

Diarrea por adenovirus y astrovirus en pacientes inmunodeficientes hospitalizados

Mercedes Treviño, Elisabeth Prieto, Dolores Peñalver, Antonio Aguilera, Ángeles García-Zabarte, Carlos García-Riestra y Benito J. Regueiro

Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. La Coruña.

FUNDAMENTO. La diarrea, aguda o crónica, es una complicación común en los pacientes inmunodeprimidos tales como los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sometidos a trasplantes de médula ósea o de órgano sólido y aquéllos con leucemias u otras alteraciones del sistema inmunitario. Dada la importancia de reconocer las posibles etiologías de la diarrea a la hora de administrar una terapia antimicrobiana específica o evitar un diagnóstico incorrecto de rechazo postrasplante, hemos investigado la presencia de antígeno de astrovirus y adenovirus en las heces de pacientes inmunodeprimidos.

PACIENTES Y MÉTODOS. Se analizaron las heces de 258 pacientes inmunodeprimidos hospitalizados en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela y diagnosticados de diarrea durante 1997-99. La detección de los antígenos víricos se realizó mediante enzoinmunoanálisis (EIA). También se analizaron para otros enteropatógenos comunes.

RESULTADOS. El antígeno de adenovirus fue positivo en 5 casos (2%) y el astrovirus en 12 (5%). Los pacientes más frecuentemente afectados fueron los prematuros y los hematológicos. Se detectó antígeno de astrovirus en tres pacientes infectados por VIH. La mayoría de los casos positivos presentaban una alteración de la flora intestinal o presencia de toxina de *Clostridium difficile*, ambas situaciones relacionadas con tratamiento antibiótico prolongado.

CONCLUSIONES. Los astrovirus y los adenovirus son enteropatógenos a considerar en individuos inmunocomprometidos hospitalizados. Es, pues, conveniente realizar un diagnóstico certero de la etiología de la diarrea de cara a la administración de un tratamiento antimicrobiano, en los casos en que éste sea necesario, o evitar un diagnóstico incorrecto de rechazo postrasplante.

Palabras clave: adenovirus, astrovirus, inmunodeficiencia,

Adenovirus and astrovirus diarrhea in immunocompromised hospitalized patients

BACKGROUND. Acute or chronic diarrheal illness are common complications in immunosuppressed patients such as human immunodeficiency virus (HIV)-infected, bone marrow or solid organ transplanted patients and those with leukaemias or other immune deficiency disorders. Due to the importance of recognizing the feasible etiologies of diarrhea in order to give the proper antimicrobial chemotherapy or to avoid a misdiagnosis of rejection in the case of transplanted patients, we have investigated adenovirus and astrovirus antigen in faeces from different immunosuppressed patients.

PATIENTS AND METHODS. Stool samples from 258 immunodeficient patients hospitalized at University Hospital Complex of Santiago of Compostela with acute or persistent diarrhea were collected between 1997-99 and assayed for astrovirus and adenovirus antigen. Viral antigen was detected by EIA. Other common enteric pathogens were also assayed.

RESULTS. Adenovirus antigen was positive in 5 cases (2%) and astrovirus antigen in 12 cases (5%). The most commonly patients infected was those with haematologic disorders and premature infants. HIV-infected patients were positive for astrovirus antigen in 3 cases. The majority of the cases were related with disbiosis intestinal or other circumstances, such as *Clostridium difficile* infection, both associated with prolonged antimicrobial therapy.

CONCLUSIONS. Astrovirus and adenovirus have to be considered as enteropathogens specially in immunocompromised hospitalized patients. An accurate diagnosis about diarrhea etiology is advisable in order to give a specific antimicrobial therapy, when it be necessary, or to avoid a misdiagnosis of rejection, in transplanted patients.

Key words: Adenovirus, astrovirus, immunodeficiency, diarrhea.

Correspondencia: Dra. M. Treviño.
c/ Cruceiro de Sar, 26, 2º B.
15702 Santiago de Compostela.
La Coruña.

Manuscrito recibido el 12-1-2000; aceptado el 25-10-2000.

Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 7-10

Introducción

La diarrea, aguda o crónica, es una complicación frecuente en los pacientes que se encuentran en situación inmunocomprometida¹⁻³. Aunque existen distintas etiología-

as posibles, algunos estudios realizados sugieren que la infección es la principal causa de diarrea en ciertos pacientes inmunodeprimidos^{4,5}. Sin embargo, en muchos casos no es posible determinar la implicación de ningún agente infeccioso, en parte debido a la no inclusión en los procedimientos diagnósticos rutinarios de pruebas que detecten virus entéricos patógenos tales como astrovirus, adenovirus, calicivirus e incluso los recientemente descritos torovirus⁶. Muchos de estos virus son excretados durante períodos de tiempo prolongados habiéndose descrito su transmisión nosocomial^{7,8} siendo los pacientes inmunocomprometidos los más susceptibles a estas infecciones. Debido a esto y a la importancia que en los pacientes trasplantados puede tener la diferenciación entre diarrea infecciosa o debida a causas tales como rechazo postrasplante o medicamentos, consideramos de interés conocer la incidencia de los astrovirus y los adenovirus en pacientes con distintos tipos de deficiencia inmunitaria ingresados en nuestro hospital y diagnosticados de diarrea.

Material y métodos

Durante 1997-1999 se procesaron en el laboratorio de microbiología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) las heces de 258 pacientes hospitalizados con algún tipo de inmunodeficiencia y diagnosticados de diarrea aguda o crónica, entendiendo como tal la evacuación de heces de consistencia líquida o semilíquida generalmente con una frecuencia superior a lo normal. Sólo se consideró una muestra por episodio y paciente. Todas las muestras fueron procesadas para cultivo bacteriológico, observación microscópica de parásitos y detección de antígenos víricos. En los casos que fue expresamente solicitado también se estudió la presencia de toxina de *Clostridium difficile*.

Pacientes

Ciento noventa y cinco adultos (53 infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], 97 con síndromes hematológicos proliferativos, 15 con neutropenia, 2 con aplasia, 13 trasplantados de órgano sólido [5 renales y 8 hepáticos], 22 trasplantados de médula ósea, 1 con desnutrición, 1 con diabetes mellitus, 2 sometidos a hemodiálisis y 2 con lupus eritematoso) y 63 pacientes en edad pediátrica (5 con síndromes hematológicos proliferativos, 1 con rhabdomyosarcoma, 3 con tumor de Wilms, 2 en situación de desnutrición, 1 quemado y 27 prematuros).

Cultivo bacteriológico

Las heces se sembraron en placas de agar sangre de cordero 5%, agar Levine y medios de enriquecimiento y selectivos para *Yersinia* spp., *Salmonella* spp. y *Shigella* spp.

Observación de parásitos

Observación microscópica previa concentración de las heces por el método de Ritchie (formalina-éter).

Detección de antígenos víricos

La detección de antígenos de adenovirus y astrovirus se efectuó mediante enzimoimmunoanálisis (EIA) (IDEIA™, Dako, UK). Cuando las muestras no se procesaron inmediatamente se almacenaron durante un máximo de 2 semanas a -20 °C. El antígeno de rotavirus se detectó mediante aglutinación con partículas de látex (Meritec, Meridian diagnostics, USA).

Detección de toxina de *C. difficile*

La detección de la toxina A se realizó mediante un ELISA de membrana (Oxoid, UK).

Resultados

Durante los años 1997-98 se procesaron 258 heces diarreicas procedentes de otros tantos pacientes hospitalizados en situación de inmunodepresión. De éstos, el número de casos positivos para adenovirus fue 5 y para astrovirus 12 (tasas globales del 2% y 4,7%, respectivamente). La distribución en función del tipo de inmunocompromiso se muestra en las tablas 1 y 2. En 55 pacientes (21%) la diarrea pudo relacionarse con un agente infeccioso (tabla 3). En 122 casos (47,3%) no se aisló ningún enteropatógeno pero se encontró alterada la flora intestinal (disbacteriosis por *Candida* spp., *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Bacillus* spp., *Pseudomonas* spp. y *Klebsiella* spp.).

En algunos casos hubo coinfección de alguno de estos virus y otros agentes microbianos productores de diarrea (tabla 4) aunque en ningún caso se detectaron en una misma muestra adenovirus y astrovirus simultáneamente. En 4 casos, aunque no se aislaron microorganismos enteropatógenos, sí que se observó una alteración de la flora intestinal (tabla 5).

Discusión

Actualmente, los astrovirus y adenovirus comienzan a considerarse como patógenos comúnmente asociados a

TABLA 1. Distribución de los casos positivos de antígeno de adenovirus en heces en función del tipo de inmunodepresión

Tipo de inmunodepresión (n = nº total casos)	Edad	Antígeno adenovirus positivo (nº casos)	Incidencia (%)
Prematuridad (n=27)	Prematuro	2	7,4
Síndromes hematológicos proliferativos (n= 97 adultos más 5 pediátricos)	6 años Adulto	1 1	20,0 1,0
Trasplantado médula ósea (n= 22)	5 años	1	4,5

TABLA 2. Distribución de los casos positivos de antígeno de astrovirus en heces en función del tipo de inmunodepresión

Tipo de inmunodepresión (n = nº total casos)	Edad	Antígeno adenovirus positivo (nº casos)	Incidencia (%)
Prematuridad (n= 27)	Prematuro	3	11,0
Síndromes hematológicos proliferativos (n=97)	Adultos	3	3,0
Trasplantado médula ósea (n= 22)	Adultos	1	4,5
Neutropenia (n= 15)	Adultos	1	6,6
Tumor de Wilms (n= 3)	3 años	1	33,3
Infección por VIH (n=53)	Adultos	3	5,6

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 3. Enteropatógenos encontrados en las heces de inmunodeprimidos diagnosticados de diarrea (n=258).

Agente infeccioso	Nº de casos	Incidencia (%)
Adenovirus	5	8,3
Astrovirus	12	20,0
Rotavirus	12	20,0
<i>E. coli</i> enteropatógeno	2	3,6
<i>Campylobacter</i> spp.	1	1,6
<i>Salmonella</i> spp.	1	1,6
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1	1,6
<i>Clostridium difficile</i>	16	26,6
<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	1	1,6
<i>Giardia lamblia</i>	3	5,0
<i>Ascaris lumbricoides</i>	1	1,6
<i>Blastocystis hominis</i>	5	8,3

TABLA 4. Infecciones coincidentes con la detección de antígeno de adenovirus y/o astrovirus en heces

Caso	Antígeno positivo	Infección coincidente
Prematuro	Adenovirus	Rotavirus
Síndrome proliferativo hematológico	Adenovirus	<i>Clostridium difficile</i>
Tumor de Wilms	Astrovirus	Rotavirus
Infección por VIH	Astrovirus	<i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium difficile</i>

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

brotes nosocomiales de diarrea, especialmente en unidades pediátricas⁵. Por otro lado, existen trabajos que presentan a estos dos tipos de virus entéricos como los agentes infecciosos más frecuentemente implicados en los procesos diarreicos de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (adultos y pediátricos)^{4,9}, o trasplante de órgano sólido¹⁰ y pacientes infectados por el VIH^{5,11,12} aunque, en este último grupo, no todos consideran igualmente relevante su papel como agentes etiológicos. Así, según nuestros datos, aunque su incidencia global es baja (2% y 5%) ocupan un lugar importante dentro de los enteropatógenos encontrados en los casos de diarrea con frecuencias del 8,3% (adenovirus) y 20% (astrovirus), sólo superados por *C. difficile*.

En el estudio que hemos realizado en nuestro hospital, la infección por adenovirus y astrovirus afecta principalmente a prematuros y pacientes hematológicos. Aunque con mayor frecuencia los astrovirus se han relacionado con infecciones nosocomiales que afectan a niños menores de 12 meses de vida^{7,13}, también los adenovirus se reconocen como patógenos frecuentes en niños de 0 a 12 meses de edad. Tal susceptibilidad en relación con otros grupos de edad probablemente se deba a la falta de madurez de su sistema inmunológico. Los pacientes hematológicos también constituyen un grupo más susceptible a la infección por adenovirus y astrovirus al igual que han observado otros autores^{4,8,9}. El mayor número de casos de astrovirus en relación con los adenovirus podría explicarse tanto por la frecuencia de portadores asintomáticos¹⁴⁻¹⁶ como por la persistencia ambiental de astrovirus viables durante períodos de tiempo prolongados^{17,18}; razones por las que los astrovirus pueden permanecer en el ambiente, en el personal sanitario o en los visitantes y ser transmitidos fácil-

TABLA 5. Alteración de la flora gastrointestinal coincidente con infección por adenovirus y/o astrovirus

Caso	Antígeno positivo	Disbacteriosis por
Trasplantado de médula ósea (5 años)	Adenovirus	Estreptococos
Infección por VIH (3 adultos)	Astrovirus	<i>Candida</i> spp.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

mente a los pacientes más susceptibles de infección. Los pacientes infectados por el VIH suelen presentar como complicación común diarrea, aguda o crónica, independientemente de los síntomas intestinales que pueda causar el propio VIH^{19,20}. Numerosos estudios atribuyen a los astrovirus un papel relevante en la etiología de estos procesos^{5,12,21}; sin embargo, algunos autores dudan de esta asociación y proponen otros virus entéricos, tales como los adenovirus, como patógeno enterovírico más frecuente (considerando aparte el citomegalovirus) en la diarrea del paciente infectado por el VIH¹¹. En nuestro estudio sólo se detectaron 3 casos de diarrea por astrovirus en pacientes infectados por el VIH y ninguno por adenovirus, lo cual concuerda mejor con los estudios que otorgan a los astrovirus mayor importancia en la diarrea de este tipo de enfermos.

La coinfección con otros enteropatógenos no es extraña ya que varios agentes infecciosos pueden circular a la vez en las plantas hospitalarias^{4, 22-24}. Esta situación de coinfección hace más difícil determinar la causa exacta de los procesos gastroentéricos, ya que algunos pacientes pueden excretar asintóticamente algunos enteropatógenos y, sin embargo, presentar cuadros diarreicos debidos a la infección por otros distintos. En este trabajo destaca la frecuencia de la coinfección con *C. difficile* lo cual no es de extrañar ya que se trata de enfermos mayoritariamente sometidos a tratamiento antibiótico prolongado dada su situación inmunocomprometida. Incluso algunos autores plantean la hipótesis de que los astrovirus podrían replicar más eficientemente después del tratamiento antibiótico, cuando el número de bacterias es menor²⁵ lo cual explicaría nuestros resultados en los que podemos comprobar la asociación de la infección, no sólo con la detección de toxina de *C. difficile*, generalmente relacionada con situaciones de tratamiento antibiótico prolongado; sino, también, con la observación de disbacteriosis intestinal, secundaria a un tratamiento antibiótico previo que ha producido la selección de microorganismos resistentes y, por tanto, la alteración de la flora intestinal normal. Todos estos aspectos complican la interpretación de los resultados microbiológicos ya que, si bien en ausencia de otro enteropatógeno podemos presuponer que la infección por adenovirus o astrovirus es la causa de la diarrea, en los casos en los que coexisten con otros patógenos intestinales no podemos argumentar inequívocamente su responsabilidad primaria en la enfermedad.

En conclusión, aunque los astrovirus y adenovirus no sean la causa principal de la diarrea en pacientes inmunodeprimidos, consideramos importante diferenciar este tipo de infección vírica de la producida por otros organismos que requieren una terapia específica (por ejemplo,

citomegalovirus), así como evitar la confusión con otras causas de diarrea tales como el rechazo postrasplante que conducirían a un incremento innecesario de la terapia inmunosupresiva y una posible exacerbación de la enfermedad intestinal subyacente.

Bibliografía

1. Mayer HB, Wanke CA. Diagnostic strategies in HIV-infected patients with diarrhea. *AIDS* 1994; 8: 1.639-1.648.
2. McDonald GB, Shulman HM, Sullivan KM, Spencer GD. Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation. *Gastroenterol* 1986; 90: 460-477.
3. Berho M, Torroella M, Viciano A, Weppeler D, Thompson J, Nery J, et al. Adenovirus enterocolitis in human small bowel transplants. *Pediatr Transplant* 1998; 2: 277-282.
4. Cox JC, Matsui SM, Lo RS, Hinds M, Bowden RA, Hackman RC et al. Etiology and outcome of diarrhea after marrow transplantation: A prospective study. *Gastroenterol* 1994; 107: 1.398-1.407.
5. Blacklow NR, Herrmann JE. Astrovirus gastroenteritis. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1994; 106: 56-66.
6. Jamieson BJ, Wang EEL, Bain C, Good J, Duckmanton L, Petric M. Human torovirus: a new nosocomial gastrointestinal pathogen. *J Infect Dis* 1998; 178: 1.263-1.269.
7. Esahli H, Breback K, Bennet R. Astroviruses as a cause of nosocomial outbreaks of infant diarrhea. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 511-515.
8. Cubitt WD, Mitchell DK, Carter MJ, Willcocks MM, Holzel H. Application of electronmicroscopy, enzyme immunoassay, and RT-PCR to monitor an outbreak of astrovirus type 1 in a paediatric bone marrow transplant unit. *J Med Virol* 1999; 57: 313-321.
9. Hale GA, Heslop HE, Krance RA, Brenner MAM, Jayawardene D, Srivasta DK, Patrick CC. Adenovirus infection after pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 277-282.
10. Berho M, Torroella M, Viciano A, Weppeler D, Thompson J, Nery J, et al. Adenovirus enterocolitis in human small bowel transplants. *Pediatr Transplant* 1998; 2: 277-282.
11. González GG, Pujol FH, Liprandi F, Deibis L, Ludert JE. Prevalence of enteric viruses in human immunodeficiency virus seropositive patients in Venezuela. *J Med Viro* 1998; 55: 288-292.
12. Grohmann GS, Glass RI, Pereira HG, Monroe SS, Hightower AW, Weber R, et al. Enteric viruses and diarrhea in VIH-infected patients. *N Engl J Med* 1993; 329: 14-20.
13. Ford-Jones EL, Mindorff CM, Langley JM. Epidemiologic study of 4684 hospital-acquired infection in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 668-675.
14. Scott TM, Madeley CR, Cosgrove BP, Stanfield JP. Stool viruses in babies in Glasgow 3. Community studies. *J Hyg (Cambridge)* 1979; 83: 469-485.
15. Kotloff KL, Herrmann JE, Blacklow NR, Hudson RW, Wasserman SS, Morris JG, et al. The frequency of astrovirus as a cause of diarrhea in Baltimore children. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 587-589.
16. Mitchell DK, Monroe SS, Jiang X, Matson DO, Glass RI, Pickering LK. Virologic features of an astrovirus diarrhea outbreak in a day care center revealed by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1995; 172: 1.437-1.444.
17. Noel J, Cubitt WD. Identification of astrovirus serotypes from children treated at the Hospitals for Sick Children, London 1981-93. *Epidemiol Infect* 1994; 113: 153-159.
18. Abad FX, Pinto RM, Villena C, Gajardo R, Bosch A. Astrovirus survival in drinking water. *Appl Environ Microbiol* 1997; 63: 3.119-3.122.
19. Mayer HB, Wanke CA. Diagnostic strategies in HIV-infected patients with diarrhea. *AIDS* 1994; 8: 1.639-1.648.
20. Nelson JA, Wiley CA, Reynolds-Kholer C, Reese CE, Margaretten W, Levy JA. Human immunodeficiency virus detected in bowel epithelium from patients with gastrointestinal symptoms. *Lancet* 1988; 1: 259-262.
21. Cunningham AL, Grohmann GS, Harkness J, Law C, Marriot D, Tindall B, et al. Gastrointestinal viral infections in homosexual men who were symptomatic and seropositive for human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1988; 18: 386-391.
22. Mitchell DK, Van R, Morrow AL, Monroe SS, Glass RI, Pickering LK. Outbreaks of astrovirus gastroenteritis in day care centers. *J Pediatr* 1993; 123: 725-732.
23. Timenetsky MC, Kisielius JJ, Grisi SJ, Escobar AM, Ueda M, Tanaka H. Rotavirus, adenovirus astrovirus, calicivirus and small round virus particles in feces of children with and without acute diarrhea from 1987 to 1988 in the greater Sao Paulo. *Rev Med Trp Sao Paulo* 1993; 35: 275-280.
24. Treviño M, Prieto E, Peñalver MD, García-Riestra C, García-Zabarte A, Regueiro BJ. Diarrea aguda infantil de origen viral. *Acta Pediatr Esp* 1999; 57: 12-14.
25. Unicomb LE, Bnau NN, Azim T, Islam A, Bardhan, Faruque ASG, et al. Astrovirus infection in association with acute, persistent and nosocomial diarrhea in Bangladesh. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 17: 611-614.