

¿Qué son las enfermedades hepáticas criptogenéticas?

Miquel Bruguera y José M.^a Sánchez Tapias

Servei d'Hepatologia. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic. Departament de Medicina. Universitat de Barcelona.

Enfermedades hepáticas criptogenéticas; Hepatitis crónica B; Hepatitis crónica C; Hepatitis crónica autoinmune; Hepatitis fulminante; Hipertransaminasemia

El término criptogenéticas va entrando progresivamente en desuso al referirse a las enfermedades hepáticas a medida que la utilización de nuevos procedimientos diagnósticos, especialmente serológicos y virológicos, permite reconocer la etiología de enfermedades que eran hasta hace pocos años de causa desconocida. En los años setenta más del 50% de las hepatitis crónicas y cirrosis eran consideradas criptogenéticas. Después del descubrimiento del virus de la hepatitis C (VHC) más del 80% de estos casos pueden atribuirse a una infección por este virus¹. Junto a los casos de hepatitis crónica y cirrosis, cuya etiología todavía no es siempre reconocida, otras situaciones clínicas en las que no se reconoce la causa en todos los casos son las hepatitis fulminantes y las hipertransaminasemias persistentes. El objeto de esta revisión es determinar la frecuencia de hepatopatías agudas y crónicas consideradas criptogenéticas en pacientes adultos y examinar cuáles pueden ser sus causas.

Hepatitis crónicas y cirrosis hepáticas

El diagnóstico etiológico de la mayoría de pacientes con hepatitis crónica o cirrosis hepática se basa en los resultados de exámenes serológicos y virológicos (tabla 1). En algunos casos debe recurrirse a la biopsia hepática para medir la concentración de cobre, como sucede cuando se sospecha una enfermedad de Wilson en un paciente con ceruloplasmina normal² o al examen histológico del hígado si se sospecha una esteatohepatitis no alcohólica³. Sin embargo, de un 3 a un 18% de los casos no pueden ser diagnosticados etiológicamente con la aplicación de los criterios descritos en la tabla 1 (tabla 2).

Desde un punto de vista teórico, a causa de una hepatopatía crónica criptogenética podría ser una infección críptica por un virus hepatotropo conocido, una infección por un virus todavía no caracterizado como responsable de enfermedad hepática o una hepatitis autoinmune que no expresa los marcadores convencionales de esta enfermedad.

Infección oculta por virus de la hepatitis B

En las infecciones de larga duración por virus de la hepatitis B (VHB) puede detectarse ADN del VHB en el hígado aunque se haya aclarado el HB_sAg del suero, tiempo después de que se haya establecido una cirrosis hepática⁹. En estos casos sólo se puede conocer la etiología de la enfermedad si se había detectado previamente la positividad de HB_sAg. En una serie de 121 pacientes con cirrosis hepática HB_sAg

positivos seguidos durante un período medio de 9 años, seis (5%) perdieron el antígeno, aunque cuatro de ellos continuaban con ADN-VHB en la sangre¹⁰. Por tanto, el examen del ADN-VHB permitiría identificar la etiología viral de algunos pacientes con hepatitis crónica o cirrosis que hubieran aclarado el HB_sAg antes de ser explorados. En el estudio de Chung et al¹⁰ esto sucedió en 3 de los 19 casos considerados como criptogenéticos antes del examen del ADN-VHB. Sin embargo, Romeo et al¹¹ no consiguieron detectar ADN-VHB en el suero de 17 casos de cirrosis criptogenética, ni tampoco en el hígado de tres de ellos.

En algunos pacientes con baja replicación viral sólo se detecta anti-HB_c en ausencia de HB_sAg¹². En caso de tratamiento inmunosupresor se produce una reactivación de la replicación viral con aparición de HB_sAg^{13,14}. Por tanto, el hallazgo de anti-HB_c aislado en un paciente con una hepatopatía crónica criptogenética justificaría examinar el ADN-VHB del suero mediante una técnica de alta sensibilidad como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Sólo en el caso de que fuera positiva podría atribuirse al VHB la causa de la enfermedad.

TABLA 1

Procedimientos que permiten el diagnóstico etiológico en las hepatitis crónicas y cirrosis hepáticas de los adultos

Entidad	Procedimiento
Hepatitis por VHB	HB _s Ag positivo
Hepatitis por VHC	Anti-VHC y ARN-VHC positivo
Hepatopatía alcohólica	Anamnesis, biopsia hepática
Hepatitis autoinmune	ANA, AML o AKLM positivo
Hemocromatosis	Saturación de transferrina > 50%, mutación del gen HFE
Enfermedad de Wilson	Índice hepático de hierro > 1,9 Ceruloplasmina baja Cobre intrahepático > 250 γ/g de tejido seco
Cirrosis biliar primaria	AMA positivo
Déficit de alfa-1-antitripsina	Alfa-1-antitripsina baja en suero y genotipo Pi ZZ
Esteatohepatitis no alcohólica	Biopsia hepática

ANA: anticuerpos antinucleares; AML: anticuerpos antimúsculo liso; AKLM: anticuerpos frente a microsomas de hígado o riñón; AMA: anticuerpos antimitocondriales.

TABLA 2

Prevalencia de hepatitis crónicas y/o cirrosis criptogenéticas en diferentes estudios

Primer autor (año)	Número de pacientes con hepatopatía crónica no colestásica	Casos criptogenéticos
Jeffers ⁴ (1992)	129	17
Czaja ⁵ (1993)	136	9
Hammel ⁶ (1993)	357	3,6
Kodali ⁷ (1997)	567	4,9
Oelsner ⁸ (1997)	604	18
Bruguera* (1998)	227	3,8

*Observación personal.

Correspondencia: Dr. M. Bruguera.
Servei de Hepatologia. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

Recibido el 29-6-1999; aceptado para su publicación el 18-10-1999

Med Clin (Barc) 2000; 114: 31-36

Infección críptica por virus de la hepatitis C

Igualmente, es posible que en ciertos casos de hepatitis crónica por VHC no se detecte anti-VHC, de modo que la infección sólo puede reconocerse mediante la detección de BRN-VHC. Schmidt et al¹⁵ hallaron ARN-VHC mediante PCR en la sangre de 10 de 15 pacientes con hepatopatía crónica criptogenética, pero sólo en 5 de estos 10 casos cuando se examinó el plasma. Romeo et al¹¹ detectaron ARN-VHC en el suero de 4 de los 17 pacientes con hepatopatía criptogenética, pero contrariamente, Kodali et al⁷ y Gellar et al¹⁶ no lo detectaron en ninguno de 28 y 10 casos, respectivamente, en el suero en el primero de los dos estudios⁷ y en el hígado en el segundo¹⁶. Estas discrepancias pueden deberse a la distinta sensibilidad de los métodos de PCR utilizados y a la posible existencia de reacciones falsamente positivas.

La ausencia de reinfección por VHC en la mayoría de los pacientes sometidos a trasplante por una hepatopatía crónica criptogenética es para algunos autores un argumento en contra del papel del VHC en la gran mayoría de casos de cirrosis criptogenética¹⁶, ya que la reinfección por VHC en el injerto se produce de modo prácticamente universal después del trasplante hepático por cirrosis causada por el VHC^{17,18}.

Otros virus

El reciente descubrimiento del virus de la hepatitis G (VHG)¹⁹ y del virus TT (TTV)²⁰ ha impulsado numerosos estudios para determinar su posible responsabilidad en la génesis de las enfermedades hepáticas de etiología no determinada, aunque en ninguno de ellos los resultados obtenidos dan pie a esta hipótesis²¹⁻²⁴. Dos estudios efectuados en Barcelona demostraron que la prevalencia de ADN del TTV y de ARN del VHG no fue superior en los pacientes con hepatopatías criptogenéticas que en aquellos con enfermedad causada por VHB o VHC, y tampoco fue significativamente superior a la hallada en una población control constituida por donantes de sangre (tabla 3)^{25,26}, lo que hace improbable la responsabilidad de estos virus como agente causal de enfermedad hepática.

Hepatitis autoinmune oculta

La caracterización de un tipo de hepatitis autoinmune (HAI) asociada a la positividad de anticuerpos frente al antígeno soluble hepático (LSA) en pacientes que carecen de los marcadores convencionales, anticuerpos antinucleares, anti-músculo liso y anti-LKM²⁷, da pie a considerar la posibilidad de que algunos pacientes con enfermedad hepática crónica criptogenética correspondan a este tipo de HAI²⁷, cuyo diagnóstico no puede realizarse en la práctica al no disponer de reactivos comerciales para la determinación de LSA.

Czaja et al⁵ han sugerido que una proporción relativamente elevada de hepatitis crónicas y cirrosis criptogenéticas son de naturaleza autoinmune al constatar en estos pacientes una similar distribución por sexo, edad y antígenos HLA que en los pacientes con HAI clásica. Una respuesta favorable al tratamiento con prednisona podría considerarse un argumento suplementario para establecer el diagnóstico de HAI⁵. Resultados similares obtienen Kaymacoglu et al²⁸ en una serie de 15 pacientes con cirrosis criptogenética.

Contrariamente a estas observaciones de Czaja et al²⁸, Greeve et al¹⁷ y Oelsen et al⁸, aplicando el sistema de puntuación para el diagnóstico de HAI²⁹, hallan una puntuación más baja en los pacientes con hepatopatías criptogenéticas que

TABLA 3

Virus de la hepatitis G y virus TT en enfermedades hepáticas crónicas (Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona)

	Número	ARN-VHG+ (%)	Número	ADN-VTT+ (%)
Hepatitis crónica B	111	8,1	56	28,6
Hepatitis crónica C	179	6,7	102	18,6
Hepatitis alcohólica	104	1,9	—	—
Carcinoma hepatocelular	136	3,7	67	29,9
Hepatitis crónica y cirrosis criptogenéticas	24	8,3	22	9,1
Donantes de sangre	200	3	168	13,7

en la HAI, similar a la de los pacientes con hepatitis crónica por VHC.

Esteatohepatitis no alcohólica avanzada

En un estudio reciente, Caldwell et al³⁰ aportan datos que sugieren que la esteatosis no alcohólica (EHNA) puede ser causa de un número elevado de casos de cirrosis criptogenética, la mayoría de los cuales son mujeres obesas y con diabetes tipo 2. En su estudio demostraron una mayor prevalencia del sexo femenino (70%), obesidad (47%), diabetes (53%), diabetes u obesidad (73%) en las cirrosis criptogenéticas que en las cirrosis por VHC (el 36, el 3, el 25 y el 28%), respectivamente), características que son las propias de la EHNA. La ausencia de las lesiones histológicas propias de la EHNA no contradice esta interpretación, ya que se ha documentado la reducción de los depósitos de grasa en las biopsias hepáticas seriadas de los pacientes que progresaron a cirrosis³¹.

Comentarios

En el supuesto de que se hayan aplicado sin éxito las medidas diagnósticas convencionales para el reconocimiento de la etiología de una hepatitis crónica o una cirrosis hepática (tabla 1), antes de considerar que se trata de una hepatopatía criptogenética debería descartarse una infección oculta por VHB o VHC mediante la determinación por PCR del ADN-VHB y del ARN-VHC, así como examinar si existe algún dato que indique reacción autoinmune, como hipergammaglobulinemia o enfermedad extrahepática de base autoinmune, en cuyo caso debería justificarse un tratamiento de prueba con prednisona.

En caso de pacientes mujeres con obesidad o diabetes podría sugerirse la posibilidad de que se trate de una fase de quiescencia de una esteatohepatitis no alcohólica en la que no se detectaran las lesiones histológicas de esteatonecrosis⁸.

El término de criptogenética sólo debería aplicarse si se han excluido con rigor las causas conocidas (fig. 1). No se puede excluir que algunas de estas hepatopatías criptogenéticas constituyeran una entidad propia cuya etiología y patogenia fueron todavía desconocidas.

Hepatitis fulminantes

En el 15-25% de las hepatitis fulminantes no se reconoce ninguna de las causas conocidas de fallo hepático, como virus, fármacos, tóxicos y una miscelánea de causas infrecuentes, como enfermedad de Wilson, síndrome de Budd-Chiari, isquemia, hipertermia, neoplasias o esteatosis gravídica³². Es posible que en algunos casos sin causa conocida que fallecieron no pudieran excluirse algunos de es-

tos factores etiológicos, como consumo de éxtasis³³ o de algún preparado de hierbas medicinales³⁴, ya que no pudo efectuarse un interrogatorio adecuado si el paciente estaba en coma. En otros casos la etiología quizá no pudo reconocerse por la inadecuada expresión serológica de un agente viral conocido (VHB o VBC) o porque estuviera en relación con algún agente viral o tóxico no identificado. Los estudios efectuados en esta categoría de pacientes han ofrecido resultados contradictorios.

Infección oculta por virus hepatotropos

Wright et al³⁵ fueron los primeros investigadores en sugerir que una proporción relativamente importante de hepatitis fulminantes de causa indeterminada podrían ser debidas al VHB, al identificar ADN-VHB por PCR en tejido hepático en 6 de 12 pacientes en quienes el examen del suero había dado un resultado negativo. Resultados similares han sido obtenidos por Suzuki et al³⁶ y por Hytioglou et al³⁷, pero no han sido confirmados en otros estudios^{38,39}. En los datos acumulados de 5 estudios (tabla 4) se observa que en el 23% de las hepatitis fulminantes de causa desconocida se podría considerar la responsabilidad del VHB. Sin embargo, estos estudios adolecen de la limitación de no disponer de una población control examinada simultáneamente para conocer cuál es la prevalencia de infección hepática latente por este virus en la población general, que únicamente indicara la existencia de un contacto anterior con el virus sin responsabilidad patogénica con el episodio de hepatitis fulminante.

De igual manera, se ha investigado la presencia de ARN-VHC en suero y tejido hepático de pacientes con hepatitis fulminante sin causa conocida con resultados contradictorios (tabla 5). Por lo general, el VHC no se considera capaz de causar hepatitis fulminante. En las hepatitis no A no B postransfusionales no se describía la forma grave de la enfermedad, que más habitualmente tiene poca expresión clínica⁴⁶. En muy pocos casos se ha podido documentar claramente el curso fulminante de una hepatitis C^{48,49}. En la mayoría de estudios efectuados en países occidentales no se ha demostrado ARN-VHC en el suero de pacientes con

TABLA 4

ADN-VHB en las hepatitis fulminantes no A no B

Primer autor (ciudad)	Suero	Hígado
Wright ³⁵ (San Francisco)	0/10	6/12
Feray ³⁸ (París)	1/23	0/5
Suzuki ³⁶ (Japón)	0/6	3/3
Hytioglou ³⁷ (Nueva York)	—	3/9
Mutimer ³⁹ (Birmingham)	—	0/22
Total	1/39 (2,5%)	12/51 (23%)

TABLA 5

ARN-VHC en hepatitis fulminantes no A no B

Primer autor (ciudad)	Suero	Hígado
Wright ⁴⁰ (San Francisco)	0/15	0/9
Feray ³⁶ (París)	0/23	0/5
Sallie ⁴¹ (Londres)	0/42	0/8
Mutimer ³⁹ (Birmingham)	0/14	0/22
Kuwada ⁴² (Rochester)	0/15	—
Liang ⁴³ (Boston)	1/17	1/9
Hytioglou ⁴⁴ (Nueva York)	—	1/9
Theilmann ⁴⁴ (Hannover)	2/8	2/8
Villami ⁴⁵ (Los Ángeles)	9/15	—
Chu ⁴⁶ (Taipei)	5/11	—
Yanagi ⁴⁷ (Kana Zawa)	3/7	—
Total	20/174 (11,4%)	4/70 (5,7%)

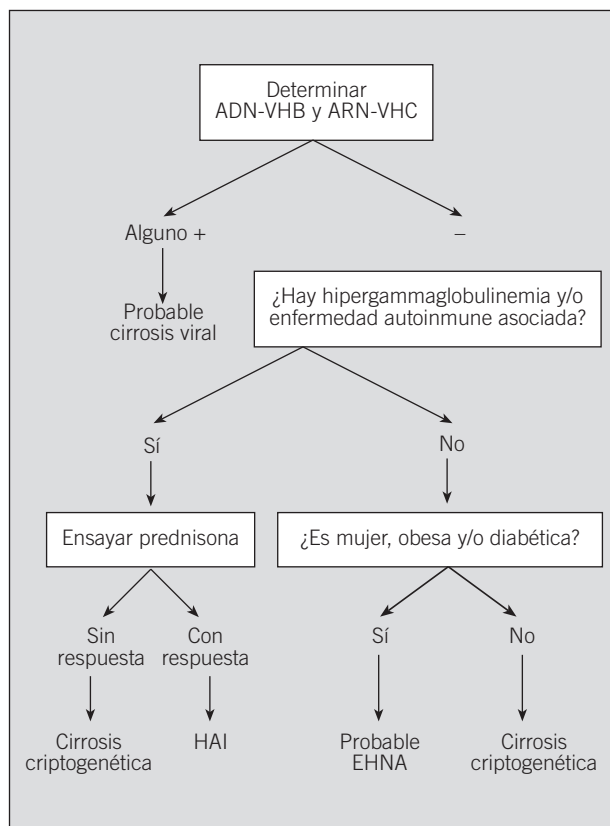


Fig. 1. Actuación ante una presunta cirrosis criptogénica; HAI: hepatitis autoinmune; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica.

hepatitis fulminantes de causa desconocida y sólo excepcionalmente en tejido hepático (tabla 5). Sin embargo, sí se ha hallado en el suero en una proporción relativamente elevada de pacientes orientales o de etnia hispana de los EE.UU.⁴⁵⁻⁴⁷. Las razones de estas discrepancias no son claras, pero podría considerarse que en los casos con infección por VHC, éste ya estuviera presente de modo silente antes del episodio de hepatitis, y actuara únicamente como factor favorecedor de la lesión hepática causada por un agente no identificado. Tanto la población de los países orientales como los hispanos en los EE.UU. presentan prevalencias de anti-VHC más altas que en los países occidentales.

Otros virus

El virus del herpes simple, el de la varicela y el virus Epstein-Barr sólo excepcionalmente causan hepatitis fulminante, pero las lesiones histológicas son características⁵⁰⁻⁵². El virus de la hepatitis E, que puede experimentar un curso grave en las mujeres embarazadas en los países en los que la infección es endémica⁵³, no ha demostrado ser responsable de los casos de hepatitis fulminante criptogénica de los países occidentales, ya que sólo se ha identificado en muy pocos casos^{39,43}.

Philips et al⁵⁴ atribuyeron al paramixovirus algunos casos de hepatitis grave asociada a células gigantes multinucleadas, tanto de adultos como en niños, pero en otros casos de hepatitis con células gigantes no se ha podido demostrar infección por este virus.

Lagnas et al⁵⁵ han detectado la presencia de ADN del parvovirus B19 en el hígado de 4 de 6 pacientes con hepatitis grave asociada a anemia aplásica, pero no hay estudios so-

bre el papel de este virus en los casos no asociados a anemia aplásica. También se ha descrito un caso de hepatitis fulminante atribuido a un Toga-virus, que recidivó en el injerto después del trasplante hepático⁵⁶.

La responsabilidad de los nuevos virus descritos, VHG y TTV, no ha podido ser demostrada en las hepatitis fulminantes. En un estudio efectuado en Barcelona se detectó ADN del TTV y ARN del VHG en el 28 y el 11%, respectivamente, de las hepatitis fulminantes de etiología desconocida, frecuencia menor que la observada en las hepatitis fulminantes debidas al VHA o al VHB (el 46 y el 26%, respectivamente). Datos similares han sido hallados por otros autores⁵⁷.

Comentarios

Los datos aportados por los estudios efectuados en hepatitis fulminantes criptogenéticas son confusos y poco concluyentes. La confirmación de la hipótesis de una infección oculta por VHB o VHC exigiría la demostración de la aparición de la infección en el injerto en los pacientes sometidos a trasplante. Esto sólo se observó en algunos pacientes de la serie de Wright et al³⁵, en quienes la infección del injerto fue de menor gravedad. En otros casos no se comprobó reinfección del injerto³⁸. Tampoco en ninguno de 12 pacientes con hepatitis fulminante sin etiología conocida atendidos en nuestro servicio pudo detectarse ADN-VHB o ARN-VHC, ni se constató reinfección del injerto en los que fueron sometidos a trasplante (Soguero, observación no publicada).

La responsabilidad del parvovirus B19 y del paramixovirus deberá investigarse mediante el estudio de más casos.

La ausencia de manifestaciones de enfermedad viral en la mayoría de los pacientes que fueron sometidos a trasplante debido a una hepatitis fulminante de causa desconocida sugiere más bien una etiología no viral en estos casos, relacionada con la exposición a algún tóxico o a algún trastorno metabólico no identificados.

Hipertransaminasemia persistente asintomática

La elevación sostenida de las transaminasas sugiere habitualmente el diagnóstico de enfermedad hepática crónica. En la mayoría de los casos la etiología de esta disfunción puede reconocerse a partir de los resultados de exámenes de laboratorio (tabla 1). En algunos casos, el examen histológico es necesario para confirmar el diagnóstico, como en la enfermedad de Wilson, hemocromatosis o esteatohepatitis no alcohólica, o para estimar el grado de actividad y el estadio de la lesión, como sucede en las hepatitis crónicas virales, hepatopatía alcohólica o HAI.

La frecuencia de las distintas causas de elevación asintomática de las transaminasas varía de unos estudios a otros, de acuerdo con los criterios seguidos para indicar una biopsia hepática o a la distinta prevalencia de las enfermedades hepáticas en las distintas regiones del mundo⁵⁸⁻⁶⁰.

En la mayoría de las series se recogen algunos casos de pacientes con transaminasas elevadas y biopsia hepática normal. Ello puede atribuirse a una causa extrahepática de la elevación de las transaminasas, como miopatía⁶¹, enfermedad tiroidea^{62,63}, enfermedad de Addison⁶⁴ o celiaquía⁶⁵. Estas posibles causas deben tenerse en cuenta en los pacientes con elevación de las transaminasas y negatividad de las pruebas diagnósticas habituales de enfermedad hepática.

La punción-biopsia hepática está indicada en los pacientes con transaminasas elevadas cuando no se dispone de orientación diagnóstica. En algunas ocasiones revela una enfermedad rara, no sospechada clínicamente, como una en-

TABLA 6

Examen sistemático de los pacientes con hipertransaminasemia asintomática persistente

1. Descartar una causa común de enfermedad hepática
Hepatitis crónica B: HB_sAg
Hepatitis crónica C: anti-VHC
Hepatitis autoinmune: ANA, AML, ALKM
Hepatopatía alcohólica: anamnesis, AST y ALT
Hemocromatosis: saturación de transferrina
2. Descartar otras causas de daño hepático
Esteatosis: obesidad, diabetes, dislipemia
Enfermedad de Wilson: ceruloplasmina
Tratamiento farmacológico: anamnesis
3. Descartar causas extrahepáticas
Miopatía: creatinina
Celiaquía: anticuerpos antiendomiso y antigliadina
Enfermedad tiroidea: T3, T4, TSH
Enfermedad de Addison: cortisol
4. Efectuar biopsia hepática
Investigar ductopenia de pequeños conductos biliares

HB_sAg: antígeno de superficie del VHB; VHC: virus de la hepatitis C; ANA: anticuerpos antinucleares; AML: anticuerpos antimúsculo liso; ALKM: anticuerpos antimitosomas de hígado y riñón; AST y ALT: transaminasas.

fermedad de Gaucher del adulto⁶⁶ o alguna enfermedad con presentación atípica, como una cirrosis biliar primaria sin elevación de los enzimas de colestasis⁶⁷. En otros casos, la biopsia es informada como normal. Algunas de estas biopsias hepáticas interpretadas como normales pueden esconder una lesión identificada recientemente por Moreno et al⁶⁸, consistente en una disminución del número de los conductos biliares de los espacios porta terminales. De 35 pacientes con hipertransaminasemia persistente y asintomática que tenían una biopsia hepática interpretada como normal, una revisión posterior permitió identificar 5 casos (14%) que estaban afectados de una enfermedad muscular, uno (3%) de hipertiroidismo y 16 (45%) de ductopenia idiopática de pequeños conductos (Bruguera, observaciones no publicadas). En estos últimos la elevación de las transaminasas se asoció a una elevación de GGT, pero normalidad de las fosfatasas alcalinas, mientras que los casos con miopatía tenían GGT normales.

Comentarios

La hipertransaminasemia persistente de causa indeterminada es una condición clínica nada infrecuente. La aplicación sistemática de las pruebas diagnósticas, como indica la tabla 6, puede reducir los casos indagnosticados. La búsqueda de enfermedades tratables, hepáticas y extrahepáticas, es muy conveniente. La biopsia hepática debe examinarse minuciosamente para reconocer cambios poco expresivos, como la ductopenia de las vías biliares más pequeñas, enfermedad de causa todavía no conocida. El tratamiento con ácido ursodesoxicólico puede determinar una mejoría de las alteraciones analíticas en esta última.

Conclusiones

La mejora progresiva de nuestro armamentario diagnóstico no evita que no se consiga el diagnóstico etiológico en una cierta proporción de pacientes con hepatitis crónica, cirrosis, hepatitis fulminante y elevación enzimática asintomática.

En algunos casos la enfermedad es causada por infecciones crípticas causadas por VHB o el VHC que se pueden poner en evidencia con la determinación de ADN-VHB y del ARN-VHC, respectivamente. Los virus hepatótrofos recientemente descubiertos, VHG y TTV, no parecen desempeñar nin-

gún papel en estas circunstancias. Algunos casos de hepatitis crónica y cirrosis pueden ser formas de hepatitis autoinmune que no expresan ninguno de los autoanticuerpos que habitualmente se examinan.

En los casos de elevación enzimática asintomática deben investigarse causas extrahepáticas, y en los casos sin causa aparente debe procederse a efectuar una biopsia hepática con objeto de investigar la existencia de ductopenia de pequeños conductos biliares, entidad recientemente identificada, y que es, probablemente, la causa de un gran número de estos casos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sánchez-Tápias JM, Barrera JM, Costa J, Ercilla MG, Parés A, Comalrena L et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-alcoholic chronic liver disease. *Ann Intern Med* 1990; 112: 921-924.
- Gollan JL, Gollan TJ. Wilson's disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects. *J Hepatol* 1998; 28: 28-36.
- Castellano G. Esteatohepatitis no alcohólica. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22 (Supl 1): 13-18.
- Jeffers LJ, Hasan F, De Medina M, Reddy R, Parker T, Silva M et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in patients with cryptogenic chronic hepatitis and cirrhosis. *Hepatology* 1992; 15: 187-190.
- Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore B, Homburger HA. The nature and prognosis of severe cryptogenic chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 104: 1755-1761.
- Hammel P, Marcellin P, Martinot-Peignoux M. Prevalence of non-A, non-B, non-C chronic hepatitis in France [resumen]. *Gastroenterology* 1993; 104: 912.
- Kodali VP, Gordon SC, Silverman AL, McCray DG. Cryptogenic liver disease in the United States: further evidence for non-A, non-B, non-C hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1836-1839.
- Oelsner DH, Caldwell SH, Hespdenheide EE, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: a disease largely of mild to moderate obese, diabetic, older females. *Hepatology* 1997; 26 (Supl 1): 357A.
- Kuhns M, McNamara A, Mason AL, Campbell C, Perrillo R. Serum and liver hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis B after sustained loss of surface antigen. *Gastroenterology* 1992; 103: 1649-1656.
- Chung HT, Lai CL, Lok AS. Pathogenic role of hepatitis B virus in hepatitis B surface antigen-negative decompensated cirrhosis. *Hepatology* 1995; 22: 25-29.
- Romeo R, Pol S, Demeret C, Thiers V, Kremsdorf D, Cuillerier E et al. Evidence of non-A, non-B, non-C infection in chronic hepatitis by polymerase chain reaction testing for hepatitis B and C virus. *J Hepatol* 1995; 22: 125-129.
- Luo K-X, Zhon R, He C, Liang Z-S, Jiang S. Hepatitis B virus DNA in sera of virus carriers positive exclusively for antibodies to the hepatitis B core antigen. *J Med Virol* 1991; 35: 55-59.
- Lazizi Y, Grangeot-Keros L, Delfraissy JF, Bone F, Dubrenil P, Badur S et al. Reappearance of hepatitis B virus in immune patients infected with the human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1988; 158: 666-667.
- Marcellin P, Giotra E, Martinot-Peignoux M, Coriol MA, Jaegle ML, Wolf P et al. Redevelopment of hepatitis B surface antigen after renal transplantation. *Gastroenterology* 1991; 100: 1432-1434.
- Schmidt WN, Wu P, Cederna J, Mitros FA, La Brecque DR, Stapleton JT. Surreptitious hepatitis C virus (HCV) infection detected in the majority of patients with cryptogenic chronic hepatitis and negative HCV antibody test. *J Infect Dis* 1997; 176: 27-33.
- Geller SA, Nichols S, Rojter SE, Chan C-K, Petrovic LM, Vierling JM et al. Hepatitis C virus is not recoverable from liver tissue in cryptogenic hepatitis. *Hum Pathol* 1996; 27: 1161-1165.
- Feray C, Samuel D, Thiers V, Gigou M, Pichon F, Bismuth A et al. Re-infection of liver graft by hepatitis C virus after liver transplantation. *J Clin Invest* 1992; 89: 1361-1365.
- Sánchez-Fuero A, Rimola A, Bruguera M. El virus de la hepatitis C en el trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 139-146.
- Mushahwar IK, Zuckerman JN. Clinical implications of GB virus C. *J Med Virol* 1998; 56: 1-3.
- Okamoto H, Nishigawa T, Kato N, Ukita M, Ikeda K, Miyakawa Y et al. Molecular cloning and characterization of a novel DNA virus (TTV) associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Hepatology* 1998; 10: 1-16.
- Hadziyannis SJ, Dawson GJ, Vrettors F, Gioustozi A, Schlandler G, Desai S. Infection with the novel GB. C virus in multiply transfused patients and in various forms of chronic liver disease. *Hepatology* 1995; 22: 218A.
- Berenguer M, Berenguer J. Virus de la hepatitis G (VHG). *Gastroenterol Hepatol* 1996; 19: 529-533.
- Saiz JC, Sans M, Mas A, Olmedo E, Forns X, López-Labrador FX et al. Hepatitis G virus infection in fulminant hepatic failure. *Gut* 1997; 41: 696-699.
- Charlton M, Adjei P, Poterucha J, Zein N, Moore B, Thorneau T et al. TT-virus infection in North-American blood donors, patients with fulminant hepatic failure, and cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28: 839-842.
- Guilera M, Saiz JC, López-Labrador FX, Olmedo E, Ampurdanés S, Forns X et al. Hepatitis G virus infection in chronic liver diseases. *Gut* 1998; 42: 107-111.
- Giménez-Barcons M, Forns X, Ampurdanés S, Guilera M, Soler M, Soguero C et al. Infection with a novel human DNA virus (TTV) has no pathogenic significance in patients with liver diseases. *J Hepatol* 1999; 30: 1028-1034.
- Manns M. Autoantibodies and antigen in liver disease. *J Hepatol* 1989; 9: 272-280.
- Kaymakoglu S, Cakaloglu Y, Danir K, Turkoglu S, Badur S, Gurel S et al. Is severe cryptogenic chronic hepatitis similar to autoimmune hepatitis? *J Hepatol* 1998; 28: 78-83.
- Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18: 998-1005.
- Caldwell SH, Oelsner DH, Tezzoni JC, Hespdenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29: 664-669.
- Powell EE, Graham E, Cooklsey E, Hanson R, Searle J, Halliday J et al. The natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74-80.
- Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993; 329: 1862-1870.
- Andreu V, Mas A, Bruguera M, Salmerón JM, Moreno V, Nogués S et al. Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. *J Hepatol* 1998; 29: 394-397.
- Larrey D. Hepatotoxicity of herbal remedies. *J Hepatol* 1997; 26 (Supl 1): 47-51.
- Wright T, Mamish D, Combs C, Kim M, Donegan E, Ferrell L et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1992; 339: 952-955.
- Suzuki C, Yamashita S, Korenaga M, Uchida K, Tanigawa K, Kimura T et al. Detection of hepatitis B virus DNA in liver by polymerase chain reaction for the diagnosis of fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1998; 12: 23-30.
- Hytioglou P, Dash S, Haruna Y, Fernandez M, Theise N, Schwartz M et al. Detection of hepatitis B and hepatitis C viral sequences in fulminant hepatic failure of unknown etiology. *Am J Clin Pathol* 1995; 104: 588-593.
- Feray Y, Gigou M, Samuel D, Reyes G, Bernuau J, Reyniers M et al. Hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA in serum and liver of patients with fulminant hepatitis (see fulminant). *Gastroenterology* 1993; 104: 549-555.
- Mutimer D, Shaw J, Neuberger J, Skidmore S, Martin B, Hubscher S et al. Failure to incriminate hepatitis B, hepatitis C, and hepatitis E viruses in the aetiology of fulminant non-A non-B hepatitis. *Gut* 1995; 36: 433-436.
- Wright T, Hsu H, Donegan E, Feinstein S, Greengard H, Read A et al. Hepatitis C virus not found in fulminant non-A, non-B hepatitis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 111-112.
- Sallie R, Silva AE, Purdy M, Smith H, McCaustland K, Tibbs C et al. Hepatitis C and E in non-A non-B fulminant hepatic failure: a polymerase chain reaction and serological study. *J Hepatol* 1994; 20: 580-588.
- Kuwada SK, Patel VM, Hollinger FB, Lin HJ, Yarbough PO, Wiesner RH et al. Non-B fulminant hepatitis is also non-A and non-C. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 57-61.
- Liang TJ, Jeffers L, Reddy RK, Silva MO, Cheinquer H, Findor A et al. Fulminant or subfulminant non-A, non-B viral hepatitis: the role of hepatitis C and E viruses. *Gastroenterology* 1993; 104: 556-562.
- Theilmann L, Solbach C, Toex U, Muller H, Pfaff E, Otto G et al. Role of hepatitis C virus infection in German patients with fulminant and subacute hepatic failure. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 569-571.
- Villamil FG, Hu KQ, Yu CH, Lee CH, Rojter SE, Podesta L et al. Detection of hepatitis C virus by RNA polymerase chain reaction in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1995; 22: 1379-1386.
- Chu CM, Sheen IS, Lians YF. The role of hepatitis C virus in fulminant viral hepatitis in an area with endemic hepatitis A and B. *Gastroenterology* 1994; 107: 189-195.
- Yanagi M, Kaneko S, Unoura M, Murakami S, Kobayashi K, Sugihara J et al. Hepatitis C virus in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991; 324: 1895-1896.
- Farci P, Alter HJ, Shimoda A, Govindarajan S, Cheung LC, Melpolder JC et al. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 631-634.
- Gordon F, Anastopoulos H, Khettry U, Loda M, Jenkins R, Lewis W et al. Hepatitis C infection. A rare cause of fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 117-120.
- Benador N, Mannhardt W, Schranz D, Braegger C, Fanconi S, Hassam S et al. Three cases of neonatal herpes simplex virus infection presenting as fulminant hepatitis. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 555-559.
- Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Yazaki T, Kondo K, Yamanishi K. Fatal fulminant hepatitis in an infant with human herpesvirus-6 infection. *Lancet* 1990; 350: 862-863.

52. Klein NA, Mabie WC, Shaver DC, Latham PS, Adamec TA, Pinstein ML. Herpes simplex virus hepatitis in pregnancy. Two patients successfully treated with acyclovir. *Gastroenterology* 1991; 100: 239-244.
53. Kane MA, Bradley DW, Shrestha SM. Epidemic non-A, non-B hepatitis in Nepal: recovery of a possible etiologic agent and transmission studies in marmosets. *JAMA* 1984; 252: 3140-3145.
54. Phillips MJ, Blendis LM, Purcell S, Patterson J, Petric R, Roberts E et al. Syncytial giant-cell hepatitis: sporadic hepatitis with distinct pathological features, a severe clinical course, and paramyxoviral features. *N Engl J Med* 1991; 324: 455-460.
55. Langnas AM, Makin RS, Cateral MS, Naides SJ. Parvovirus B 19 as a possible causative agent fulminant liver failure and associated aplastic anemia. *Hepatology* 1995; 22: 1662-1665.
56. Fagan EA, Ellis D, Tovey G, Lloyd G, Portmann B, Tan K et al. Toga virus-like particles in fulminant sporadic non-A, non-B hepatitis and after transplantation. *J Med Virol* 1992; 38: 71-77.
57. Pessoa MG, Terrault NA, Ferrell LD, Detmer J, Kolberg J, Collins ML et al. Hepatitis G virus in patients with cryptogenic liver disease undergoing liver transplantation. *Hepatology* 1997; 25: 1266-1270.
58. Hay JE, Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J. The nature of unexplained chronic aminotransferase elevations of a mild to moderate degree in asymptomatic patients. *Hepatology* 1989; 9: 193-197.
59. Hultcrantz R, Glanmann H, Lindberg G, Nilsson L. Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferase. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 109-113.
60. Friedman LS, Dienstag JL, Watkins E, Hinkle CA, Spiers JA, Rieder SV et al. Evaluation of blood donors with elevated serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 1987; 107: 137-144.
61. Schwartz KB, Burns GC, De Mello DE, Hyams JS, Biller JA, Maksim MG et al. Prolonged elevation of transaminase concentration in children with unsuspected miopathy. *Am J Dis Child* 1984; 138: 1121-1124.
62. Clarke EA, Yates P, Goldie DJ. Hypothyroidism: an important differential diagnosis for raised serum transaminases? *J Clin Pathol* 1989; 42: 1226-1227.
63. Fong TL, Mchutchison JG, Reynolds TB. Hyperthyroidism and hepatic dysfunction. *J Clin Gastroenterology* 1992; 14: 240-244.
64. Castiella A, Etxebarria X, Ganzarain J, Aramburu V. Hypertransaminasemia and Addison's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 891-892.
65. Bardello MT, Vecchi M, Corte D, Del Ninno E, Fragnelli M, Pacchetti S et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999; 29: 654-657.
66. James SP, Stromeyer FW, Chang C, Barranger JA. Liver abnormalities in patients with Gaucher's disease. *Gastroenterology* 1981; 80: 126-133.
67. Salmerón J, Feu F, Bruix J, Bruguera M, Rodés J. Hipertransaminasemia como única manifestación de cirrosis biliar primaria. *Gastroenterol Hepatol* 1988; 11: 526-528.
68. Moreno A, Carreño V, Cano A, González C. Idiopathic ductopenia in adults without symptoms of liver disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 835-838.