicas de HVB+HVD Unidades de hemodiálisis Asilos para retardados mentales Contacto intradomiciliario con portadores HVB+HVD
<b>SEXUAL</b>	Contacto heterosexual con pacientes con hepatitis aguda HVB+HVD o con portadores HVB+HVD Homosexuales masculinos
— Fields HA y Hadler SC, J Clin Immunoassay 1986.	

El hecho de que en la sobre-infección la enfermedad hepática tienda a hacerse persistente crónica, con también persistencia del VHD, constituye un pilar en cuanto al mantenimiento de la infección y a su diseminación en una comunidad.

### Epidemiología

Las formas de transmisión de la HVD son muy similares a las de la HVB y a las del VIH y aparecen descritas en la Tabla 5.

Debido a la dependencia total del VHD de AgHBs del VHB, su prevalencia de infección está íntimamente ligada con éste. En las formas agudas de HVB-HVD, por medio de sondas de ARN se ha detectado el ARN-delta en 61% de los casos y en 58% de los pacientes con la variedad crónica, coincidiendo con la antigenemia delta en el suero de la mayoría de los enfermos, el cual no fue encontrado en 18 portadores de HVB con anticuerpos anti-VHD, quienes no tenían evidencia de hepatopatía crónica. La presencia del ARN-delta en casos de enfermedad crónica estaba muy relacionada con la actividad de la hepatitis, hallándose en 92% de individuos con HCA, en 58% de HCA con cirrosis y sólo en 14% de personas con cirrosis inactiva; sin embargo, alrededor de 30% de pacientes entre quienes se detectó el AgHD en hígado, fueron negativa en el examen serológico para el ARN-delta, sugiriendo que la sensibilidad de esta prueba serológica es inferior a la de la inmuno-histoquímica en biopsias de hígado. Por

lo tanto, los enfermos de HVD, sea aguda o crónica con AgHD en hígado son claramente virémicos y deben ser considerados como infectantes para otros individuos, a partir del estudio realizado en 1986 por Smedile A., en Italia.

Con respecto a la Tabla 5, es conveniente ampliar algunos conceptos. Así tenemos que, en Colombia, la transmisión inaparente de sangre por vía percutánea a través de heridas abiertas como las que se presentan en el impétigo, la escabiosis, las picaduras de insectos y otras dermatosis, así como el empleo comunitario de cepillos de dientes o rasuradoras o aún más curioso, entre los indígenas bari del Norte de Santander, el uso de una espina de un árbol, más usualmente del árbol de limón, en forma comunitaria para ejecutar la acción de extraerse las niguas (*Tunga penetrans*), denominada "potacere" en lengua yuepa. En áreas de elevada prevalencia de infección como la anterior, la transmisión intrafamiliar es la regla, aún en ausencia de una obvia exposición a la sangre; en 1984, Govindarajan S y col., encontraron en áreas de alta endemicidad para HVD en Italia, que la forma de transmisión más usual era la horizontal ya que los contactos HVD-positivos transmitieron la infección a 75% de sus cónyuges y a 25% de sus niños.

En forma muy general, los niveles de prevalencia de infección por VHD a nivel mundial, serían:

1. Muy baja prevalencia: 0% a 2% en portadores asintomáticos de HVB y menos de 5% en casos de hepa-

titis crónica B.

2. Baja prevalencia: 0% a 9% en portadores asintomáticos de HVB y de 10% a 25% en casos de hepatitis crónica B o cirrosis.
3. Moderada prevalencia: 10% a 19% en portadores asintomáticos de HVB y de 30% a 50% en pacientes con hepatitis crónica B.
4. Elevada prevalencia: 20% o más, en portadores asintomáticos de HVB y de más de 60% en casos de hepatitis crónica B.

La infección por VHD guarda relación con las prevalencias de infección por VHB y por lo tanto en las regiones conocidas como de baja endemicidad para el segundo (inferior a 1% de portadores de HVB) serían: EE.UU., Canadá, Norte y occidente de Europa, el cono sur de Suramérica incluyendo el Sur de Brasil, Australia y Nueva Zelandia. Los países con endemicidad moderada para HVB (2% a 5% de portadores) serían: sur y oriente de Europa, Norte de Africa, Oriente Medio, Unión Soviética, el subcontinente indio, siendo muy variable en la mayor parte de América Central y norte de Suramérica, lo cual también ocurre en Italia. Tenemos pues, que en algunas regiones de Colombia como la Costa Atlántica, Norte de Santander, Guainía, Vaupés, Amazonas esta prevalencia es alta, lo mismo que en el nor-occidente de Venezuela y en la cuenca amazónica, predominantemente entre los pobladores indígenas.

La HVD tiene prevalencia moderada a elevada en el norte de Kenia y es casi completamente nula en Africa del Sur y Zimbabwe; presumiblemente también es alta en la República Africana Central, en donde recientemente fue descrito un brote epidémico idéntico al de Venezuela y Colombia y posiblemente es también elevada en Zaire, en tanto que en Senegal, Gambia y Liberia parece ser de un nivel bajo a moderado. En el norte de Kenia la prevalencia oscila entre 1% y 31% ,en el sur y en el norte, respectivamente. A nivel del Lejano Este tiene una prevalencia muy baja en todas las regiones estudiadas de China, países de Indochina, Filipinas, Corea y Japón. En las muchas islas del Pacífico la prevalencia es moderada y el VHD parece haber sido introducido allí por la migración de poblaciones orientales. En el estudio clínico y serológico que fue pionero en Latinoamérica durante 1979 a 1981 en la etnia yuepa del nor-occidente venezolano, en la frontera con Colombia, realizado por Hadler SC y col., se descubrió infección por VHD en 149 indígenas, de los cuales murieron 34 y se acompañó en los sobrevivientes de frecuente progresión a las formas crónicas.

Teniendo en cuenta los estudios realizados en poblaciones indígenas, especialmente de la Amazonia colombo-Brasilera parece que los niños al llegar a la edad de 10 años se encuentran infectados con el VHB

el 60% de ellos y cuando llegan a los 14 años, el 50% de ellos tiene infección por VHD. Sin embargo, cuando la población llega a edades superiores a los 40 años, aunque la prevalencia de HVB llega a 97%, la de HVD no excede el 50%, lo cual es hipotéticamente debido a la elevada mortalidad de la población entre los 15 a 39 años.

### Tratamiento y prevención

El empleo del interferon alfa en la hepatitis delta aguda o crónica produce un descenso moderado de las aminotransferasas y las bilirrubinas, acompañado de una mejoría de los pacientes; sin embargo, en las formas crónicas, todo el cuadro clínico y de laboratorio regresa a sus cifras anteriores cuando se suspende la aplicación del interferon alfa. Un estudio reciente muestra que el empleo de corticosteroides por un tiempo breve y con una interrupción brusca, seguida del empleo de interferon alfa, ha producido depuración de los virus de la HVB y de la HVD, en un 30% de los pacientes con hepatitis crónicas producidas por estos dos virus.

En la hepatitis fulminante delta se ha empleado en forma experimental, pero con resultados moderadamente aceptables, el fosfonofornato trisódico (PFA) que es un inhibidor de la ADN polimerasa y que también parece ofrecer aceptables resultados en la HVB sola.

Las formas crónicas no responden a los esteroides ni a las drogas anti-inflamatorias como la azatioprina.

En los pacientes con hepatitis fulminante, que presenten disminución de sus aminotransferasas con respecto a los elevados niveles de la fase inicial y en especial de la AST y también disminución de su hepatomegalia inicial, con estado de coma profundo, debe ser considerada como única posibilidad de sobrevida, el trasplante hepático.

### ABSTRACT

The etiologic agent of this severe form of hepatitis was identified by Rizzetto et al in Italy in 1977. The Delta virus resembles satellite viruses of plants which can not replicate without another specific virus. In this particular case hepatitis B virus is the helper agent. Clinically this form of hepatitis is characterized by two presentations: coinfection, which means simultaneous infection of a host with hepatitis B virus and hepatitis D virus. This variety of hepatitis can present with two distinct peaks of transaminases and usually resolves completely in most of the cases, however 0-4% can evolve to chronic hepatitis and 25% of the cases of fulminant hepatitis are due to this viral association. The diagnosis can be established demonstrating anti-HDV IgM or HDV-RNA or HDV antigen in the serum.

In essence coinfection makes acute hepatic failure more common and the mortality is significantly higher than hepatitis B infections by itself. The second type of clinical presentation is superinfection, which means infection with the Delta virus of a patient previously infected with the hepatitis B virus (healthy carrier). Initially the patient develop a typical acute viral hepatitis in 50-70% of the cases, and 30-50% can have asymptomatic infection. The real problem with this presentation is that 20-90% of the cases evolved to chronicity: chronic active hepatitis and cirrhosis. The diagnosis can be made demonstrating anti-HDV IgM and anti-HDV IgG, although this last one is usually transitory. A liver biopsy can show HDV RNA or HDV antigen using special immunostainings. The epidemiology of Delta hepatitis is very similar to hepatitis B, and the agent is transmitted mainly through blood transfusions, IV drug addiction, perinatally, sexually and in some areas in Latinamerica through cutaneous lesions.

The prevalence in the world is similar to hepatitis B with areas of low endemicity, less than 1%: (USA, Canada, Northand Western Europe, South part of Southamerica, Australia and New Zealand). Moderate endemicity, 2-5% (South and Eastern Europe, North of Africa, Middle East, Soviet Union, Indian Subcontinent), High endemicity: (Colombian Atlantic coast, Santanderes, Guainia, Vaupcs, Amazonas). Epidemic

outbreaks have been described in the Venezuelan border (Yucpa Indians) with very high mortality in the young population, also in the Colombian Sierra Nevada, Urabá and Amazonas. The treatment of this form of hepatitis is very difficult and most of the patients evolves to liver failure despite the use of Interferon and more recently trisodic Phosphonophormato. Liver transplantation has been used with good results, however most of the surviving patients developed infection of the new graft. The Hepatitis B vaccine prevents this type of hepatitis.

#### BIBLIOGRAFIA

1. **Buitrago B, Martínez M, Hadler SC, et al.** The hepatitis delta virus. Surveillance of hepatitis delta virus Infection in Colombia, South America. Wiley-Liss. New York, N.Y. 1991.
2. **Fields HA & Hadler SC.** delta hepatitis: A Review. *J Clin Inrmmoassay* 1986; **9**(3): 128
3. **Hadler SC, Rivero D & Monzón M.** Ongoing Studies of delta Infection in the Yucpa Indians. *Hepatology* 1985; **5**: 964.
4. **Hoofnagle JH.** Type D (delta) hepatitis. *JAMA* 1989; **261**: 1321.
5. **Maynard JE et al.** The hepatitis delta virus and Its Infection, delta hepatitis in the Americas: An overview. Alan R. Liss. New York. N.Y. 1987; p. 493.
6. **Nordenfelt E.** Foscamet: A Possible Drug Treatment of Fulminant HBV and HDV hepatitis. The hepatitis delta virus and Its Infection. Alan R. Liss. New York. N.Y. 1987.
7. **Popper H, Buitrago B, Hadler SC, et al.** The hepatitis delta virus and Its Infection. Pathology of hepatitis delta Infection in the Amazon Basin. Alan R. Liss. New York. N.Y. 1987; p. 121.