

## VIRUS TT (TTV)

## ¿ES UN VERDADERO CAUSANTE DE HEPATITIS?

JORGELINA L. BLEJER, HORACIO J. SALAMONE

*Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Fundación Favaloro, Buenos Aires*

**Resumen** El virus TT (TTV), se detectó en sangre de tres pacientes con hepatitis postransfusional que eran negativos para todos los marcadores de virus de hepatitis conocidos. Los títulos de ADN viral estaban correlacionados con los niveles de aminotransferasas séricas (ALT). Además, se aisló el virus de hígado con títulos iguales o mayores a los de los sueros correspondientes. Posteriormente se comprobó que la mayoría de las personas TTV positivas no presentan evidencias bioquímicas o histológicas de enfermedad hepática. TTV tiene una distribución mundial, con una alta prevalencia en la población general, y existen evidencias de que es transmisible a través de transfusiones sanguíneas, por vía entérica y de madre a hijo. Existe una importante cantidad de estudios que sugieren que este virus no es una causa significativa de enfermedad hepática crónica o aguda y hasta ahora no se ha descripto ninguna asociación de la infección con otras enfermedades.

**Abstract** *Is TT virus (TTV) a true hepatitis virus?* TT virus (TTV) was first detected in the blood of three patients with elevated serum alanine aminotransferase following transfusion who were negative for all known hepatitis viruses. This virus exhibited hepatotropism, and its titers correlated with elevation in serum aminotransferase concentration suggesting that it was a true hepatitis virus. Moreover, it was demonstrated that the presence of TTV DNA is not associated with biochemical or histologic evidence of liver injury. The virus has been found worldwide with a high prevalence in the general population and there is evidence that it may be transmitted by parenteral exposure to blood, enterally and transmitted from mother to child. An association between TTV infection and acute or chronic hepatitis or other diseases has not been consistently observed.

**Key words:** TTV, hepatitis, viral DNA

A partir del descubrimiento de los marcadores para la detección de hepatitis A (VHA) y B (VHB) en la década del '70, fue evidente la existencia de hepatitis postransfusionales causadas por otros agentes no identificados. Los patógenos desconocidos se denominaron virus no A no B hasta que fue identificado el virus de hepatitis C (VHC) en 1989<sup>1</sup>. Se encontró que este último era el responsable en la gran mayoría de los casos de hepatitis en pacientes que habían recibido transfusiones sanguíneas<sup>2</sup>. A pesar de esto, en aproximadamente el 5% de los mismos, no se puede identificar al agente etiológico<sup>3</sup> y en la mayoría de los pacientes con hepatitis fulminante, no se han detectado marcadores de hepatitis virales<sup>4</sup>. Las hepatitis crónicas sin marcadores serológicos de infección por VHB o VHC, se han clasificado como criptogénicas<sup>3</sup>.

Se propuso como candidato al virus de la hepatitis G (VHG), identificado en 1995-6<sup>5,6</sup>, pero luego no se pudo

demostrar fehacientemente una asociación del mismo con hepatitis u otra enfermedad<sup>7,9</sup>. Tampoco hay evidencia de replicación del virus en hígado<sup>10</sup>.

En 1997, mediante la utilización de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se identificó un nuevo virus asociado con hepatitis postransfusional en tres de cinco pacientes en Japón, quienes eran negativos para todos los marcadores de virus de hepatitis conocidos<sup>11</sup>. Los títulos de ADN viral se correlacionaban con los niveles de aminotransferasas séricas (ALT). Además, se aisló el virus del hígado con títulos iguales o mayores a los hallados en los sueros correspondientes.

Este virus, que se denominó TT por las iniciales del paciente del cual se aisló, exhibía hepatotropismo, y sus títulos se correlacionaban con elevación de concentración de ALT, sugiriendo que era un verdadero virus causante de hepatitis<sup>11</sup>. Coincidentemente, las siglas TTV se aplican también a *transfusion-transmitted virus* (virus transmitido por transfusión).

Posteriormente se comprobó que la mayoría de las personas TTV positivas no presentan evidencias bioquímicas o histológicas de enfermedad hepática<sup>12</sup>. La prevalencia del TTV en la población general es muy alta. Los porcentajes de donantes de sangre positivos para TTV en distintos países son variables y se detallan en la

Recibido: 6-III-2000

Aceptado: 28-IV-2000

Dirección postal: Dra. Jorgelina L. Blejer, Sección Medicina Transfusional, Fundación Favaloro, Av. Belgrano 1746, 1093 Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11) 4378-1242

e-mail: medtrans@ffinme.edu.ar

TABLA 1.- Prevalencia de TTV en donantes de sangre

País	N° donantes	Prevalencia (%)	Autor (Referencia)
Inglaterra	1 000	19	Simmonds, 1998 <sup>13</sup>
USA	150	10.7	Suresh, 1999 <sup>14</sup>
USA	100	1.0	Charlton, 1998 <sup>15</sup>
Japón	290	12	Okamoto, 1998 <sup>16</sup>
España	168	13.7	Giménez-Barcons, 1999 <sup>17</sup>
Corea	100	14	Nakano, 1999 <sup>18</sup>
Alemania	200	14	Schröter, 1999 <sup>19</sup>
Egipto	109	29	Gad, 2000 <sup>20</sup>
Brasil	72	62	Niel, 1999 <sup>21</sup>
Francia	56	5.3	Biagini, 1998 <sup>22</sup>
Tailandia	200	7	Poovorawan, 1998 <sup>23</sup>
Tailandia	105	36	Tanaka, 1998 <sup>24</sup>
Egipto	95	85	Abe, 1999 <sup>39</sup>
Nepal	177	82	Abe, 1999 <sup>39</sup>
Bolivia	95	78	Abe, 1999 <sup>39</sup>

Tabla 1. Varían desde aproximadamente el 2% en Inglaterra<sup>13</sup>, 1 al 10% en EE.UU.<sup>14, 15</sup>, 12% en Japón<sup>16</sup>, 13.7% en España<sup>17</sup>, 14% en Corea<sup>18</sup>, 14% en Alemania<sup>19</sup>, 29% en Egipto<sup>20</sup>, hasta prevalencias muy altas como el 62% en Brasil<sup>21</sup>. En Francia, la prevalencia en donantes de sangre es baja, del 5.3%<sup>22</sup> y en Tailandia entre el 7 y 36%<sup>23, 24</sup>. Este rango tan amplio se debería a una distribución geográfica desigual y/o a que se han utilizado distintos métodos de extracción de ácidos nucleicos, así como diferentes cebadores en la PCR<sup>25-27</sup>, lo que indicaría que la prevalencia puede subestimarse en algunos casos<sup>28</sup>.

Takahashi y col.<sup>25</sup> encontraron que un nuevo grupo de cebadores (T801 y T935) era entre 10 y 100 veces más sensible que los reportados previamente para detectar ADN de TTV. El virus se detectó en el 92% de los individuos, comparado con el 23% que fue positivo con los cebadores utilizados por Okamoto y col.<sup>16</sup>. Posteriormente, otros autores, estudiando la prevalencia de TTV en niños transfundidos, observaron que, utilizando el grupo de cebadores de Takahashi, era mayor que con el de Okamoto<sup>27-30</sup>.

El TTV se puede adquirir en edades muy tempranas, particularmente en países con altas prevalencias en la población general y no se registran diferencias en los porcentajes según el sexo<sup>24, 31, 32</sup>.

En Japón, el 5.1% de 197 niños de un centro pediátrico general tenía ADN de TTV en suero<sup>33</sup>, en la República Democrática del Congo se detectó en el 54% de los niños<sup>34</sup> y en Italia el 63% de niños menores de 4 años hospitalizados resultaron virémicos<sup>32</sup>. En Brasil, el 17% de los niños menores de 11 años estudiados sin enfermedades hepáticas, fue positivo para ADN viral, inclu-

yendo dos de cinco menores de un año<sup>35</sup>; en Taiwan, la prevalencia en este grupo etario también fue del 17%, incrementándose al 33% en niños de 6 a 15 años<sup>36</sup>.

Varios estudios demuestran un aumento gradual en la prevalencia de TTV de acuerdo con la edad<sup>26, 27, 31, 35, 37, 38</sup>. En Escocia, donde la prevalencia en donantes de sangre es muy baja (1.9%), el ADN para TTV se encontró en el suero de los donantes mayores de 30 años, pero no en los de menor edad<sup>13</sup>. Un estudio multicéntrico realizado en 10 países incluyendo individuos sanos y en riesgo, demostró un porcentaje de infección muy alto y más frecuente en mayores de 10 años<sup>39</sup>.

Por otra parte, Maggi y col.<sup>32</sup> no encontraron variación de las prevalencias en diferentes grupos etarios.

### Vías de transmisión

Varios estudios han indicado la importancia de la vía transfusional en la transmisión de la infección por TTV<sup>40-42</sup>.

Se encontró una alta prevalencia de infección en pacientes que habían tenido riesgo parenteral. En Japón fue positivo el 68% de los hemofílicos, el 46% de los pacientes en hemodiálisis y el 40% de los drogadictos por vía intravenosa (DVI), mientras que en la población de donantes de sangre la prevalencia alcanzó el 12%<sup>16</sup> y en Taiwan fue del 67.5% en pacientes talasémicos, 70% en hemofílicos, 26% en pacientes en hemodiálisis y 28% en DVI, porcentajes significativamente mayores al obtenido en adultos sanos (10%)<sup>43</sup>.

Se detectó ADN viral en pacientes con hemofilia<sup>13, 32, 44, 45</sup>, en DVI<sup>22, 23, 46</sup>, en pacientes con beta talasemia<sup>47</sup> y politransfundidos<sup>48</sup>. En todos estos casos la prevalencia

fue significativamente mayor que en la población general.

También se demostró la presencia de ADN de TTV en distintos lotes de concentrados de factor VIII, inmunoglobulina intramuscular e intravenosa y en mezclas de plasma obtenidos en diferentes países<sup>13, 49</sup>. Estos datos indican la importancia del riesgo parenteral en la adquisición de la infección pero, por otra parte, también resultan positivos pacientes sin este riesgo, lo que indicaría la existencia de otras vías de transmisión<sup>19, 21</sup>.

Es interesante hacer notar que la prevalencia observada en trabajadores de la salud no fue diferente a la de la población control<sup>50</sup>.

El virus también se detectó en saliva, heces y bilis de pacientes infectados, sugiriendo que puede transmitirse entéricamente<sup>51-53</sup>.

En cuanto a la transmisión congénita, Prati y col.<sup>54</sup> en 101 mujeres embarazadas detectaron 9 positivas para TTV, pero ninguno de sus bebés resultó virémico, sugiriendo que la transmisión intrauterina no es común. Estudios realizados en Japón encontraron que 9 de 21 niños nacidos de mujeres portadoras de TTV seroconvirtieron a DNA para TTV a los 4 meses y entre los niños amamantados, el rango de seroconversión tendía a incrementarse al aumentar el período de lactancia. Esto indicaría la posibilidad de infección posnatal vertical<sup>55</sup>.

Yokozaki y col.<sup>30</sup>, utilizando los cebadores de mayor sensibilidad desarrollados por Takahashi, trabajaron con muestras pareadas de 48 madres y sus bebés. Casi el 90% de los sueros maternos fue positivo para ADN de TTV y el virus estaba presente en el 56% de las muestras de leche materna, pero los sueros de los recién nacidos y las muestras de cordón umbilical resultaron negativas. Resultó de gran interés que la mayoría de los niños seroconvirtieron durante el primer año de vida, lo cual podría deberse a que la transmisión se realizó a través de la leche materna. Otros estudios en Japón<sup>27</sup> describen resultados similares; no detectaron ADN de TTV en muestras de recién nacidos ni en sangre de cordón umbilical, mientras que sí lo hicieron en sueros y en leche maternos y la prevalencia va aumentando durante la infancia. La falta de detección del virus en los bebés de madres positivas pero sí en niños mayores, indicaría la falta de transmisión durante el embarazo, pero ésta podría ser efectiva a través de la leche materna.

Por otra parte, en Brasil<sup>35</sup> el 35% de 105 parturientas fue TTV positivo y el 19% de la sangre obtenida de su cordón umbilical también lo fue, mientras que resultaron negativas para TTV todas las muestras de cordón de las madres que eran negativas. En conclusión, estos autores encontraron que la prevalencia al nacimiento es del 6.5% y se incrementa al 17% en niños menores de 11 años, sugiriendo que muchos niños se infectan en sus primeros años de vida y sólo la minoría de los portadores de TTV se infectan perinatalmente. La transmisión

madre-hijo y la parenteral no alcanzan para explicar la alta prevalencia de adultos infectados por TTV y proponen la importancia de la vía entérica como se ha descrito en otros estudios. Para demostrar esta hipótesis buscaron la asociación entre infección por TTV y exposición al virus VHA, que se transmite entéricamente. Encontraron una asociación frecuente y significativa entre viremia de TTV y seropositividad para anti-VHA.

La transmisión por vía sexual no sería relevante<sup>23, 37</sup>.

## Filogenia

El TTV es un virus ADN de cadena simple sin envoltura, con un genoma circular y negativo de alrededor de 3 800 bases, tiene una densidad de 1.26 g/cm<sup>3</sup> en sacarosa y la partícula viral tiene un tamaño de 30-50 nm<sup>11, 16, 56</sup>.

Comparte características con la familia *Circoviridae* y *Parvoviridae*<sup>16, 56</sup> pero no existen similitudes significativas en las secuencias de ácidos nucleicos y se lo ha clasificado como un miembro de una nueva familia de virus, *Circinoviridae*, en base a sus particularidades distintivas moleculares y biofísicas<sup>56</sup>.

Se han demostrado al menos tres genotipos mayores y múltiples subtipos (designados 1a, 1b, 1c, 2a-f y 3) y no tendrían una distribución geográfica definida<sup>17, 40, 56, 57</sup>. Un probable cuarto genotipo se describió en Corea y Colombia<sup>18, 58</sup>. Posteriormente se los clasificó en al menos 16 genotipos<sup>26</sup>.

La mayoría de los pacientes están infectados con el genotipo 1<sup>32-36, 43, 46, 59</sup>. Sin embargo, la coinfección con genotipos múltiples es común, particularmente en pacientes politransfundidos, hemofílicos y hemodializados<sup>56, 60-62</sup>. Estudios recientes<sup>63</sup> indican divergencia de secuencias presentes en diferentes muestras del mismo individuo sugiriendo que cepas múltiples de TTV pueden infectar diferentes tejidos (cabello, piel, suero) del mismo individuo.

## Historia natural

La historia natural de la infección por TTV aún no ha sido definida.

Hasta el momento, la presencia de infección por TTV se ha basado en la detección de su ADN en suero o muestras de tejido, por lo tanto, se conoce muy poco acerca de la respuesta inmune al virus o del aclaramiento de la infección.

Varios estudios preliminares sugieren un bajo aclaramiento viral. Por ejemplo, Prati y col.<sup>47</sup> observaron que de 93 pacientes, el 97% permaneció virémico durante 3 años; Irving y col.<sup>64</sup> encontraron que persiste el ADN viral en suero en muestras tomadas con un intervalo de 6 años.

Por otra parte, muchos de los pacientes estudiados continuaron expuestos a productos sanguíneos y sería

probable que la persistencia del ADN viral no represente una infección crónica sino que implique reinfecciones.

Un interesante estudio reciente<sup>65</sup> presenta los hallazgos obtenidos en 173 pacientes politransfundidos; el 27.7% de ellos fue positivo para ADN de TTV. La influencia del número de transfusiones en la prevalencia de infecciones por agentes transmisibles por esta vía indicó que el TTV, VHC y VHG comparten la transmisión parenteral, pero que el TTV, en contraste con los otros dos virus, se transmite además por otras vías. Se observó en un período de estudio de 3.1 años que el 86% de los pacientes presentó cronicidad y la infección fue clínicamente benigna en todos los casos y que frecuentemente tiende a persistir. No encontraron evidencias clínicas de enfermedad ligadas potencialmente a la in-

fección con TTV y la mayoría de los portadores no presentó evidencia bioquímica de enfermedad hepática. La prevalencia de niveles de ALT elevadas fue mayor en el grupo TTV positivo pero los picos fueron transitorios y muy leves.

### Asociación con enfermedades hepáticas

En la Tabla 2 se describe la prevalencia de TTV en pacientes con diferentes enfermedades hepáticas.

Estudios realizados en Japón<sup>66</sup> encontraron que la prevalencia para ADN del TTV era significativamente mayor en pacientes con VHA (36%), VHB (35%), VHC (61%) y hepatitis no A-E (41%) que en controles sanos

TABLA 2.— Prevalencia de TTV en pacientes con diferentes enfermedades hepáticas en comparación con donantes de sangre

Enfermedad	Pacientes (%)	Donantes (%)	País	Referencia
Hep. fulminante	4/21 19	19/1 000 1,9	Inglaterra	Simmonds, 1998 <sup>13</sup>
Hep. fulminante	3/11 27	1/100 1	USA	Charlton, 1998 <sup>15</sup>
Hep. fulminante	9/19 47	34/290 12	Japón	Okamoto, 1998 <sup>16</sup>
Hep. fulminante	19/48 39, 5	23/168 13,7	España	G-Barcons, 1999 <sup>17</sup>
Hep. fulminante	5/11 45, 4	10/100 10*	Taiwan	Kao, 1999 <sup>43</sup>
Hep. aguda	5/12 41, 6	10/100 10*	Taiwan	Kao, 1999 <sup>43</sup>
Hep. fulminante	3/18 16	28/200 14	Alemania	Schöter, 1999 <sup>19</sup>
Hep. aguda	37/52 71	45/72 62	Brasil	Niel, 1999 <sup>21</sup>
Hep. fulminante	9/14 64	26/50 53*	Taiwan	Hsieh, 1999 <sup>36</sup>
Hep. aguda	6/13 46	26/50 53*	Taiwan	Hsieh, 1999 <sup>36</sup>
Hep. aguda	19/185 10, 3	12/100 12	Japón	Fukuda, 1999 <sup>38</sup>
Hep. aguda	44/125 35, 2	37/100 37*	Japón	Kanda, 1999 <sup>59</sup>
Hep. aguda	17/66 26	17/50 34*	Japón	Parquet, 1999 <sup>67</sup>
Hep. crónica	18/72 25	3/30 10*	Inglaterra	Naumonov, 1998 <sup>12</sup>
Hep. crónica	37/180 20,5	23/168 13,7	España	G-Barcons, 1999 <sup>17</sup>
Carcinoma hep.	20/67 29,9	23/168 13, 7	España	G-Barcons, 1999 <sup>17</sup>
Hep. crónica	13/71 18,3	14/100 14	Corea	Nakano, 1999 <sup>18</sup>
Cirrosis	1/10 10	14/100 14	Corea	Nakano, 1999 <sup>18</sup>
Carcinoma hep.	1/4 25	14/100 14	Corea	Nakano, 1999 <sup>18</sup>
Hep. crónica	12/22 55	26/50 53*	Taiwan	Hsieh, 1999 <sup>36</sup>
Cirrosis	12/19 63	26/50 53*	Taiwan	Hsieh, 1999 <sup>36</sup>
Cirrosis	5/33 15	1/100 1	USA	Charlton, 1998 <sup>15</sup>
Cirrosis	26/50 52	38/105 36	Tailandia	Tanaka, 1998 <sup>24</sup>
Carcinoma hep.	9/15 60	38/105 36	Tailandia	Tanaka, 1998 <sup>24</sup>
Hep. crónica	41/90 46	34/290 12	Japón	Okamoto, 1998 <sup>16</sup>
Hep. crónica	9/50 18	14/200 7	Tailandia	Poovorawan, 1998 <sup>23</sup>
Carcinoma hep.	9/98 9,2	14/200 7	Tailandia	Poovorawan, 1998 <sup>23</sup>
Hep. crónica	33/96 34,3	32/109 29	Egipto	Gad, 2000 <sup>20</sup>

Hep: Hepatitis \* Controles sanos

(12%) pero en ningún caso se observó incremento en el daño hepático tanto en pacientes con enfermedad aguda como crónica.

#### a) *Enfermedades hepáticas agudas*

En varios estudios se detectó ADN del TTV en pacientes con hepatitis agudas de etiología desconocida<sup>13, 15, 16, 17, 43</sup>, pero no hubo correlación con los títulos virales y las concentraciones de ALT séricas. Por lo tanto, no queda claro si el virus fue la causa de la enfermedad hepática o fue un encuentro casual. La mayor prevalencia de TTV en estos pacientes puede reflejar simplemente mayores grados de exposición al virus que los experimentados por los controles sanos; tampoco se puede descartar la posibilidad de que, en un grupo de estos pacientes infectados con TTV, este virus pueda causar daño hepático debido a características inherentes al huésped o al genotipo viral.

Por otra parte, en varios estudios no se encontraron diferencias en la prevalencia de TTV en pacientes con hepatitis fulminantes y agudas y controles<sup>19, 21, 36, 38, 59, 67</sup>.

#### b) *Enfermedades hepáticas crónicas de etiología desconocida*

Existen evidencias que sugieren que la presencia de ADN del TTV no estaría asociada con alteraciones bioquímicas o histológicas de daño hepático de etiología desconocida<sup>68</sup>. Sin embargo, cabe destacar que en Japón los hallazgos fueron diferentes, pues encontraron ADN de TTV más frecuentemente en donantes con ALT elevadas que en aquellos con ALT de niveles normales (22 vs 16%,  $p < 0.02$ )<sup>31</sup>.

Varios autores<sup>17, 25</sup> reportaron niveles comparables de ALT en donantes de sangre infectados y no infectados con TTV.

Un número importante de trabajos describe prevalencias similares de TTV en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas y controles<sup>12, 17, 18, 36</sup>. Por otra parte, otro estudio realizado en USA demostró una prevalencia de TTV mucho mayor en 33 pacientes con cirrosis criptogénica comparados con 100 donantes de sangre (15 vs 1%)<sup>15</sup>; en Tailandia el porcentaje de pacientes con cirrosis, positivos para TTV fue mayor que el de donantes de sangre<sup>24</sup> y en Japón se observaron resultados similares<sup>16</sup>. En ninguno de estos casos se implica necesariamente al TTV como factor causante de la enfermedad.

#### c) *Enfermedades hepáticas crónicas de etiologías conocidas*

Se ha observado que la prevalencia de ADN de TTV en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas de etio-

logía conocida fue mayor a la de la población control<sup>15, 23</sup>. Pero en la mayoría de los informes, el TTV no contribuiría al daño hepático; por ejemplo, estudios recientes en Japón<sup>69</sup> indican que títulos altos de ADN viral no afectan los niveles de ALT ni el daño hepático en pacientes infectados con VHC. Por lo tanto, la mayor prevalencia para TTV en pacientes con varias formas de enfermedades hepáticas sugiere que comparten factores de riesgo para la infección.

Kao y col.<sup>43</sup> observaron en Taiwan, donde son muy comunes las infecciones crónicas por VHC y VHB, que la prevalencia de infección por TTV era significativamente mayor en pacientes con hepatitis crónica por virus C que en los controles, pero en los portadores asintomáticos de HBsAg era similar a la de la población general. Estos resultados no fueron inesperados porque implicarían que el VHC y TTV pueden compartir modos de transmisión y para los portadores de HBsAg, los cuales contraen la infección por VHB principalmente por vía perinatal, la superinfección con TTV puede ocurrir después.

En España, se detectó ADN del TTV en 19 de 102 (18.6%) pacientes con hepatitis crónica por VHC, sin diferencias significativas con lo encontrado en donantes de sangre<sup>17</sup> y en Egipto<sup>20</sup> la prevalencia para TTV fue similar en pacientes con hepatitis B o C crónicas y en donantes de sangre.

Un estudio interesante realizado por Watanabe y col.<sup>70</sup> en Japón consistió en investigar la epidemiología de la infección por TTV en un área con alta endemicidad para VHC (29.9%) y otra con baja endemicidad (1.8%). La prevalencia para TTV en ambas poblaciones fue similar (16.1 y 17.5%). Además, el TTV fue detectado en sujetos de ambas regiones independientemente de la positividad para anti-VHC; esto puede significar que la infección por ambos virus en un mismo individuo podría haber ocurrido a través de diferentes rutas de infección. En poblaciones de aborígenes de Taiwan, Lo y col.<sup>71</sup> observaron que la infección por VHB o VHC era independiente de la de TTV.

El TTV no parece ser causante de hepatitis autoinmunes ni se ha encontrado asociado a crioglobulinemia<sup>72, 73</sup>.

## **Tratamiento con Interferón (IFN)**

Existen controversias entre distintos autores acerca de la eficacia del tratamiento con IFN en disminuir la viremia en pacientes coinfectados con VHC. Akahane y col.<sup>74</sup> observaron que, en 31 pacientes, el 45% respondió al tratamiento con IFN y sugieren que el resultado dependería del título del virus. Además, la coinfección con un tercer virus, VHG, podría interferir con la respuesta al IFN. Otros autores<sup>75</sup> postulan que la resistencia del TTV al tratamiento con IFN dependería del genotipo viral.

Cheng y col.<sup>76</sup> trataron 5 pacientes y en 4 de ellos (80%) no detectaron ADN de TTV después del tratamiento. Por otra parte, Maggi y col.<sup>32</sup> encontraron viremia en todos los pacientes al final del tratamiento concluyendo que el mismo no sería efectivo para eliminar la infección por este virus.

### Co-infección con VHG

Varios autores han comparado la asociación entre TTV y VHG. Suresh y col.<sup>14</sup> observaron que, en donantes de sangre, la prevalencia de TTV era 7 veces mayor que la de VHG. Además, la infección por VHG era 7 veces mayor en grupos de riesgo (DVI, donantes remunerados) comparándola con los donantes de sangre voluntarios; sin embargo, la infección con TTV en ambas poblaciones fue similar (13 y 18%). Estos datos apoyan la teoría de que las rutas de transmisión primaria para VHG y TTV pueden ser diferentes. Itoh y col.<sup>31</sup> no encontraron coinfección con TTV y VHG en más de 800 donantes de sangre. El VHG se transmitiría predominantemente por vía parenteral<sup>77</sup> y la infección por TTV ocurriría a través de sangre infectada, por vía fecal-oral<sup>51-53</sup> y a través de leche materna<sup>27, 30, 55</sup>.

En conclusión, el TTV fue identificado inicialmente como un agente transmisible asociado a hepatitis no-A no-G. Actualmente existe gran cantidad de estudios que sugieren que éste no es una causa significativa de enfermedad hepática.

Las prevalencias informadas para TTV varían en forma importante dependiendo de los cebadores utilizados para PCR, lo que dio como resultado una considerable confusión alrededor del estudio clínico de este virus.

Trabajos recientes, utilizando el método más sensible, encontraron que casi el 90% de los niños se infecta durante el primer año de vida y serían portadores crónicos. Estos hallazgos disminuyen el interés epidemiológico y patogénico del virus.

### Bibliografía

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-62.
2. Alter M. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 62S-5S.
3. Kodali V, Gordon S, Silverman A, McCray D. Cryptogenic liver disease in the United States: Further evidence for non-A, non-B, and non-C hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1836-9.
4. Wright TL. Etiology of fulminant hepatic failure: is another virus involved? *Gastroenterology* 1993; 104: 640-3.
5. Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, et al. Isolation of a novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nature Med* 1995; 1: 564-9.
6. Linnen J, Wages J Jr, Zhang-Keck Z, et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996; 271: 505-8.
7. Miyakawa Y, Mayumi M. Hepatitis G virus A true hepatitis virus or an accidental tourist? *N Engl J Med* 1997; 336: 795-6.
8. Alter H, Nakatsuji Y, Melpolder J, et al. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 747-54.
9. Alter MJ, Gallagher M, Morris TT, et al. Acute non A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G infection. *N Engl J Med* 1997; 336: 741-6.
10. Laskus T, Radkowski M, Wand LF, Vargas H, Rakela J. Lack of evidence for hepatitis G virus replication in the livers of patients coinfectd with hepatitis C and G viruses. *J Virol* 1997; 71: 7804-6.
11. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 241: 92-7.
12. Naumov N, Petrova EP, Thomas MG, Williams R. Presence of a newly described human DNA virus (TTV) in patients with liver disease. *Lancet* 1998; 352: 195-7.
13. Simmonds P, Davidson F, Lycett C, et al. Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. *Lancet* 1998; 352: 191-5.
14. Suresh M, Desai A, Muerhoff S, et al. Prevalence of TT virus infection in US blood donors and populations at risk for acquiring parenterally transmitted viruses. *J Infect Dis* 1999; 179: 1242-4.
15. Charlton M, Adjei J, Poterucha J, et al. TT-virus infection in North American blood donors, patients with fulminant hepatic failure, and cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28: 839-42.
16. Okamoto H, Nishizawa T, Kato N, et al. Molecular cloning and characterization of a novel DNA virus (TV) associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Hepatal Res* 1998; 10: 1-16.
17. Giménez-Barcons M, Forn X, Ampurdanés S, et al. Infection with a novel human DNA virus (TTV) has no pathogenic significance in patients with liver diseases. *J Hepatol* 1999; 30: 1028-34.
18. Nakano T, Park Y, Mizokami M, et al. TT virus infection among blood donors and patients with non-B, non-C liver diseases in Korea. *J Hepatol* 1999; 30: 389-93.
19. Schröter M, Feucht H, Zöllner B, et al. Prevalence of TTV viremia among healthy subjects and individuals at risk for parenterally transmitted diseases in Germany. *Hepatal Res* 1999; 13: 205-11.
20. Gad A, Tanaka E, Orii K, Kafumi T, Serwah AEH, ElSherif A. Clinical significance of TT virus infection in patients with chronic liver disease and volunteer blood donors in Egypt. *J Med Virol* 2000; 60: 177-81.
21. Niel C, Oliveira JM, Ross RS, Gomes SA, Roggendorf M, Viazov S. High prevalence of TT virus infection in brazilian blood donors. *J Med Virol* 1999; 57: 259-63.
22. Biagini P, Gallian P, Cantaloube J, De Mlcco P, de Lamballerie X. Presence of TT virus in French blood donors and intravenous drug users. *J Hepatol* 1998; 29: 684-5.
23. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Jantaradsamee P, Kaew-in N, Hirsch P, Tangkitvanich P. Hepatitis TT virus infection in hig-risk groups. *Infection* 1998; 26: 355-8.
24. Tanaka H, Okamoto H, Luengrojanakul P, et al. Infection with an unenveloped DNA virus (TTV) associated with

- posttransfusion non-A to G hepatitis in hepatitis patients and healthy blood donors in Thailand. *J Med Virol* 1998; 56: 234-8.
25. Takahashi K, Hoshino H, Ohta Y, Yoshida N, Mishiro S. Very high prevalence of TT virus (TTV) infection in general population of Japan revealed by a new set of PCR primers. *Hepatol Res* 1998; 12: 233-9.
  26. Itoh K, Takahashi M, Ukita M, Nishizawa T, Okamoto H. Influence of primers on the detection of TT virus DNA by Polymerase Chain Reaction. *J Infect Dis* 1999; 180: 1750-1.
  27. Toyoda H, Naruse M, Yokozaki S, et al. Prevalence of infection with TT virus (TTV), a novel DNA virus, in healthy Japanese subjects, newborn infants, cord blood and breast milk. *J Infect* 1999; 80: 198-9.
  28. Fukuda Y, Nakano I, Katano Y, Toyoda H, Yokozaki S, Hayashi K. Methods and conclusions in the clinical study of TT virus. *Hepatology* 1999; 30: 1135.
  29. Sugiyama R, Goto K, Ando T, et al. Prevalence of TTV DNA among children with a history of transfusion or liver disease. *J Med Virol* 2000; 60: 172-6.
  30. Yokozaki S, Fukuda Y, Nakano I, et al. TT virus: A mother-to-child transmitted rather than bloodborne virus. *Blood* 1999; 93: 3569-70.
  31. Itoh K, Hirakawa K, Okamoto H, et al. Infection by an unenveloped DNA virus associated with non-A to -G hepatitis in Japanese blood donors with or without elevated ALT levels. *Transfusion* 1999; 39: 522-6.
  32. Maggi F, Fornai C, Morrica A, et al. High prevalence of TT virus viremia in Italian patients, regardless of age, clinical diagnosis and previous interferon treatment. *J Infect Dis* 1999; 180: 838-42.
  33. Goto K, Sugiyama K, Terabe K, Mizutani F, Wada Y. Detection rates of TT virus among children who visited a general hospital in Japan. *J Med Virol* 1999; 57: 405-7.
  34. Davidson F, MacDonald D, Mokili J, Prescott L, Graham S, Simmonds P. Early acquisition of TT virus (TTV) in an area endemic for TTV infection. *J Infect Dis* 1999; 179: 1070-5.
  35. Saback FL, Gomes SA, de Paula VS, da Silva RRS, Lewis-Ximenez LL, Niel C. Age-specific prevalence and transmission of TT virus. *J Med Virol* 1999; 59: 318-22.
  36. Hsieh SY, Wu YH, Ho YP, Tsao KC, Yeh CT, Liaw YF. High prevalence of TT virus infection in healthy children and adults and in patients with liver disease in Taiwan. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1829-31.
  37. MacDonald DM, Scott GR, Clutterbuck D, Simmonds P. Infrequent detection of TT virus infection in intravenous drug users, prostitutes and homosexual men. *J Infect Dis* 1999; 179: 686-9.
  38. Fukuda Y, Nakano Y, Katano Y, et al. TT virus (TTV) is not associated with acute sporadic hepatitis. *Infection* 1999; 27: 125-7.
  39. Abe K, Inami T, Asano K, et al. TT virus infection is widespread in the general populations from different geographic regions. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2703-5.
  40. Matsumoto A, Yeo AET, Shih JWK, Tanaka E, Kiyasawa K, Alter HJ. Transfusion-associated TTV infection and its relationship to liver disease. *Hepatology* 1999; 30: 283-8.
  41. Kanda Y, Tanaka Y, Kami M, et al. TT virus in bone marrow transplant recipients. *Blood* 1999; 93: 2485-90.
  42. Kobayashi M, Chayama K, Arase Y, et al. Prevalence of T virus before and after blood transfusion in patients with chronic liver disease treated surgically for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 358-63.
  43. Kao JH, Chen W, Hsiang SC, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Prevalence and implication of TT virus infection: minimal role in patients with non-A-E hepatitis in Taiwan. *J Med Virol* 1999; 59: 307-12.
  44. Takayama S, Miura T, Matsuo S, Taki M, Sugii S. Prevalence and persistence of a novel DNA TT virus (TTV) infection in Japanese haemophiliacs. *Br J Haematol* 1999; 104: 626-9.
  45. Chen BP, Rumi MG, Colombo M, et al. TT virus is present in a high frequency of Italian hemophilic patients transfused with plasma-derived clotting factor concentrates. *Blood* 1999; 94: 4333-6.
  46. Cao K, Mizokami M, Orito E, et al. TT virus infection among IVDUs in South western China. *Scan J Infect Dis* 1999; 31: 21-5.
  47. Prati D, Lin YH, De Mattei C, et al. A prospective study on TT virus infection in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *Blood* 1999; 93: 1502-5.
  48. Viazov S, Ross RS, Varenholz C, et al. Lack of evidence for an association between TTV infection and severe liver disease. *J Clin Virol* 1998; 11: 183-7.
  49. Pisani G, Cristiano K, Wirz M, et al. Prevalence of TT virus in plasma pools and blood products. *Br J Haematol* 1999; 106: 431-5.
  50. Nagano K, Fukuda Y, Yokozaki S, et al. Low risk of TT virus (TTV) infection in medical workers. *J Hosp Infect* 1999; 42: 243-6.
  51. Okamoto H, Akahane Y, Ukita M, et al. Fecal excretion of a nonenveloped DNA virus (TTV) associated with posttransfusion non-A-G hepatitis. *J Med Virol* 1998; 56: 128-32.
  52. Ukita M, Okamoto H, Kato N, Miyakawa Y, Mayumi M. Excretion into bile of a novel unenveloped DNA virus (TT virus) associated with acute and chronic non-A-G hepatitis. *J Infect Dis* 1999; 179: 1245-8.
  53. Ross RS, Viazov S, Runde V, Schaefer UW, Roggendorf M. Detection of TT virus DNA in specimens other than blood. *J Clin Virol* 1999; 13: 181-4.
  54. Prati D, De Mattei C, Farma E, Lecchi L, Sirchia G, Chen B. Absence of intrauterine transmission of TT virus. *Transfusion* 1999; 39: 1035.
  55. Inaba N, Oshima K, Okajima Y, Nagase T. TT maternofetal infection: a study on the TTV frequency in Japanese pregnant women and the natural history of TTV mother-to-infant infection. *Nippon Rinsho* 1999; 57: 1406-9.
  56. Mushahawar IK, Erker JC, Muerhoff AS, et al. Molecular and biophysical characterization of TT virus: Evidence for a new virus family infecting humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3177-82.
  57. Viazov S, Ross RS, Niel C, et al. Sequence variability in the putative coding region of TT virus: Evidence for two rather than several major types. *J Gen Virol* 1998; 79: 3085-9.
  58. Tanaka Y, Mizokami M, Orito E, Nakano T, Kato T, Ding X. A new genotype of TT virus (TTV) infection among colombian native indians. *J Med Virol* 1999; 57: 264-8.
  59. Kanda T, Yokosuka O, Ikeuchi T, et al. The role of TT virus infection in acute viral hepatitis. *Hepatology* 1999; 29: 1905-8.
  60. Takayama S, Yamazaki S, Matsuo S, Sugii S. Multiple infection of TT virus (TTV) with different genotypes in Japanese hemophiliacs. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 256: 208-11.
  61. Okamoto H, Kato N, Iizuka H, Tsuda F, Miyakawa Y, Mayumi M. Distinct genotypes of a nonenveloped DNA virus associated posttransfusion non-A to G hepatitis (TT virus) in plasma and peripheral blood mononuclear cells. *J Med Virol* 1999; 57: 252-8.
  62. Gallian P, Berland Y, Olmer M, et al. TT virus infection in French hemodialysis patients: study of prevalence and risk factors. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2538-42.

63. Osiowy C, Sauder C. Detection of TT virus in human hair and skin. *Hepatol Res* 2000; 16: 155-62.
64. Irving WL, Ball JK, Berridge S, et al. TT virus infection in patients with hepatitis C: frequency, persistence, and sequence heterogeneity. *J Infect Dis* 1999; 180: 27-34.
65. Lefrere JJ, Roudot-Thoraval F, Lefrere F, et al. Natural history of the TT virus infection through follow-up of TTV DNA-positive multiple-transfused patients. *Blood* 2000; 95: 347-51.
66. Orii K, Tanaka E, Umemura T, et al. Prevalence and disease association of TT virus infection in Japanese patients with viral hepatitis. *Hepatol Res* 1999; 14: 161-70.
67. Parquet MD, Yatsushashi H, Koga M, et al. Prevalence and clinical characteristics of TT virus (TTV) in patients with sporadic acute hepatitis of unknown etiology. *J Hepatol* 1999; 31: 985-9.
68. Halfon P, Bourliere M, Feryn JM, et al. Prevalence of transmitted transfusion virus (TTV) in populations at different risk for hepatitis virus: Hemodialysis, chronic hepatitis C and cryptogenetic hepatitis patients. *J Hepatol* 1999; 30: 552.
69. Kato T, Mizokami M, Mukaide M, et al. Development of a TT virus DNA quantification system using real-time detection PCR. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 94-8.
70. Watanabe H, Shinzawa H, Shao L, Saito T, Takahashi T. Relationship of TT virus infection with prevalence of hepatitis C virus infection and elevated alanine aminotransferase levels. *J Med Virol* 1999; 58: 235-8.
71. Lo SY, Peng KF, Ma HC, et al. Prevalence of TT virus DNA in eastern Taiwan aborigines. *J Med Virol* 1999; 59: 198-203.
72. Bonis PAL. TT virus. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1828-32.
73. Cacoub P, Halfon P, Mussett L. Transfusion-transmitted virus and mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1999; 130: 451-2.
74. Akahane Y, Sakamoto M, Miyazaki Y, et al. Effect of interferon on a nonenveloped DNA virus (TT virus) associated with acute and chronic hepatitis of unknown etiology. *J Med Virol* 1999; 58: 196-200.
75. Chayama K, Kobayashi M, Tsubota A, et al. Susceptibility of TT virus to interferon therapy. *J Gen Virol* 1999; 80: 631-4.
76. Cheng J, Hada T, Fukui K, et al. Detection of TTV DNA in serum of patients with chronic liver disease and interferon efficacy. *Hepatol Res* 1999; 14: 97-104.
77. Lefrere JJ, Roudot-Thoraval L, Morand-Joubert L, et al. Prevalence of GB virus type C/hepatitis G virus RNA and of anti-E2 in individuals at high or low risk for blood-borne or sexually transmitted viruses: evidence of sexual and parenteral transmission. *Transfusion* 1999; 39: 83-94.

---

*Au cours de l'histoire des épidémies, on a toujours observé des réactions de rejet; les malades sont mis en quarantaine, voire brûlés, on isole les villes, les riches partent à la campagne. Pour le SIDA, tous les éléments étaient réunis au début de l'épidémie pour que se développe ce genre de phénomène d'exclusion. Les homosexuels et les toxicomanes, déjà sujets à exclusion, déjà considérés comme marginaux, étaient touchés. Assurément, l'ensemble de la population ne se sentait pas concerné. Heureusement, la tolérance a prévalu. On a cessé de parler de "groupes de risque" pour évoquer des "comportements à risques". Mais le dilemme reste entier: on doit choisir entre un message à destination de tous, mais peu adapté à ses cibles prioritaires, et un message plus dur, qui fait peur, qui est plus ciblé et qui montre du doigt. La limite entre les deux est étroite.*

A lo largo de la historia de las epidemias, siempre hubo reacciones de rechazo: los enfermos en cuarentena, a veces quemados, ciudades aisladas, los ricos escapando a la campaña. Para el SIDA, se encontraban reunidos todos los elementos necesarios para que se desarrolle este fenómeno de exclusión. Los homosexuales y los toxicómanos, ya considerados como marginados, estaban afectados. Por cierto, el conjunto de la población no se sentía involucrado. Por suerte, la tolerancia prevaleció. Se dejó de hablar de "grupos de riesgo" para evocar "comportamientos de riesgo". Pero el dilema subsiste entero: se debe elegir entre un mensaje destinado a todos, pero poco adaptado a los puntos prioritarios, y un mensaje más duro, que asusta, que es más dirigido y que señala con el dedo. El límite entre los dos es estrecho.

Luc Montagnier

*Des virus et des hommes.* Paris: Editions Odile Jacob, 1994, p 255