

Infections gastro-intestinales chez le patient immunocompromis

Nathalie NAGY, Myriam REMMELINK, J.P. VAN VOOREN, Isabelle SALMON
Hôpital Erasme, Service d'anatomo-pathologie, 1070 Bruxelles (Belgique)

Gastrointestinal infections in the immunocompromised patient

RÉSUMÉ

Le tractus gastro-intestinal est fréquemment le siège de manifestations infectieuses chez les patients immunocompromis.

Les symptômes les plus fréquemment rencontrés sont l'odynophagie, la dysphagie et les diarrhées.

Ces affections sont plus souvent observées chez les patients HIV.

Ces affections gastro-intestinales sont de différents types : soit liées au virus HIV lui-même (entérite liée au HIV, œsophagite ulcérée idiopathique), soit liées à des germes également responsables d'infections chez les patients immunocompétents (*Salmonellose, shigellose,...*), soit des infections opportunistes (CMV, Mucormycose, *Cryptosporidium*, Mycobactéries, *Isospora belli,...*).

La prévalence, la pathogenèse, les manifestations cliniques, les aspects macroscopique et microscopique sont discutés pour chaque entité.

SUMMARY

The gastrointestinal tract is frequently involved in immunocompromised hosts. The most common digestive manifestations are dysphagia, odynophagia and diarrhea. These diseases are more frequent in patients with acquired immunodeficiency virus (AIDS).

These GI diseases are of several categories : HIV related inflammatory conditions (HIV related enteropathy, idiopathic esophageal ulceration), infections due to germs also commonly present in immunocompetent patients (Salmonellosis, shigellosis,...), opportunistic infections (CMV, Mucormycosis, Cryptosporidium, Mycobacterium, Isospora belli,...).

The prevalence, pathogenesis, clinical manifestation, gross pathological findings and microscopic features are discussed for each entity.

INTRODUCTION

Les patients immunocompromis incluent les patients transplantés, les patients bénéficiant d'une chimiothérapie ou de traitements immunosuppresseurs pour cancers ou maladie auto-immune, les patients souffrant d'une immunodéficience congénitale et les patients HIV.

Bien que ces infections gastro-intestinales surviennent chez tous ces patients, leur fréquence est plus élevée chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise.

AFFECTIONS INFLAMMATOIRES DIRECTEMENT LIÉES AU VIRUS HIV

Chez les enfants nés de mère HIV ou chez les adolescents abusant de drogues dures, la porte d'entrée naturelle du virus est celle du torrent circulatoire.

Chez l'adulte et en particulier chez les patients HIV homosexuels, la porte d'entrée la plus fréquente est la muqueuse anale ou rectale. Si la muqueuse est intacte à ce niveau, le virus pénètre via les cellules membraneuses (M).

Ces cellules se retrouvent partout dans le tube digestif en contact étroit avec les amas lymphoïdes. Ces cellules ont pour fonction de lier à leur pôle apical des macromolécules et des virus afin de les transporter de manière intacte vers le pôle basal, les délivrant ensuite par exocytose aux cellules mononucléées des follicules lymphoïdes, cellules cibles du virus HIV [1, 2].

Quelle que soit la porte d'entrée de celui-ci, le virus se lie aux molécules CD4 situées sur les lymphocytes T ou aux cellules mononucléées délivrant le virus au torrent circulatoire pour revenir enfin au sein de la *lamina propria*.

Le virus HIV induit une déficience immunitaire par réduction drastique des lymphocytes T de la

Tirés à part : Nathalie NAGY, Hôpital Erasme, Service d'anatomo-pathologie, route de Lennik 808, 1070 Bruxelles (Belgique).

Mots-clés : HIV, infections gastro-intestinales, patients immuno-déprimés.

Key-words : gastro-intestinal infections, immunocompromised patients, VIH.

muqueuse, l'absence quasi complète de lymphocytes CD4+ au niveau intra-épithélial et de manière concomitante une diminution des lymphocytes CD11+ intra-épithéliaux du grêle et du rectum. Le rapport T4/T8 de la *lamina propria* est identique à celui observé dans le sang périphérique.

Le nombre et la fonction réduits des CD4 résultent en une diminution du nombre de plasmocytes Ig A sécrétant au sein de la muqueuse.

Il existe également une réduction de la sécrétion acide gastrique, probablement liée à la présence d'anticorps anti cellules pariétales, ainsi qu'une diminution de la motilité intestinale résultant d'une dénervation autonome.

La combinaison de tous ces facteurs permet une colonisation aisée de l'intestin grêle par une flore anaérobie, source de diarrhées précédant très souvent des infections opportunistes [3].

ENTÉROPATHIES LIÉES AU VIRUS HIV

Dans les pays industrialisés, 75 % des patients HIV ou sida développent des diarrhées persistantes ; ce chiffre atteint 100 % dans les pays en voie de développement. Dans 80 % des cas, ces diarrhées sont imputables à des entéropathogènes dont la coccidiose est la plus fréquente [1]. Une malabsorption, des anomalies de la muqueuse grêle en l'absence d'agent pathogène a pour la première fois été décrite en 1984. Le virus HIV a été détecté dans la muqueuse intestinale, suscitant l'hypothèse qu'il soit lui-même responsable, du moins en partie, des lésions observées. Néanmoins, cette hypothèse n'a pas été formellement confirmée et certains auteurs sceptiques suggèrent que ces diarrhées seraient dues à des agents opportunistes non détectables par les techniques usuelles ou inconnus.

Enfin, les facteurs alimentaires tels que le régime pauvre en protéines, le déficit en acide folique ou en vitamine A peuvent également affecter l'intégrité de l'épithélium intestinal.

ULCÉRATION ŒSOPHAGIENNE IDIOPATHIQUE

Approximativement 30 à 50 % des patients HIV présenteront durant le décours de la maladie une atteinte œsophagienne.

L'agent pathogène le plus fréquemment isolé est le *Candida albicans* survenant dans plus ou moins 50 à 70 % des cas, suivi des infections herpétiques et à CMV, estimées à 15-35 % [4, 5].

Néanmoins, lorsque toutes les causes étiologiques causant des ulcérations œsophagiennes ont été élimi-

nées, 40 à 50 % des patients HIV présentent des ulcérations idiopathiques.

Au sein du tissu de granulation, la protéine HIVp24core a été détectée, suggérant une participation active dans le processus d'ulcération en l'absence d'autre agent pathogène.

Ces ulcérations surviennent le plus souvent lorsque le taux de CD4 est bas.

Les symptômes en sont généralement de l'odynophagie, l'aspect endoscopique mimant les ulcères herpétiques et à CMV.

Ces ulcères sont souvent difficile à guérir ; une instillation intralésionnelle de corticoïdes de même que le Thalidomide semblent donner de bons résultats.

PROCTOCOLITES LIÉES AU VIRUS HIV

Dans les proctocolites liées au virus HIV, les marqueurs de l'inflammation sont non spécifiques, tels que l'augmentation du nombre de granules lysosomiaux au sein des lymphocytes intra-épithéliaux, la présence de cellules épithéliales apoptotiques, la présence de structures réticulaires au sein des cellules endothéliales, des lymphocytes ou des monocytes.

Le degré d'inflammation semble corrélérer avec le taux d'antigène p24 décelé dans la muqueuse ainsi qu'avec l'importance des symptômes cliniques, suggérant un rôle étiologique du virus HIV [1].

ENTÉROCOLITE NEUTROPÉNIQUE

L'entérocolite neutropénique est une condition inflammatoire non liée au virus HIV ou aux infections opportunistes, également appelée typhlite. Celle-ci est caractérisée par une inflammation aiguë affectant essentiellement le caecum, l'appendice et parfois l'iléon terminal.

D'abord décrite chez l'enfant leucémique et sévèrement neutropénique, l'affection se rencontre actuellement chez les patients souffrant d'hémopathies malignes ou de cancers.

La neutropénie associée aux effets de la chimiothérapie permettent aux bactéries intraluminales d'envahir et d'endommager la muqueuse. Une septicémie, le plus souvent causée par des bacilles gram négatifs, survient chez 79 % des patients.

Au niveau histologique, des hémorragies, un œdème marqué, une inflammation focale pauvre en cellules inflammatoires sont observés. Parfois, une zone nécrotique résultant d'un ulcère bien délimité, provoque une perforation. Focalement, des colonies bactériennes intramurales et des kystes gazeux sous-muqueux peuvent être vus.

Les infections opportunistes représentent la majorité des infections rencontrées chez l'hôte immunocompromis, la plupart d'entre elles se rencontrant au niveau du tractus gastro-intestinal. Le spectre de celles-ci s'est rapidement élargi. Lors d'études antérieures (1990), 43 % des causes d'entéropathies associées à des diarrhées chroniques étaient inconnues. Une étude 4 ans plus tard n'en révélait plus que 19 %, résultant de l'identification de nouveaux pathogènes [1].

Les affections opportunistes varient également en fonction du sexe, du groupe à risque, de la localisation et de la période étudiée. Par exemple, la candidose œsophagienne, atteinte gastro-intestinale la plus fréquente chez le patient HIV aux Etats-Unis et en Europe, affecte plus particulièrement les femmes. De même, les infections à CMV ou les cryptosporidioses surviennent plus fréquemment chez les homosexuels que chez les patients sida ayant contracté la maladie par drogues intraveineuses. L'isosporiase affectant 30 % des patients sida haïtiens est pratiquement absente aux USA. Lorsque les traitements sont efficaces et que la survie des patients augmente, l'épidémiologie des infections opportunistes se modifie.

Par exemple, les pneumonies résultant du *Pneumocystis carinii* ont largement diminué depuis 1987, alors que les infections herpétiques et à CMV ont particulièrement progressé surtout chez les hommes homosexuels.

Dans 44 à 68 % des patients sida présentant une entéropathie due à un ou plusieurs agents pathogènes concomitant, des symptômes gastro-intestinaux sont retrouvés.

Le diagnostic d'infections opportunistes est en général basé sur une combinaison de culture de selles, examen direct des selles à la recherche d'œufs ou de larves, et d'une biopsie endoscopique.

Les symptômes gastro-intestinaux sont plus fréquents chez les patients africains que chez les européens et les nord américains. Les deux plaintes majeures sont l'odynophagie et les diarrhées.

L'atteinte œsophagienne survient chez 30 à 40 % des patients ; l'incidence des diarrhées est plus élevée atteignant 90 % particulièrement chez les patients sévèrement immunocompromis.

INFECTIONS VIRALES

Les infections virales se rencontrent chez tous les groupes de patients immunocompromis. L'infection à CMV est le pathogène gastro-intestinal le plus fréquent.

Virus Herpès Simplex

L'infection herpétique semble être plus fréquente chez le patient HIV que chez les autres patients immunodéprimés.

Dans une importante étude prospective réalisée sur 100 patients HIV présentant une œsophagite herpétique, le virus HSV n'a été identifié que dans 5 % des cas alors que la prévalence du virus CMV atteignait 50 % [4]. Les infections herpétiques chez l'hôte immunocompromis semblent représenter une réactivation d'une infection latente contractée plus tôt dans la vie, et son incidence augmente lorsque l'immuno-dépression gagne du terrain.

Des anticorps IgG spécifiques dirigés contre l'antigène herpétique ont été documentés chez plus de 80 % des hommes homosexuels. Chez le patient HIV, la réactivation du virus HSV survient lorsque le taux de CD4 diminue au-dessous de 50/mm³. L'infection herpétique infecte essentiellement la muqueuse malpighienne ; dès lors la muqueuse péri-anale et l'œsophage sont les muqueuses les plus fréquemment touchées. L'œsophagite herpétique peut parfois, dans des formes sévères, se compliquer d'une nécrose transmurale associée à une fistule trachéo-œsophagienne. Les colites et entérites herpétiques sont rares et plus fréquemment rencontrées lors de traitements au long court par corticoïdes.

Au niveau macroscopique, l'infection herpétique se caractérise en général par de multiples ulcères plus profonds et de plus petite taille que lors des infections à CMV.

La présence de vésicules et d'érosions sont les manifestations classiques en rapport avec les symptômes cliniques d'odynophagie et de dysphagie.

Le diagnostic d'infection herpétique est réalisé par la mise en évidence d'atypies cytologiques typiques telles que les cellules multinucléées, les inclusions intranucléaires (corps de Cowdry de type A), ainsi qu'une apparence en « verre dépoli » et un moulage des noyaux. L'épithélium malpighien est le plus souvent infecté bien que des cellules glandulaires intestinales et des cellules mésenchymateuses peuvent l'être également. A la fois les virus de type 1 et 2 peuvent être impliqués dans les infections gastro-intestinales. La méthode diagnostique la plus efficace est la biopsie, bien que les frottis et la culture semblent également appropriés.

Cytomégalovirus

L'infection à CMV est l'une des infections opportunistes la plus fréquemment rencontrée chez les patients HIV. L'infection se déclare au bout d'un an à partir du diagnostic chez 11 % des patients traités par Zidovudine, qu'ils soient sida ou ARC lorsque le taux de CD4 est inférieur à 250/mm³. La mise en évidence d'une infection à CMV au niveau clinique ou dans des séries autopsiques est observée dans plus de 90 % de ces patients, la présence d'anticorps est observée dans plus de 90 % chez les patients homosexuels et

chez environ 70 % des patients drogués (Schepp *et al.*, 1996). Certaines études font état d'anticorps IgG anti-CMV dans 100 % des cas de patients mâles HIV homosexuels asymptomatiques ; le virus CMV a été isolé dans le sperme de 45 % de ces patients.

La concentration de CMV dans le sperme est inversement proportionnelle au taux de CD4 circulant dans le sang, suggérant que le liquide séminal jouerait le rôle de réservoir, point de départ des infections systémiques chez les patients homosexuels sida [1, 4].

L'incidence des infections à CMV a augmenté parallèlement à l'utilisation généralisée des traitements prophylactiques du *Pneumocystis carinii*. L'infection à CMV survient lorsque l'immunodéficience est sévère ($CD4 < 100/mm^3$) et représente également une réactivation d'une infection virale latente ; la persistance d'une infection à CMV peut elle-même contribuer au déclin de l'immunité.

Les patients cancéreux, les patients greffés ou traités au long court par corticoïdes ou souffrant d'un syndrome immunodéficient sont également sujets aux infections à CMV.

Le CMV reste la cause d'infection gastro-intestinale la plus fréquente rencontrée chez les patients greffés.

Le CMV peut infecter n'importe quelle partie du tube digestif ; le segment digestif infecté varie selon le type d'immunosuppression. Chez les patients HIV, le côlon et l'œsophage sont le plus fréquemment infectés.

Chez les patients immunocompromis non HIV, le tractus digestif haut et bas sont atteints de manière identique ; les affections gastroduodénales sont plus fréquentes que les affections œsophagiennes.

Dans l'œsophage, le CMV affecte plus particulièrement la portion distale.

Une atteinte gastrique s'accompagne en général d'une atteinte disséminée dans le tube digestif.

Les colites à CMV prédominent dans le caecum et le côlon droit ; la muqueuse peut paraître normale mais en général on y observe de profondes ulcérations. Dans certaines atteintes sévères, une nécrose de la paroi avec perforation peut s'observer comme dans les mégacôlons toxiques.

L'aspect histologique des cellules infectées par le virus est caractéristique ; on retrouve au sein du cytoplasme ou du noyau des inclusions virales ; les cellules semblent ballonnées. Les inclusions nucléaires sont acidophiles et fréquemment entourées d'un halo ; les inclusions cytoplasmiques sont souvent multiples, granulaires et basophiles (Fig. 1).

Le CMV infecte plusieurs types cellulaires, essentiellement les cellules endothéliales, mais aussi les cellules musculaires lisses, les fibroblastes, et les cellules ganglionnaires.

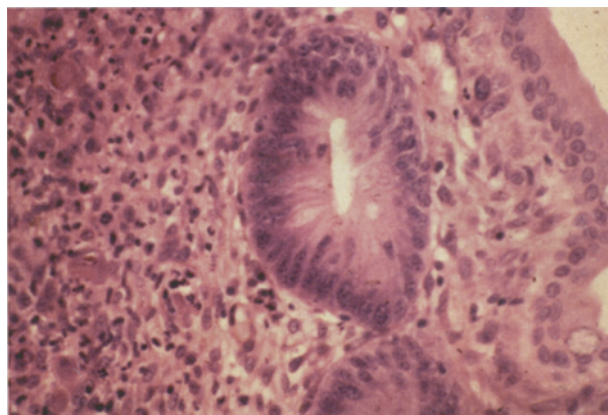


Fig. 1
Colite à CMV, HE, 400 x.
Présence d'inclusions nucléaires typiques au sein du chorien.
CMV colitis, HE 400 x.
Typical viral inclusions are seen in the lamina propria

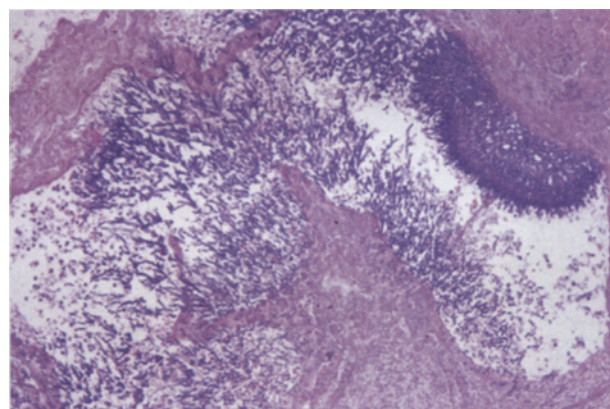


Fig. 2
Aspergillose disséminée, HE, 200 x. On observe la présence de nombreux filaments à croissance radiaire et unidirectionnelle typique.
Disseminated aspergillosis. The presence of several typical unidirectional filaments with radial growth. HE, 200 x.

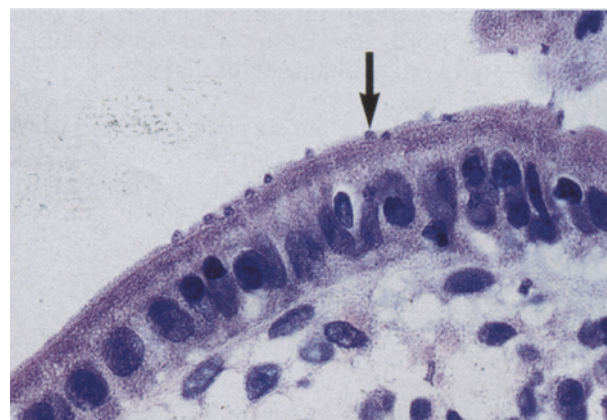


Fig. 3
Infection grêle par cryptosporidium, Giemsa, 400 x.
Intestinal cryptosporidiosis, Giemsa, 400 x.

Les cellules glandulaires sont nettement moins infectées que les cellules malpighiennes.

Le diagnostic est réalisé par endoscopie et biopsies [6].

Les immunomarquages et l'hybridation *in situ* sont des méthodes plus sensibles que l'HE ; la PCR représente la technique diagnostique la plus sensible.

Le résultat du traitement par Gancyclovir peut être monitoré par un grading histologique sur les spécimens biopsiques [4].

Certains auteurs ont développé un système de gradation simple défini en trois grades selon le nombre de cellules infectées visualisées : grade I = de 1 à 4 cellules infectées, grade II = de 5 à 9, grade III = plus de 10.

Infections virales dues à d'autres virus

Des œsophagites liées à l'Herpes *Zoster*, au *Papilloma virus* ou à l'*Epstein Barr virus* ont été décrites. De même, le Rota virus est responsable de diarrhées aiguës et chroniques.

L'adénovirus peut également engendrer des diarrhées, des colites ou des atteintes gastriques, souvent liées à des sérotypes particuliers.

De nombreux virus inhabituels ont été retrouvés chez les patients HIV souffrant de diarrhées, tels que les *Astrovirus*, *Picobirnavirus* et *Coronavirus*.

INFECTIONS BACTÉRIENNES

Les infections bactériennes du tube digestif chez les patients immunocompromis peuvent résulter soit d'une croissance anormale et majorée de la flore digestive locale, soit de germes responsables d'infections chez les sujets immunocompétents (*Salmonellose*, *Shigellose*, *Campylobactériose*, *Clostridium difficile*, *Aeromonas*,...), soit de germes opportunistes qui n'infectent que les patients immunodéprimés tels que *Mycobacterium avium complex (MAC)*.

Les patients sida présentent plus fréquemment des symptômes liés à ces organismes, ainsi que des infections prolongées par rapport à la population générale.

La salmonellose résultant d'une infection à partir de *Salmonella typhimurium* est 20 fois plus fréquente chez les patients sida.

La *shigellose* est souvent isolée des coprocultures chez ces patients sida ; dans cette population, l'infection est potentiellement fatale.

Les infections à *Campylobacter* ont été identifiées dans approximativement 11 % des coprocultures des patients sida, qu'ils souffrent ou non de diarrhées ; ces patients, présentant une incidence d'infection, sont 39 fois plus importants que dans la population générale.

Les femmes sont plus fréquemment infectées que les hommes.

Le *Clostridium difficile* affecte la plupart des types de patients immunocompromis et est lié essentiellement à la prise d'antibiotiques et aux hospitalisations prolongées ou répétées [6].

INFECTIONS À MYCOBACTÉRIES

Mycobacterium tuberculosis

La tuberculose gastro-intestinale reste rare malgré une atteinte pulmonaire fréquente atteignant 60 à 70 % des patients sida ; celle-ci ne survient que dans 3 à 5 % des cas, chiffre comparable à ceux retrouvés dans la population générale (2 %).

Des atteintes œsophagiennes, grêles et coliques ont été décrites.

Les atteintes œsophagiennes peuvent se manifester dans un contexte de tuberculose médiastinale et peuvent résulter d'une fistule trachéo-œsophagienne.

Le degré d'immunosuppression ne semble pas prédisposer une atteinte digestive.

Mycobacterium avium complex (MAC) et *intracellulare*

MAC est fréquente dans le tube digestif des patients sida. En 1990, 24 % des patients sida présentaient une infection à MAC.

Chez les patients souffrant de cancer, l'atteinte digestive est extrêmement rare.

L'affection liée à MAC survient typiquement tard dans l'évolution des patients sida, lorsque le taux de CD4+ est inférieur à 60/mm³. *Mycobacterium avium* est le type de mycobactérie le plus souvent impliqué chez les patients sida, les sérotypes 4, 8, 1 et 6 prédominant aux USA [1, 4].

Ceux-ci sont différents des sérotypes classiquement isolés chez les patients non sida, et sont plus virulents comme le confirment des modèles *in vitro* et animaux.

Le tractus gastro-intestinal semble être la porte d'entrée de la mycobactérie et son atteinte est deux fois plus fréquente que la forme pulmonaire.

Bien que tous les segments du tractus digestif puissent être entrepris, c'est la portion intestinale qui est le site primaire le plus fréquent, le foie et la rate étant les sites les plus fréquents de dissémination [6].

Le diagnostic est réalisé à partir de coprocultures ou de biopsies.

Au niveau histologique, la *lamina propria* de la muqueuse intestinale est diffusément infiltrée d'histiocytes, comblant les villosités et séparant les cryptes. Lorsque cette infiltration est massive, celle-ci est aisément reconnue aux colorations de routine d'HE ; cependant, la coloration de Ziehl facilite le diagnostic. Cette coloration permet en effet de visualiser

liser les nombreux bacilles au sein des macrophages mais aussi en extra-cellulaire.

Le diagnostic différentiel se pose avec la maladie de Whipple au sein de laquelle les macrophages sont fortement colorés par le PAS et négatifs pour la coloration de Ziehl.

Une culture sanguine positive établit le diagnostic de MAC disséminée, mais pas celui d'une infection active au niveau digestif.

Une coproculture positive suggère mais ne prouve pas une infection digestive. Les cultures sanguines peuvent être négatives nécessitant des cultures répétées, des biopsies de moelle osseuse ou des traitements empiriques.

Récemment, un nouveau type de mycobactérie a émergé, il s'agit de la *mycobactérie Genovense*. *Mycobactérie gordonae* est également une cause rare d'atteinte digestive.

Spirochétose

La spirochétose survient relativement fréquemment chez les mâles homosexuels ; l'affection touche également environ 5 % de la population générale, et 30 % des homosexuels ne présentent pas de tableau d'immunodéficience.

La spirochétose ne s'accompagne d'aucune lésion macroscopiquement ou endoscopiquement visible. Au niveau histologique, les spirochètes adhèrent à la surface de la muqueuse où ils apparaissent comme un tapis chevelu bleuté. Ils se révèlent aux colorations de PAS et de Warthin-Starry [7].

Helicobacter pylori

Une majorité d'études indique que la prévalence des infections à Hp est plus faible chez les patients sida que dans la population générale pour des cohortes appariées pour le sexe, l'âge et les symptômes.

La prévalence est certainement plus faible lorsque le taux de CD4 est inférieur à 200. Ceci suggère un rôle des CD4 et une fonction immune nécessaire aux infections à Hp et aux ulcères peptiques résultant de l'Hp.

Cependant, lorsque les patients sida sont infectés, la maladie peut être particulièrement virulente et la charge d'organismes, importante [8].

INFECTIONS FUNGIQUES

Candidose

Les candidoses gastro-intestinales surviennent dans une grande catégorie des patients immunocompromis mais affecte particulièrement les patients sida.

La candidose est l'affection gastro-intestinale la plus fréquente chez le patient sida (31 %).

L'œsophage est l'organe cible. Une co-infection avec le virus CMV est fréquente. Chez les patients neutropéniques, la candidose intestinale est une importante source de dissémination hématogène.

La *Candida albicans* est l'espèce la plus fréquemment isolée. Chez les patients sida, la flore orale diffère de celle de la population générale par une diversité appauvrie ; la pathogenèse de la candidose œsophagienne débute donc par un remplacement de la flore orale par une flore moins complexe progressant vers l'oropharynx lorsque le nombre de CD4 diminue sous $179/\text{mm}^3$, résultant en une infection œsophagienne invasive lorsque le taux de CD4 est $> 129/\text{mm}^3$ [4].

Le diagnostic final se fait à partir de l'identification des filaments mycéliens et des spores à partir de spécimens biopsiques ou des brossages œsophagiens.

Au niveau histologique, la candidose invasive implique la présence de filaments mycéliens pénétrant au sein d'une muqueuse intacte, alors que la colonisation se caractérise par la présence de filaments et de spores au niveau de zones ulcérées ou nécrotiques.

Les filaments peuvent être détectés aux colorations de routine d'HE mais sont mieux identifiables aux colorations de PAS ou de Grocott.

D'autres espèces que la *Candida albicans* sont également impliquées chez les patients sida ; elles représentent 7 à 8 % des infections fongiques : ce sont les espèces *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. tropicalis* et le *Torulopsis glabrata*.

Histoplasmose

L'histoplasmose disséminée se rencontre environ chez 5 % des patients sida du Moyen-Orient, zone où l'affection est endémique.

Une histoplasmose colique a également été décrite en association avec le syndrome de Job.

L'identification de l'agent pathogène sur matériel biopsique est primordiale étant donné que les mises en culture peuvent prendre plusieurs semaines [1].

Cryptococcose

La cryptococcose digestive a été identifiée dans 33 % des autopsies où celle-ci se présentait sous sa forme disséminée. On la rencontre chez les patients sida mais aussi chez les patients souffrant d'hémopathies malignes ou bénéficiant de corticothérapie au long court [1]. Au niveau digestif, ce sont l'œsophage et le côlon qui sont le plus souvent affectés.

Aspergillose

L'aspergillus infecte rarement le tractus digestif, l'œsophage reste le site préférentiel.

L'aspergillose invasive se rencontre surtout chez les patients sévèrement immunodéprimés (Fig. 2) [7].

Les filaments sont caractéristiques, dichotomisés et branchés à 45°, septés, de taille variant de 2 à 4 microns de diamètre. Les conidiophores caractéristiques aident au diagnostic lorsqu'ils sont présents.

Les espèces les plus couramment identifiées dans les infections humaines sont le *A. fumigatus* et le *A. flavus*.

Mucormycose

La mucormycose est une affection rare et souvent fatale rencontrée chez les hôtes immunocompromis. Les facteurs de risque principaux incluent le diabète, l'acidocétose, les neutropénies sévères, les leucémies et les traitements immunosuppresseurs. Seuls quelques cas ont été rapportés chez les patients sida.

Le tractus gastro-intestinal est rarement affecté, représentant seulement 7 % de tous les cas [7].

L'infection initiale du tractus digestif résulte probablement de l'ingestion de spores. 66 % des infections digestives surviennent au niveau gastrique ; les perforations sont fréquentes.

Le côlon (21 %), le grêle (4 %) et l'œsophage (2 %) peuvent également être infectés.

La caractéristique histologique principale est l'invasion locale des vaisseaux sanguins par les filaments, induisant des vasculites aiguës, la formation de thrombi et de nécrose ischémique du tissu adjacent. Les filaments sont peu septés, branchés de manière irrégulière à 90°, peu colorés par l'HE.

La plupart des filaments sont épais et atteignent 10 à 15 microns de diamètre. Certains filaments présentent également un aspect torsadé.

Infections à protozoaires

Les diarrhées sont le symptôme gastro-intestinal le plus fréquemment rencontré chez les patients sida, affectant 50 à 90 % des individus présentant un taux de CD4 réduit.

Les protozoaires sont actuellement reconnus comme les principaux agents pathogènes des diarrhées infectieuses, les deux organismes les plus fréquemment identifiés étant le *Cryptosporidium* et le *Microsporidium*.

Comme les virus et les mycoses, c'est principalement l'intestin grêle qui est affecté en premier.

Il existe certaines variations géographiques, surtout chez les patients sida, l'*Ispora belli* est par exemple fréquemment rencontré à Haïti, alors que le *Cryptosporidium* est le pathogène le plus souvent responsable de diarrhées à Washington.

Pneumocystose

Une pneumocystose extra-pulmonaire a été identifiée chez 2,5 % des patients sida à New York, avec une atteinte digestive de 22 %.

L'affection digestive résulte en général soit d'une dissémination à partir des ganglions ou de la voie

hématogène suivant une infection pulmonaire soit par réactivation d'une infection gastrique latente.

Approximativement 50 % des patients présentant une forme extra-pulmonaire ont bénéficié d'un traitement à la Pentamidine, réduisant le risque de la forme pulmonaire mais ne prévenant pas la forme disséminée.

La forme disséminée est typiquement un événement survenant tardivement dans le décours de la maladie, lorsque le taux de CD4 est inférieur à 50/mm³.

L'atteinte par pneumocystis a tout d'abord été décrite au niveau œsophagien et duodénal chez un patient vivant en 1987 ; depuis lors, des infections gastriques, coliques et grêles ont également été identifiées.

Au niveau histologique, il existe de nombreux organismes et macrophages spumeux dans la *lamina propria* [1].

Cryptosporidium

Le *Cryptosporidium* est devenu l'agent pathogène le plus fréquemment responsable des diarrhées rencontrées chez les patients sida. Identifié en 1976 comme agent responsable d'entérites chez l'humain, l'affection reste limitée chez les hôtes immunocompétents mais peut être sévère chez les sujets immunocompromis.

La cryptosporidiose survient chez 3 à 11 % des patients sida, quel que soit le groupe à risque mais est plus fréquente chez les homosexuels.

L'infection se rencontre surtout chez les HIV présentant des diarrhées chroniques. Lorsque le taux de CD4 est inférieur à 50/mm³, l'infection est souvent dramatique. D'autres maladies liées au sida précèdent le développement de la cryptosporidiose dans 85 % des cas [1].

L'organisme infecte le plus souvent le jéjunum, mais se rencontre également ailleurs dans le tube digestif ou dans les voies biliaires. Le côlon est le deuxième site le plus fréquemment infecté, suivi de l'estomac et de l'œsophage.

Le diagnostic repose sur l'identification de l'organisme soit dans les aspirations duodénales, soit sur matériel biopsique. Les protozoaires sont clairement visualisés aux colorations de routine d'HE, mais sont mieux observés à la coloration de Giemsa. Ils se caractérisent par des organismes sphériques, basophiles, mesurant entre 2 et 4 microns de diamètre et sont attachés aux microvillosités formant la bordure des cellules épithéliales (Fig. 3). Le sommet ainsi que les bords latéraux des villosités comptent le plus grand nombre d'organismes au niveau de la muqueuse grêle ; alors qu'au niveau colique, les cryptes et l'épithélium de surface sont infectés de manière égale. La variabilité de taille des organismes correspond aux différentes étapes du cycle de vie [4, 6].

Le diagnostic peut également être établi par identification des oocystes dans les selles, en utilisant une coloration de Ziehl ou une immunofluorescence. Les formes tissulaires sont elles négatives pour la coloration de Ziehl ou les colorations du mucus.

Microsporidiose

Les microsporidium sont un groupe hétérogène de protozoaires, présentant un cycle obligatoirement intra-cellulaires.

Identifiés pour la première fois chez l'humain en 1985, ils peuvent se rencontrer dans le tractus digestif et les voies biliaires, la vésicule biliaire et l'arbre respiratoire.

L'incidence des diarrhées à microsporidium identifiées chez les patients sida varie de 1,7 à 39 %, mais même les patients asymptomatiques peuvent être porteurs de l'organisme dans l'intestin grêle. Les Microsporidioses résultent d'une infection par *Enterocytozoon bieneusi* qui affecte exclusivement l'intestin grêle et en particulier ses entérocytes, alors que le *Septata intestinalis*, identifié pour la première fois en 1992, donne des formes disséminées et affecte également d'autres organes tels que le rein, la vésicule biliaire et se localise dans les macrophages, les fibroblastes et les cellules endothéliales.

Bien que le diagnostic en microscopie électronique sur spécimen biopsique soit considéré comme la méthode « gold standard », son identification en microscopie optique aux colorations d'HE, de Giemsa et de trichrome présente des sensibilités de 77 à 83 % et des spécificités approchant 100 % [1, 9].

Le diagnostic peut également être réalisé par examen direct des selles et mise en évidence des spores, ainsi que par examen des aspirations duodénales.

Le *Microsporidium* est surtout identifié au niveau jéjunale en tant que parasite intra-cellulaire observé au niveau des entérocytes, des cryptes jusqu'au sommet des villosités où ils sont le plus nombreux.

Les parasites mesurent de 4 à 5 microns de diamètre, sont en position supranucléaire, soit plus pâles soit plus foncés que le cytoplasme environnant et sont souvent clivés.

Les spores sont moins souvent identifiés que les parasites, ils sont foncés, disposés en amas supranucléaires et rétractiles.

Le cytoplasme des entérocytes devient progressivement vacuolisé et le noyau hyperchromatique.

En tenant compte du fait que le traitement par Albendazole est très efficace sur l'*E. intestinalis* mais largement inefficace sur *E. bieneusi*, il est important d'en faire un diagnostic précis et correct [6].

Isospora belli

Les entérites résultant d'une infection par *Isospora belli*, ont été identifiées dans un nombre varié de patients immunocompromis tels que les patients sida, ou présentant un déficit immunitaire lié aux chaînes

alpha, une leucémie ou un lymphome *T*. *Isospora* est fréquemment identifiée chez les patients sida haïtiens ou africains (15 à 60 %), mais beaucoup plus rarement aux USA (3 à 7 %).

Les symptômes sont identiques à ceux rencontrés dans la cryptosporidiose, mais fréquemment une éosinophilie est présente. Le diagnostic est réalisé par identification des oocystes dans les selles en utilisant une coloration de Ziehl ou dans les spécimens biopsiques dont le diagnostic est important car il existe un traitement efficace.

Isospora est identifiable aux colorations d'HE au niveau de l'intestin grêle, les protozoones sont plus grands que *Microsporidium*, et mesurent 10 à 30 microns de diamètre. Les mérozoïtes ont une forme particulière de banane et s'observent partout dans le cytoplasme des entérocytes. Bien que peu colorés et pâles, leur noyau central, leur gros nucléole, leur halo périnucléaire et leur localisation au sein de parasitophorus leur donnent une apparence caractéristique. L'infection provoque une atrophie muqueuse et une éosinophilie.

Cyclospora

Cyclospora a récemment été identifié comme un autre protozoaire coccidien, responsable d'entérites. En 1983, certains patients sida haïtiens présentant des diarrhées chroniques, présentaient dans leurs selles des organismes acid-fast positifs ressemblant aux cryptosporidium. Ces organismes présentaient une taille intermédiaire entre *C. parvum* et *I. belli* mais étaient similaires au niveau morphologique au cryptosporidium. En 1993, cet organisme a reçu le nom de *Cyclospora cayotamensis* initialement identifié à Haïti, au Népal et au Pérou, et actuellement reconnu aux USA et en Europe. La prévalence mondiale n'est pas connue mais la transmission semble se faire par la voie classique oro-anale. Les risques majeurs de contracter le *Cyclospora* semblent être le statut HIV et les voyages dans les pays en voie de développement [1, 4].

Ces agents pathogènes sont difficiles à identifier en microscopie optique, la microscopie électronique est souvent nécessaire. Ils peuvent être mis en évidence dans les aspirations jéjunales et les selles en utilisant une coloration acid-fast afin de détecter les oocystes, qui sont autofluorescents bleu lorsqu'ils sont examinés en microscopie, en épifluorescence ultra-violette.

La présentation clinique est similaire à celle observée dans les infections dues au *Cryptosporidium parvum* [9].

Entamoeba histolytica

Entamoeba histolytica est considéré comme un agent commensal non pathogène chez les patients homosexuels. L'infection peut survenir lors d'ingestion de kystes par la voie oro-faecale. Les patients HIV ne semblent pas présenter de susceptibilité particulière à amoebae.

Cependant une colonisation même par des agents non pathogènes peut être responsable d'affections sévères chez les patients immunocompromis [6].

Giardia lamblia

Giardia lamblia peut occasionnellement provoquer une diarrhée chez les patients sida. Comme c'est le cas pour les Entamoeba, le patient HIV ne présente pas de susceptibilité particulière. La microscopie optique détecte largement les giardia, et moins fréquemment les trophozoïtes, et constitue la méthode diagnostique de choix.

Toxoplasmose

Bien avant les épidémies de sida, le toxoplasme était reconnu comme protozoaire responsable d'infections opportunistes chez les patients immunocompromis. L'atteinte digestive résulte en général d'une toxoplasmose disséminée et s'observe dans 20 % des autopsies. Chez les patients sida, l'atteinte digestive peut être généralisée ou n'affecter qu'un seul segment, et peut exceptionnellement être diagnostiquée du vivant du patient [7].

C'est un protozoaire obligatoirement intra-cellulaire, qui peut se développer dans n'importe quel type cellulaire, à l'exception des globules rouges.

Les trophozoïtes apparaissent ronds et mesurent entre 2 et 4 microns à la coloration d'HE. Le noyau est central, entouré d'un cytoplasme pâle et est visualisé dans les trophozoïtes. La coloration de PAS confirme la présence des bradyzoïtes contenant du glycogène et de vrais kystes.

Strongyloïdose

Certaines études rapportent des strongyloïdoses disséminées chez des patients immunocompromis. Le dénominateur commun semble être une corticothérapie.

On ne remarque pas d'incidence plus élevée chez les patients sida.

Leishmaniose

La leishmaniose viscérale est une maladie sévère, acquise en général au niveau du bassin méditerranéen, se développant le plus souvent chez les hôtes immunocompromis lors de voyages dans les zones endémiques. L'infection s'acquiert par morsure de la femelle de la mouche des sables, transfusions sanguines, infections génitales et rapports sexuels.

Les infections viscérales sont majorées chez les patients HIV et les atteintes digestives sont fréquentes; certaines études rapportent 100 % d'atteinte gastro-intestinale [7].

Le diagnostic est réalisé par identification des amastigotes de la *Leishmania*, dans les frottis ou les spécimens biopsiques.

Les biopsies jéjunales présentent des altérations villositaires telles que des villosités massuées, dues à l'infiltration massive de la *lamina propria* par des histiocytes gorgés de *Leishmania*. Les entérocytes bordant les cryptes et les villosités ne comprennent pas d'organisme. Ceux-ci apparaissent bleutés à la coloration de Giemsa. Chez les patients immunocompétents, des granulomes peuvent être observés dans la *lamina propria*; ils sont en général absents ou peu formés chez les immunocompromis.

Blastomycose

Dans une étude, le *Blastocystis hominis* était le troisième organisme le plus fréquemment identifié après le cryptosporidium et le CMV chez les patients HIV.

Ils se rencontrent toujours lorsque l'immunosuppression est sévère dans un contexte de diarrhées chroniques.

Les biopsies en général apparaissent normales; lorsqu'elles sont anormales, elles exhibent des altérations non spécifiques.

RÉFÉRENCES

1. FENOGLIO-PREISER C. M., NOFFSINGER A., STEMMERMANN G., LANTZ P., LISTROM M., RILKE F. — Gastrointestinal Pathology, an atlas and text, second edition 1998.
2. ROTTERDAM H., TSANG P. — Gastrointestinal disease in the immunocompromised patient. *Human Pathol.*, 1994, Nov., 25(11), 1123-1140.
3. WILCOX C.M., MONKEMULLER K.E. — Review article : the therapy of gastrointestinal infections associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1997, Jun., 11(3), 425-443.
4. CHUI D.W., OWEN R.L. — AIDS and the gut. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1994, May-Jun, 9(3), 291-303.
5. FARTHING M.J., KELLY M.P., VEITCH A.M. — Recently recognised microbial enteropathies and HIV infection. *J. Anti-microb. Chemother.*, 1996, May, 37, suppl.
6. HALLER J.O., COHEN H.L. — Gastrointestinal manifestations of AIDS in children. *A.J.R. A.M. J. Roetgenol.*, 1994, Feb., 162(2), 387-393.
7. ADEOTI A.G., VEGA K.J., DAJANI E.Z., TROTMAN B.W., KLOSER P.C. — Idiopathic esophageal ulceration in acquired immunodeficiency syndrome : successful treatment with misoprostol and viscous lidocain. *Am. J. Gastroenterol.*, 1998, Nov., 93(11), 2069-2074.
8. CACCIARELLI A.G., MARANO B.J. JR., GUALTIERI N.M., ZURETTI A.R., TORRES R.A., STARPOLI A.A., ROBILOTTI J.G. Jr. — Lower *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease prevalence in patients with AIDS and suppressed CD4 counts. *Am. J. Gastroenterol.*, 1996, Sep., 91(9), 1783-1784.
9. FOSMARK C.E. — AIDS and the gastrointestinal tract. *Post-graduate Medicine*, 1993, 93(2), 143-47, 148-152.

Immunocompromised patients include transplant recipients, patients with congenital immunodeficiencies, patients undergoing immunosuppressive therapy for cancer or autoimmune diseases, and patients infected with human immunodeficiency virus (HIV).

Although gastrointestinal infections occur in all groups of immunocompromised patients, the frequency is highest in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

INFLAMMATORY CONDITIONS DIRECT RELATED TO HIV

In children born from HIV-infected mothers and in adolescents who abuse drugs, the most common portal of entry for the virus is direct introduction into the bloodstream.

In adults, the gastrointestinal tract is the most common portal of entry for HIV in homosexual men who acquire the retrovirus through the anal or rectal mucosa, or if the mucosa is intact, through membranous (M) cells. These cells are present throughout the gastrointestinal tract in close proximity to lymphoid aggregates. They bind macromolecules and viruses to their apical surface, transport them intact to their basal surface, and deliver them by exocytosis to the mononuclear cells of the lymphoid follicle, the main target cells of HIV [1, 2].

Regardless of the way of transmission, the virus ultimately binds to the CD4 molecule on T cells or to mononuclear cells, which deliver the virus to the circulation and back to the lamina propria of the gastrointestinal tract.

HIV induces immunodeficiency characterised by a reduction in mucosal CD4+ T cells, nearly complete absence of CD4+ intraepithelial cells and a decrease in CD11+ intraepithelial lymphocytes in the small bowel and rectum. The lymphocytes in the lamina propria exhibit a reversed T4 : T8 ratio similar to that in the peripheral blood.

The reduced number and the reduced function of the CD4+ cells affect the terminal differentiation of Ig A-bearing to Ig A-secreting B cells, resulting in a decreased number of mucosal IgA-bearing plasma cells.

There is also a reduction in gastric acid production, probably related to parietal cell antibodies and a decrease in intestinal motility resulting from autonomic denervation.

The combination of all these factors promotes colonisation of the small bowel by anaerobic bacteria, which commonly causes diarrhea preceding opportunistic infections [3].

Persistent diarrhoea occurs in up to 75 % of patients with HIV/AIDS in Western populations and in up to 100 % in some developing countries. At least 80 % of cases of chronic diarrhoea can be attributed to specific enteropathogens among which coccidial parasites are the most frequent [1]. Malabsorption and mucosal abnormalities of the small bowel in the absence of detectable pathogens were first described in 1984. HIV has been detected within the intestinal mucosa and it has been proposed that the virus itself might be responsible, at least in part, for the enteropathy. However, no direct evidence of this theory has been produced so far and sceptics favour the suggestion that diarrhoea is actually due to opportunistic infection which has failed to be detected or to unrecognised pathogens.

Finally, nutritional factors may play a part in producing enteropathy; low calory and low protein diet as well as deficiencies in folic acid or vitamin A for example can affect intestinal epithelial integrity.

IDIOPATHIC OESOPHAGEAL ULCERATION

Approximately 30-50 % of patients with HIV will have oesophageal disease some time during their illness. Candida albicans is the most frequently isolated pathogen, accounting for 50-70 % of cases, followed by CMV and HSV in that order, accounting for 15 to 35 % [4, 5].

However, after all known aetiologies of HIV-related oesophageal ulceration are excluded, 40 to 50 % of patients have idiopathic oesophageal ulceration. HIV p24 core protein has been detected in the granulation tissue. These findings suggest that HIV is capable of producing ulcers in the absence of other pathogens.

These ulcers occur mostly when the patients have a low CD4 count.

They usually present with odynophagia and have oesophageal ulcers that have the endoscopic appearance of CMV or HSV infections.

These ulcers can be very difficult to treat, intralesional injection of steroids has shown some therapeutic potential as well as thalidomide.

HIV-RELATED PROCTOCOLITIS

In HIV-related proctocolitis non specific markers of inflammation are seen such as an increased number of lysosomal granules in intraepithelial lymphocytes, focal crypt epithelial cell apoptosis, and tubuloreticular structures in endothelial cells, lymphocytes and monocytes. The degree of inflammation appears to correlate with the mucosal level of p24 antigen and clinical symptoms, suggesting an aetiologic role of HIV [1].

NEUTROPENIC ENTEROCOLITIS

Neutropenic enterocolitis is an inflammatory condition unrelated to HIV or opportunistic infections, also referred as typhlitis. It is characterised by an acute inflammation affecting mainly the caecum, the appendix and sometimes the terminal ileum.

First described in children with leukaemia and severe neutropenia, this condition is now known in immunocompromised patients suffering from lymphoma, anaplastic anaemia and cancer.

The combined effects of neutropenia and chemotherapy allows luminal bacteria to invade and injure the bowel wall. Septicaemia, mostly caused by gram-negative bacilli, occurs in more than 79 % of patients.

Histologically, haemorrhage, marked edema, and patchy inflammation with a paucity of inflammatory cells are seen. Sometimes necrosis results in well demarcated ulcers that may perforate. Focally, intramural bacterial colonies and submucosal gas cysts may be seen.

OPPORTUNISTIC INFECTIONS

Opportunistic infections represent the majority of infections linked to immunodeficiency, and most of them can involve the gastrointestinal tract. This spectrum is rapidly expanding. In earlier studies (1990), 43 % of cases of chronic diarrhoea with enteropathy were considered pathogen negative; in a study reported four years later, only 19 % were considered negative, due principally to the identification of new pathogens [1].

The opportunistic infections depend also on sex, risk group, location and study period.

For example, oesophageal candidiasis, the most frequent AIDS-defining gastrointestinal infection in the US and Europe, predominantly affects female patients. Cryptosporidiosis and CMV infections of the gut are more common in homosexuals than in intravenous drug users with AIDS. Isosporiasis affects 30 % of Haitian patients with AIDS but is nearly absent in the USA. As treatment becomes available and as patients survive longer, the epidemiology of opportunistic infections changes. For example, pneumonia resulting from *Pneumocystis carinii* has decreased in incidence since 1987, infections with CMV and HSV have increased in number, particularly in homosexual men.

One or more enteric pathogens have been demonstrated in 44 % to 68 % of patients with AIDS who have concomitant gastrointestinal symptoms.

The diagnosis of opportunistic gastrointestinal infections is usually based on a combination of stool culture, examination of stools for ova and parasites, and endoscopic biopsy.

Gastrointestinal symptoms are more frequent in African patients than in European and North American patients. The two major gastrointestinal complaints are dysphagia / odynophagia and diarrhoea.

Oesophageal diseases occur in 30-40 % of patients, and the incidence of diarrhoea may be as high as 90 %, particularly in patients with severe immunodeficiency.

VIRAL INFECTIONS

Viral infections of the gastrointestinal tract are common in all groups of immunocompromised patients. CMV is the most common gastrointestinal viral pathogen.

Herpes Simplex Virus

HSV seems to be a frequent gastrointestinal pathogen in HIV-infected patients, in contrast to other immunocompromised patients.

In a large prospective study of 100 HIV-infected patients with ulcerative oesophagitis, HSV was identified in only 5 % of cases, whereas the prevalence of CMV was almost 50 % [4].

Infection with HSV in immunocompromised hosts is thought to represent reactivation of latent virus acquired earlier in life, and the incidence increases as immunodeficiency worsens. Specific anti-HSV Ig G antibodies have been documented in more than 80 % of homosexual men. In HIV-infected patients the reactivation occurs when the CD4+ cell number decreases below 50/mm³. Since HSV primarily infects squamous mucosa, oesophageal and perianal involvement are the most common. Herpetic oesophagitis may be complicated by transmural necrosis and tracheo-oesophageal fistula. Herpetic enteritis and colitis are rare and seem to be related to long term steroid treatment.

HSV infections usually presents with multiple ulcers, which are deeper and smaller than CMV ulcers.

Vesicles, erosions are typical manifestations and account for the clinical symptoms of odynophagia and dysphagia.

The diagnosis is made by identification of the HSV typical cytological changes such as multinucleation, intranuclear inclusion bodies (Cowdry type A), and ground-glass appearance as well as molding of nuclei. Squamous epithelium is predominantly affected, but intestinal glandular epithelium and mesenchymal cells may also be involved. Both virus types 1 and 2 (HSV1 and HSV2) have been implicated in gastrointestinal infections. Mucosal biopsy is a specific diagnostic method; cytology and culture also appear to be reliable techniques.

Cytomegalovirus

CMV is one of the most common opportunistic infections in patients with AIDS. It developed within 1 year of diagnosis in 11 % of Zidovudine-treated patients with AIDS or ARC who presented with a CD4+ count < 250/mm³. Clinical and/or autopsy evidence of CMV disease may be observed in up to 90 % of these patients (Drew et al., 1992) and antibody positivity is present in 90 % of homosexual men and 70 % of intravenous drug users. Some studies documented a CMV Ig G antibody in 100 % of asymptomatic homosexual men infected with HIV and CMV was isolated from the semen of 45 % of these patients. The concentration of CMV in semen is inversely related to CD4+ cells in the peripheral blood, suggesting that seminal tract may serve as a reservoir for systemic infection in homosexual patients with AIDS [1, 4].

The incidence of CMV infections has increased paralleling the widespread use of prophylaxis for *Pneumocystis carinii*. CMV infections typically occur when immunodeficiency is severe (CD4+ < 100/mm³) and also represents reactivation of a latent virus conversely, persistent CMV infection itself may promote the decline of immune function.

Additionally to AIDS, gastrointestinal infections with CMV commonly arises in cancer, organ and bone marrow transplantation, long-term steroid treatment, and immunodeficiency syndrome. CMV remains the most common cause of gastrointestinal infection in transplant recipients.

The infection may involve any part of the GI tract, and the risk of involvement of a given segment varies with the type of immunosuppression. In patients with AIDS, the colon is mostly affected; and in the upper GI tract, oesophageal disease is more common.

In immunocompromised patients without AIDS, the lower and upper GI tract is equally affected and gastroduodenal disease is more common than oesophageal.

In the oesophagus CMV preferentially affects the distal segment. Gastric involvement is usually associated with involvement elsewhere in the GI tract.

In CMV colitis, predominantly seen in the caecum and the right colon, the mucosa may appear normal but usually deep ulcerations are seen. Severe cases may manifest as necrotising colitis or toxic megacolon with perforation.

The histological appearance of CMV-infected cells is characterised by enlarged cells which contain intranuclear or intacytoplasmic inclusion bodies.

Nuclear inclusion are acidophilic and often surrounded by a halo, cytoplasmic inclusion bodies are multiple, granular and often basophilic (Fig. 1).

CMV affects a variety of cell types, primarily endothelial cells but also smooth muscle cells, fibroblasts, histiocytes and ganglion cells. Epithelial glandular cells are less frequently infected than squamous cells.

The diagnosis is made by endoscopy and biopsy [6].

Immunohistochemistry and in situ hybridisation are more sensitive than HE; PCR represents the most sensitive technique.

Results of treatment with ganciclovir can be monitored by means of histological grading of CMV in biopsy specimen. Some authors developed a simple grading system that defines grade I as one to four, grade II as five to nine, and grade III as ten or more CMV-infected cells per biopsy specimen [4].

Viral infections other than HSV and CMV

Herpes zoster oesophagitis has been reported as well as Human Papillomavirus and Epstein-Barr virus. Rotavirus has been linked to both acute and chronic diarrhoea. Adenovirus has been reported to cause diarrhoea, colitis and gastric involvement often by unusual serotypes. Several unusual viruses have been identified in HIV-infected patients with chronic diarrhea, including Atrovirus, Picornavirus and Coronavirus.

BACTERIAL INFECTIONS

Bacterial infections of the GI tract in immunocompromised patients can result from overgrowth of normal gut flora, either from germs that can affect immunocompetent hosts (Salmonella, Shigella, Campylobacter, Clostridium difficile, Aeromonas, ...) or by opportunistic pathogens that affect only immunocompromised hosts like *Mycobacterium avium* Complex (MAC).

AIDS patients acquire or become symptomatic with these organisms more frequently than the general population. They also have a more prolonged course of the infection.

Salmonellosis resulting from infection with *Salmonella typhimurium* is 20 times more common in AIDS patients.

Shigella have been isolated by stool culture in AIDS patients. Shigellosis associated with AIDS may potentially be fatal.

Campylobacter have been identified in the stools of approximately 11 % of AIDS patients regardless of whether or not they have diarrhoea; these patients have a 39-fold increase in incidence of infection than the general population. Female patients are more commonly infected than male.

Clostridium difficile affects individuals with variable types of immunosuppression and related to the prevalence of antibiotic use and frequent hospitalisation [6].

MYCOBACTERIAL INFECTIONS

These infections include *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* Complex or *intracellulare* and other atypical mycobacteria.

Mycobacterium tuberculosis

Tuberculosis, despite extrapulmonary tuberculosis being common in AIDS patients (occurring in 60 to 70%), rarely involves the GI tract (3% to 5%), and not significantly more frequently than in general population (2%).

Oesophageal, small bowel and colonic tuberculosis have been described. Oesophageal involvement may develop after mediastinal lymph node tuberculosis and can result in a tracheo-oesophageal fistula.

Mycobacterium avium* Complex and *intracellulare

MAC is common in the GI tract of patients with AIDS. In 1990, 24% of AIDS patients were infected by MAC. In patients with malignant diseases the GI involvement is extremely rare. Infections with MAC typically occur late in the course of AIDS when CD4+ cells counts are less than 60/mm³. *Mycobacterium avium* is the most frequent member of the MAC which is implicated in AIDS-related infections, the serotypes 4, 8, 1 and 6 predominating in US patients. These serotypes are different from those isolated in patients without AIDS and are more virulent *in vitro* and in animal models [1, 4].

The GI tract appears to be the most common portal entry and GI involvement is twice as common as the respiratory tract.

Although segments of the GI tract may be implicated, the intestine is the most common primary site and liver and spleen are the most common sites for dissemination [6].

Diagnosis is made by stool cultures or intestinal biopsy.

Histologically, there is a diffuse histiocytic infiltrate in the lamina propria of the intestinal mucosa, blunting of small intestinal villi, and separation of the crypts. If marked, this infiltrate can easily be recognised on HE stains, but acid-fast stains are required for any GI biopsy. On this stain, numerous bacilli are seen in the macrophages but also extracellularly. The differential diagnosis remains Whipple's disease where macrophages are strongly PAS+ but acid-fast negative.

A positive blood culture establishes the diagnosis of disseminated MAC, but does not prove active GI disease. The presence of a positive stool culture suggests, but does not prove GI involvement. Blood culture may be negative and this may necessitate repetitive cultures, bone marrow biopsy or empirical treatment.

Recently a new type of atypical mycobacterium has evolved named *genovense*. *Mycobacterium gordonae* is also a rare cause of GI disease.

Spirochetosis

Spirochetosis occurs relatively commonly in homosexual men. The disease affects also up to 5% of healthy individuals and up to 30% of homosexual men without evidence of immunodeficiency.

Spirochetosis does not produce any grossly or endoscopically recognisable lesions. Histopathologically, spirochetes adhere to the mucosal surface where they appear as a luminal blue fringe. They are positive in PAS and Warthin-Starry stains [7].

***Helicobacter pylori* (HP)**

The majority of studies indicate that the prevalence of Hp in AIDS patients is significantly lower than in age, sex, and symptom-matched HIV patients.

The prevalence is certainly lower when the CD4 count is lesser than 200. This suggests a role of CD4 cell and immune function in sustaining Hp infections and Hp-related peptic ulcer disease.

Nevertheless, when AIDS patients become infected, the disease may exhibit particularly aggressive lesions and large number of organisms [8].

FUNGAL INFECTIONS

Candidiasis

Candidiasis of the GI tract occurs in a wide variety of immunocompromised patients, but is mostly seen in AIDS patients.

Candidiasis is the most frequent AIDS-defining GI disease (31%).

The oesophagus is the prime target organ. Co-infection with CMV is frequent. In neutropenic patients, GI candidiasis is an important source of haematogenous dissemination.

Candida albicans is the species most commonly isolated. In AIDS patients the oral flora differs from that of the general population by a low level of genetic diversity; the pathogenesis of oesophageal candidiasis begins thus with the replacement of the normal oral flora with a less complex flora and progresses to oropharyngeal candidiasis as the number of CD4+ decreases below 179/mm³ and results in invasive oesophageal disease when the CD4+ are < 129/mm³ [4].

The definitive diagnosis rests on the identification of typical yeast forms in endoscopic mucosal biopsies or oesophageal brushings.

Histopathologically, invasive candidiasis implies hyphal penetration into intact mucosa as opposed to colonisation, which implies the presence of yeasts on an intact mucosa surface or in necrotic tissue.

Candida can be seen on HE stains but is better visualised by a PAS stain or Grocott methenamine silver (GMS).

Other species than *C. albicans* have been found in AIDS patients in 7% to 8% including *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. tropicalis* and *Torulopsis glabrata*.

Histoplasmosis

Disseminated histoplasmosis develops in approximately 5% of patients with AIDS in the Midwest of the USA where histoplasmosis is endemic. Colonic histoplasmosis has also been described in association with Job's syndrome.

Recognition of the organism in biopsy specimen is crucial because culture may take several weeks [1].

Cryptococcosis

Cryptococcal GI disease has been identified at autopsy in 33% of patients with disseminated cryptococcosis, including patients with AIDS and haematological malignancies as well as those receiving corticosteroid therapy. The oesophagus and colon are mostly involved [1].

Aspergillosis

Aspergillosis rarely affects the GI tract, but the target site is the oesophagus. Invasive aspergillosis affects severely debilitated patients (Fig. 2) [7].

The fungi are characterised by the presence of innumerable dichotomously (under a 45 degree angle) branching septate hyphae with smooth, parallel walls, ranging from 2 to 4 μm in diameter. Characteristic conidiophores, if present, aid in their identification. The most important species involved in human infections are *A. fumigatus* and *A. flavus*.

Mucormycosis

Mucormycosis is an uncommon and often fatal fungal infection of immunocompromised hosts. The typical predisposing factors include diabetic ketoacidosis, neutropenia, leukaemia and immunosuppressive therapy. Only few cases have been reported in AIDS patients. The GI tract infection is an uncommon form of the disease, accounting for only 7% of all cases [7].

Initial infection of the alimentary tract is probably due to ingestion of fungal spores. 66% of GI lesions are located in the stomach and perforation is common. The colon (21%), small intestine (4%) and esophagus (2%) may also be involved.

The diagnosis is made by identification of the typical organism. The most characteristic histologic feature is local invasion of blood vessels by fungal organisms, producing acute vasculitis, thrombus formation and ischemic necrosis of surrounding tissue.

The organisms have broad, very rarely septate, haphazardly branched hyphae that characteristically stain deeply with haematoxylin. Occasional hyphae may measure 3 to 4 μm in diameter but broad hyphae measuring 10 to 15 μm predominate. Some partially collapsed distorted hyphae are also seen.

Protozoal infections

Diarrhea is the most common GI symptom in AIDS affecting up to 50-90% of patients with markedly reduced CD4.

Protozoal infections are now the most common cause of infectious diarrhoea, and *Cryptosporidium* and *Microsporidium* are the two most commonly identified organisms.

Unlike fungi and viruses, these pathogens primarily involve the small intestine.

Certain geographical locations seem to be associated with these protozoal infections in AIDS patients, for instance *Isospora belli* is common in Haiti, *Cryptosporidium parvum* is the most common cause of diarrhoea in Washington.

Pneumocystosis

Extrapulmonary infection was identified in 2.5% of AIDS patients in New York city with 22% of GI involvement.

GI pneumocystosis develops after either haematogenous or lymphatic dissemination from the lung or reactivation of latent GI infection that was seeded previously. Approximately 50% of the patients with extrapulmonary pneumocystosis have used pentamidine, which reduces the risk to develop pulmonary form but does not prevent disseminated form.

The disseminated form is typically a late complication of AIDS patients when the $\text{CD4}^+ < 50/\text{mm}^3$.

Pneumocystis in the oesophagus and duodenum was first described in a living patient in 1987, since then, gastric, small bowel and colonic mucosal infections have been observed.

Histopathologically, there are pools of foamy exudates and organism in the lamina propria [1].

Cryptosporidium

Cryptosporidium have become the most common pathogens associated with AIDS-related diarrhoea. Discovered in 1976 to cause enterocolitis in human, the disease remains self-limited in immunocompetent patients but severe and unremitting in immunocompromised patients.

Cryptosporidiosis occurs in 3% to 11% of AIDS patients in all risk group but is most frequent in the homosexual men. Cryptosporidiosis is more commonly found in HIV patients with chronic diarrhoea. When the CD4 are below $< 50/\text{mm}^3$ the disease is often devastating.

Other AIDS-defining illnesses precede the onset of cryptosporidiosis in 85% of cases [1].

The organism infects the jejunum most heavily, but it can be found throughout the GI tract including the biliary tract. The colon is the second more common location, followed by the stomach and finally the oesophagus.

The diagnosis is made by identification of the organism in either duodenal aspirates, stool, or tissue samples. The protozoan can be clearly observed on HE stain, but is best seen with Giemsa stain as rows or clusters of basophilic spherical structures 2 to 4 mm in diameter attached to the microvillous border of the epithelial cells (Fig. 3). Tips and lateral aspects of villi show the greatest number of organisms in the small bowel, whereas in the colon crypt and surface epithelial involvement appears equal. The variation of the size of the organisms corresponds to different stages of the life cycle [4, 6].

The diagnosis can also be made by identification of the oocysts in stools using acid-fast or immunofluorescent stains. However, tissue forms do not stain with acid-fast stains, and are mucous stain negative.

Microsporidiosis

Microsporidia are a heterogeneous group of obligate intracellular spore-forming (coccidian) protozoa. First described in the human in 1985, they can be found in the GI tract, in the biliary tract, the gallbladder and in the respiratory tract.

The reported incidence of microsporidium in AIDS patients with diarrhoea ranges between 1.7 % and 39 %, but even patients without symptoms may harbour the organism in the small bowel. Microsporidiosis resulting from infection with *Enterocytozoon bienersi* affects exclusively the small intestine and the enterocytes, while *Septata intestinalis*, first described in 1992, may disseminate and infect other organs like kidney and gallbladder. Parasites are then localised in macrophages, fibroblasts and endothelial cells.

Although electron microscopy of small bowel biopsies is considered to be the best method, the examination of a biopsy specimen stained with HE, Giemsa or a modified trichrome method, has sensitivities of 77 %-83 % and specificities approaching 100 % [1, 9].

Diagnosis can also be made by identification of microsporidial spores in stools and duodenal aspirates.

Microsporidium is mostly identified in the jejunum as an intracellular parasite seen in the villous enterocytes from just above the mouths of the crypts to the tips of the villi where they are more numerous. Parasites are 4 to 5 mm in diameter, supranuclear, either paler or darker than the surrounding cytoplasm, and contain prominent clefts. Spores are less frequent than the parasite, but are supranuclear, clustered, dark, and refractile. The cytoplasm of the enterocyte becomes progressively vacuolated, and the nucleus is hyperchromatic.

Taking into account that albendazole is highly effective for *E. intestinalis* but largely ineffective for *E. bienersi*, it is important to make a specific diagnosis [6].

Isospora belli

Enteritis resulting from *Isospora belli* has been observed in a number of settings of immunosuppres-

sion, including AIDS, alpha-chain disease, lymphoblastic leukaemia and T-cell lymphoma. *Isospora* is common in Haitian and African patients with AIDS (15 % to 60 %), but is rare in the USA (3 % to 7 %).

The symptoms are similar to those of cryptosporidiosis, but eosinophilia may be present.

The diagnosis is made by identification of the oocysts in stool specimens using acid-fast stain, or by biopsy; the diagnosis is of importance because specific therapy is available.

Isospora can be recognised on HE stains of small bowel specimens, the intracellular protozoon is larger than *Microsporidium* and measures between 10 and 30µm in diameter. The common merozoite is banana-shaped and found at all levels of the enterocyte cytoplasm. Although poorly stained and pale, the central nucleus, large nucleolus, perinuclear halo, and location within a parasitophorous vacuole give it a characteristic appearance. The infection produces mucosal atrophy and tissue eosinophilia.

Cyclospora

Cyclospora, another coccidian protozoans, has recently been recognised as GI pathogen. In 1983, some Haitians with AIDS and chronic diarrhoea were found to have acid-fast cryptosporidium-like organism in faecal specimens. The organism was intermediate in size between *C. parvum* and *I. belli* but thought to be morphologically similar to cryptosporidium. In 1993 this organism was named *Cyclospora cayotamensis* and was initially identified in Haiti, Nepal and Peru and is now recognised in Europe and USA. Overall, the world prevalence is not known but transmission is assumed to occur by the faecal-oral route. Major risk factors for acquiring cyclospora infection appear to be HIV infection and travel in the developing world [1, 4].

These pathogens are difficult to appreciate on optical microscopy, although electron microscopy is often diagnostic. They can be identified in jejunal aspirates and in stool specimens using acid-fast stain to detect oocysts which are autofluorescent blue when examined with ultraviolet epifluorescence microscopy.

The clinical presentation is quite similar to that of *Cryptosporidium parvum* [9].

Entamoeba histolytica

Entamoeba histolytica is often a non-pathogenic commensal in homosexual men. Infection can occur by ingesting cysts through oral-anal contact. HIV patients do not appear to have an increased susceptibility to amoebae.

As expected, colonisation, even with non-pathogenic strains, may cause significant disease in immunocompromised patients [6].

Giardia lamblia

Giardia lamblia can occasionally cause diarrhoea in AIDS patients. As in the case of amoebae, HIV

patients do not appear to have an increased susceptibility to giardia.

Light microscopic detection of giardia cysts and, less frequently, trophozoites, continues to be the mainstay of diagnosis.

Toxoplasmosis

Even before the AIDS epidemic toxoplasmosis was well known as a protozoal opportunistic infection of a variety of immunocompromised patients. Disseminated toxoplasmosis resulting in GI involvement, was observed at autopsy in 20 % of cases. AIDS-related GI toxoplasmosis may involve the entire GI tract or only one segment and may exceptionally be diagnosed antemortem by endoscopic biopsy [7].

It is an obligatory intracellular protozoan, that lives in any type of cells with the exception of red blood cells.

Trophozoites appear round to slightly oval and 2 to 4 μm in diameter in HE-stained section. A central or eccentric haematoxylinophilic dot, representing the nucleus surrounded by pale cytoplasm, is seen in trophozoites. PAS stains confirm the presence of glycogen-containing bradyzoites and true cysts.

Strongyloidiasis

Some studies report the cases of disseminated strongyloidiasis in a variety of clinical settings of immunosuppression. The common denominator appears to be corticosteroid therapy.

No increased incidence is noted in AIDS patients.

Leishmaniasis

Visceral leishmaniasis is a severe disease, usually acquired (Mediterranean countries) and usually developing in immunocompromised patients, by travel to an endemic region. The infection is acquired through bites of infected female sand flies, blood transfusion, genital infections and sexual contact. Visceral infection is increasingly reported in HIV patients, and GI tract involvement is very frequent, some studies reporting an involvement of 100 % of cases [7].

Diagnosis is made by identification of *Leishmania* amastogotes in smears, touch preparation or biopsy specimens.

Jejunal biopsies show villous alterations, including thickening due to massive compact infiltration of the lamina propria by histiocytes filled with *Leishmania*. The enterocytes lining the crypts and villi do not contain organisms. The organisms appear blue in Wright-Giemsa-stained preparations. In immunocompetent hosts, granulomas are seen in the lamina propria, they are absent or poorly formed in immunocompromised patients.

Blastocystosis

In one study *Blastocystis hominis* was the third most common organism isolated after cryptosporidiosis and CMV in HIV patients.

It is always recovered from severely immunosuppressed patients with chronic diarrhea.

Biopsies often appear normal; when abnormal, they only exhibit mild non specific abnormalities.