

AIDS HASTALARINDA GASTROİNTESTİNAL ENFEKSİYONLAR

Dr. İnanç Elif GÜRER*, Dr. Roberto M. GENTA**, Dr. David Y. GRAHAM***

ÖZET: Gastrointestinal sistem (GIS), kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) patojeni olan HIV (Human immunodeficiency virus) için potansiyel bir rezervuar oluşturmaktadır. Tüm GIS, AIDS hastalığında sık görülen bu fırsatçı enfeksiyonlara karşı duyarlıdır. Bu patojenler normal, çok az ya da hiç inflamasyonun izlenmediği biyopsi örneklerinde de bulunabilirler. Bu nedenle akla getirilmediği ya da dikkat edilmediği takdirde gözden kaçırılmaları çok kolaydır. Son yıllarda giderek artan tedavi seçenekleri nedeniyle, enterik patojenlerin tanınması oldukça önemlidir. Bu çalışmada, GIS'de yerleşebilecek patojenlerin histopatolojik tanıları, literatür bilgileri eşliğinde vurgulanmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: AIDS, gastrointestinal sistem, virus, bakteri, patojen

SUMMARY: GASTROINTESTINAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH AIDS: Gastrointestinal tract is one of the potential reservoir for the AIDS pathogen, the human immunodeficiency virus, known by the initials HIV. The entire gastrointestinal tract is susceptible to opportunistic infections. All of these pathogenes may be found in biopsy specimens which are architecturally normal and show little or no inflammatory responses. If such biopsies, are examined without a high index of suspicion, the organisms may easily be overlooked. All of these pathogens can easily be identified in patients with AIDS, who suffer from gastrointestinal symptoms. Identification of these pathogenes is important because of the improved therapy modalities.

KEY WORDS: AIDS, gastrointestinal tract, virus, bacteria, pathogen.

AIDS patojeni olan HIV, T-helper lenfositlerde ilerleyici destrüksiyona yol açar. Helper / inducer (CD 4 /CD8) oranını ters çevirip hücrel immünitede süpresyona neden olur. Virus etkisiyle gelişen T helper / inducer hücrelerdeki kalitatif ve kantitatif değişiklikler, hücrel immünitedeki önemli hasarlardan sorumludur (1,2). Ayrıca poliklonal B hücre aktivasyonuna ve yeni karşılaşılmış antiijenlere karşı yetersiz humoral cevap, intestinal mukozada IgA taşıyan plazma hücrelerinde yokluk ya da azalma, humoral immünitede bozulma nedenleridir (3). Bu şekilde HIV'in hücrel ve humoral savunma mekanizmalarında yarattığı defektler sonucu, GIS'de viral, fungal, bakteriyel ve protozoal patojenlerle oluşan ve bazen ölümle sonuçlanan hastalıklar izlenir (3,4,5,6,7,8,9,10,11,12). Bir AIDS hastasında gastroenterolog tarafından biyopsiye karar verilmişse, hem üst hem de alt GIS endoskopik olarak incelenmelidir. Odinofaji ve disfaji gibi özofageal semptomlar, HIV ile enfekte hastalarda sık görülen semptomlardır. Endoskopik olarak özofagusda izlenen erozyon ya da ülserasyonlarda sıklıkla patojen saptanmaktadır. Eğer özofagoskopik bulgular normal ise, biyopsi alınmasının gerekli olmadığı savunulmaktadır (13). Özofagusda en sık sitomegalovirus (CMV), herpes simpleks virus (HSV) ve candida izlenir. Eğer bu patojenler tanımlanmış ve endoskopik olarak belirgin değişiklikler varsa, HIV ile direkt enfeksiyon düşünülmelidir. Mide, nadir görülen CMV dışında, fırsatçı patojenlerle tutulum göstermez (14).

Tüm GIS, fırsatçı patojenlerle tutulum gösterebilmesine rağmen, ince ve kalın barsaklar, özellikle ince barsaklar, AIDS hastalarında pek çok organizmanın yerleşim bölgesidir (1,2,3,4,6,7,15,16,17,18,19).

Viral patojenlerden başlamak üzere sırasıyla diğer patojenlere ve histopatolojik özelliklerine değinilecektir.

VİRAL PATOJENLER

SİTOMEGALOVİRUS (CMV)

CMV enfeksiyonu AIDS hastalarında oldukça sık rastlanan bir enfeksiyondur (14,20,21). HIV ile enfekte hastaların % 77 sinde, AIDS hastalarının ise %13.1 inde GIS' de gösterilmiştir (3). Bir çalışmada, AIDS'li otopsi olgularının yaklaşık %90'ında virüs tanımlanmıştır (1). GIS' de herhangi bir bölge tutulabilir. En sık klinik belirtisi kolittir. CMV ile gelişen kolit diare, ateş, hematözezi ve karın ağrısı ile karakterizedir. CMV, mukozada ülserasyonlara neden olur ve perforasyonlar gelişebilir. Özofajit, gastrit, enterit, alkalküloz kolestist, papiller stenoz, sklerozan kolanjit, pankreatit izlenebilen durumlardır (1,3,22).

CMV'nin AIDS hastalarında başlıca enfeksiyon ajanı olduğu ve AIDS hastalarının %90'ının bu virüsü taşıdığı bildirilmektedir. Ayrıca bu hastalardaki CMV enfeksiyonlarının çoğunun fatal seyirli olduğu da ileri sürülmektedir (23). CMV'nin histopatolojik tanısı, hücrelerde karakteristik intranükleer inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesiyle konur. Karakteristik olarak büyük (sitomegalik) tek hücre şeklinde, epitelial, endotelial ya da düz kas hücrelerinde intranükleer ya da sitoplazmik inklüzyonlar, kronik inflamasyon ve sıklıkla vaskülit izlenir (Resim 1). Intranükleer inklüzyonlar ki, bunlar replike olan virionlardır, bazen halo denilen bir boşlukla çevrelenir ve tipik "baykuş gözü" görünümü verir. CMV, ayrıca insitu hibridizasyon, kültür ve immunohistokimyasal yöntemlerle de tespit edilebilir (1,3,21).

HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV)

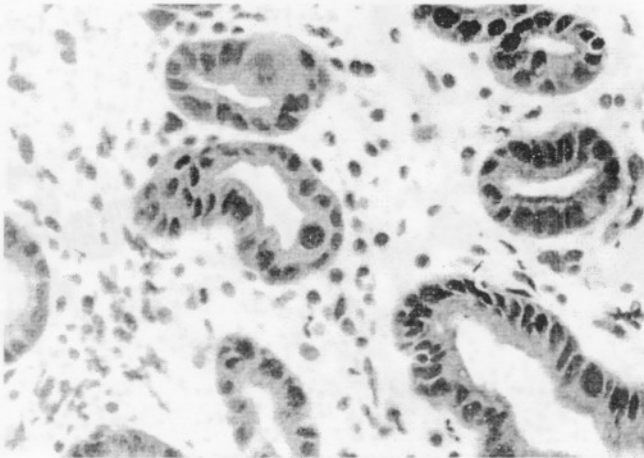
AIDS hastalarında HSV enfeksiyonunun 3 ana klinik belirtisi perianal lezyonlar, proktit ve özofajittir. Perianal lezyonlar tipik olarak kronik, kutanöz ülserler şeklindedir. Proktit, sıklıkla anorektal ağrı, tenesmus, konstipasyon, inguinal lenfadenopati ve daha nadiren idrar yapmada güçlük ve sakral parastezi ile karakterlidir. Rektum ve distal sigmoid kolonu tutan durumlarda ise, diare en sık karşılaşılan klinik belirtidir. HSV'nin neden olduğu özofajit ise, odinofaji ve disfaji ile karakterlidir. Lezyonlar makroskopik olarak küçük veziküller şeklinde başlar, erozyon ve diffüz ülserlere ilerler. Tanı, multinükleer hücrelerde intranükleer (Cowdry tip A) inklüzyonla-

* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ANTALYA

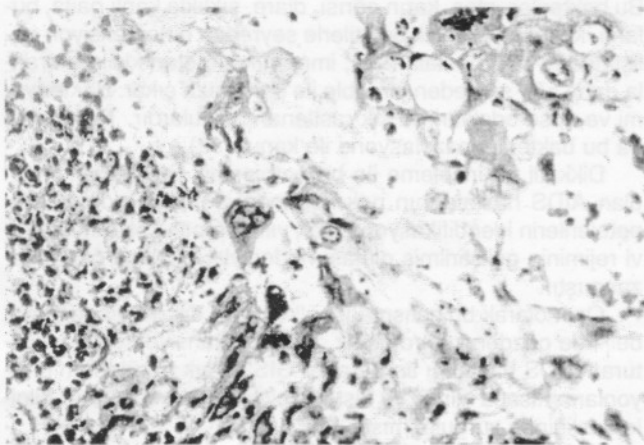
** Pathology and ***Gastroenterology Departments of Baylor College of Medicine, Houston, TEXAS, USA.

Bu çalışma XII. Ulusal Patoloji Kongresinde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Bu çalışmanın histopatolojik preparatları, Dr. Roberto M. Genta'nın izniyle Baylor College of Medicine V.A Hospital Patoloji bölümü arşivinden alınmıştır.



Resim 1. Mide mukozasında lamina propria gland epitel hücrelerinde sitomegalik inklüzyonlar: Cytomegalovirus (H-E x400).



Resim 2. Perianal mukozada bir kısmı multinükleer, intranükleer 'Cowdry tip A' inklüzyon içeren hücreler: Herpes simplex virus (H-E x400).

rın gösterilmesi (Resim 2) ve virusün izole edilerek tanının doğrulanması ile konur (3).

MANTAR ENFEKSİYONLARI

CANDIDA ALBICANS

İmmün kompetan kişilerde, GIS'de nonpatojenik komensal yaşam süren bir mikroorganizmadır. Ancak HIV ile enfekte kişilerde, sıklıkla oral kavite ve özofagusta lokal invaziv lezyonlar geliştirir. Lezyonlar inflamatuvar erozyonlar ya da yüzeysel ülserler şeklindedir. Tanı, histopatolojik olarak hifa, psödohifa ve spor formlarının gösterilmesi ile konur (3,5). (Resim 3).

HISTOPLASMA CAPSULATUM (H. capsulatum): Endemik bölgelerde önemli fırsatçı enfeksiyonlar içindedir. Bir çalışmada hastaların %70'inde, biyopsi spesmenlerinde H.capsulatum gösterilmiştir (3). Semptomlar diare, kilo kaybı, ateş ve karın ağrısı şeklindedir. Çoğu hastada kolonik tutulum mevcuttur. Makroskopik olarak inflamasyon, ülserasyon ya da lümene doğru mantarimsı çıkıntılar şeklinde izlenir. Histopatolojik tanı, Giemsa boyası ile boyalı preparatlarda lamina propriadaki makrofajlar içinde intrasellüler spor benzeri mikroorganizmaların gösterilmesi ile konur. Tanı, kültürle desteklenmelidir (3).

PROTOZOAL ENFEKSİYONLAR

CRYPTOSPORIDIUM

Diareli AIDS hastalarının %10- 20'sinde Cryptosporidium enfeksiyonu saptanmıştır (1,3,17,18). 2-14 günü izleyen inkübasyon periyodunu takiben, sıklıkla yoğun ve sulu bir diare, kramp tarzında karın ağrısı, kilo kaybı, anoreksi, malazi ve hafif ateşle karakterlidir. Asemptomatik enfeksiyonların varlığına rağmen, genellikle hastaların hastanede tedavi görmeleri gerekir. Biliyer obstrüksiyonu olan pek çok hastada normal duodenal villus yapısı izlenirken, mikroorganizmanın yoğun izlendiği hastalarda villuslarda düzleşme gibi morfolojik değişiklikler izlenebilir (18).

Tanı, genellikle gaitada 2-4 mikrometrelik yuvarlak organizmaların mikroskopik olarak görülmesiyle konur (1). Ayrıca mikroorganizmalar, biopsi spesmenlerinde ya da duodenal sıvıda intestinal epitelin fırçası kenarında olmak üzere tüm GIS boyunca izlenebilir (3) (Resim 4).

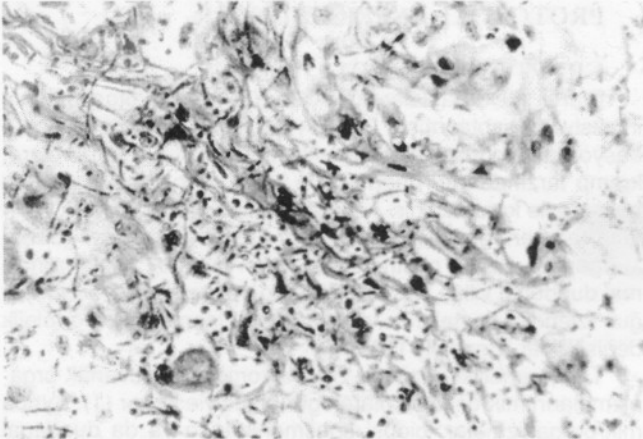
ISOSPORA BELLI (I. belli): A.B.D'de GIS enfeksiyonlu AIDS hastalarının % 1-3'ünde, enfeksiyon ajanının I. belli olduğu bildirilmektedir (3). Kliniği cryptosporidiosis'e benzer. I belli, tüm GIS'de ve diğer sistemlerde tespit edilebilir. Tanı gaitada büyük (20-30 mikron) oval ookistlerin Kengoun modifiye asit-fast boyası ile gösterilmesiyle konur (1, 3). Biyopsi spesmenlerinde ise barsak epitel hücrelerinde, lümenal yüzde, sitoplazmik vakuol içinde izlenir.

MICROSPORIDIA (Enterocytozoon bienersi): Microsporidia, 1-2 mikron boyutlarında olup, ince barsakta prolifere olan bir parazittir. AIDS hastalarında görülen önemli bir enterik patojendir. Pekçok çalışmada, bu mikroorganizma ile enfekte AIDS hastalarının çoğunda sulu diare gözlenmiştir (1,3,24,25). Ancak diare izlenmeyen AIDS hastalarında da microsporidia tespit edilmiştir. Mukozal değişiklikler nonspesifiktir. Mukoza normal ya da diffüz olarak eritemli görünümde olabilir. Villus atrofi ve inflamasyon izlenebilir. Microsporidiaların çok küçük olmalarından ve kötü boyanma özelliklerinden dolayı tespit edilmeleri oldukça güçtür. Tanı, genellikle elektron mikroskopik olarak oval, yuvarlak proliferatif formlarının ve spor formlarının, villusların supranükleer sitoplazmalarında gösterilmesi ile konur. Deneyimli gözler, mikroorganizmayı fuschin-methlene blue-eozin boyası ile boyanmış ince plastik kesitlerde ya da Giemsa boyası ile boyanmış yayma preparatlarda, ışık mikroskopunu kullanarak da tespit edilebilir (1,2,3,26).

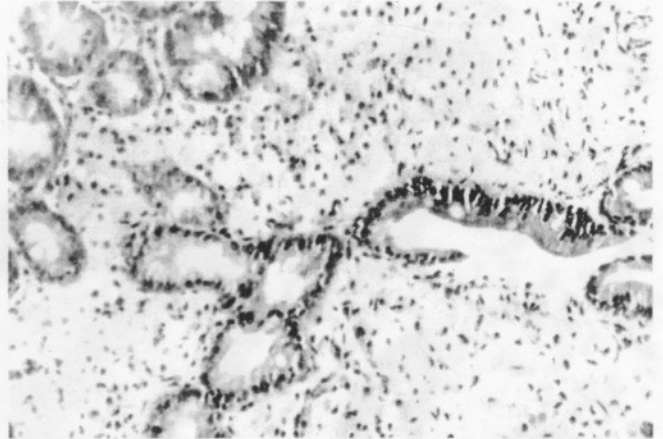
ENTAMOEBİA HISTOLYTICA, GIARDİA LAMBLİA VE BLASTOCYSTİS HOMİNİS

Pek çok çalışmada, AIDS hastalarında bu parazitlerle gelişen semptomatik enfeksiyon oranının, HIV negatif ancak mikroorganizma pozitif kişilerden farklı olmadığı savunulmaktadır (3). AIDS riski olan kişilerde, bu protozoonların varlığının, HIV enfeksiyonu için önceden belirleyici bir parametre olmadığı belirtilmektedir (1, 3).

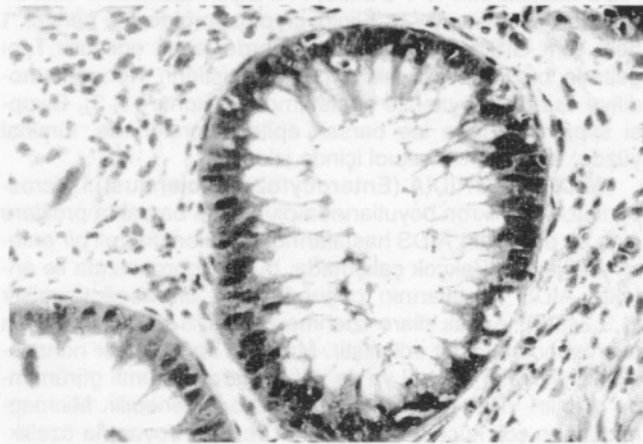
TOXOPLASMA GONDII (T. gondii): AIDS hastalarında giderek artan oranlarda rastlanan bir patojendir (16). Hastaların %10-15 'inde rapor edilmiştir (15). Sıklıkla santral sinir sisteminde yerleşim gösterir. Ancak GIS'de de bildirilmiştir. Makroskopik olarak sıklıkla kolonda, ülserasyon izlenmeyen peteşial lezyonlar şeklindedir. Mikroskopik olarak tanı, mukozaya ve submukozaya hafif inflamatuvar cevapla beraber, T. gondii'nin izlenmesiyle konur (15,16). T. gondii, kist, psödokist ve trofozoit formlarda izlenebilir. Psödokistler nekroz ve iltihap odaklarında klasik boyama yöntemleri ile tespit edilebilirken, trofozoit formları ise immunohistokimyasal yöntemlerle gösterilebilir (27). Ayrıca serumda, T. gondii'ye karşı oluşmuş IgG ve IgM tipi antikorlar da gösterilebilir.



Resim 3. Özofagus mukozasında spor ve hifleri ile *Candida albicans* (H-E x400).



Resim 5. Duodenum lamina propriasında köpüksü sitoplazmalı histiyositler: *Mycobacterium-avium* intracellulare olgusu (H-E x200).



Resim 4. Rektum mukozasında gland epitellerinin yüzeyinde cryptosporidiosis (H-E x400).

BAKTERİYEL ENFEKSİYONLAR

MYCOBACTERIUM AVIUM-INTRACELLULARE (MAI):

AIDS hastalarında MAI enfeksiyonuna oldukça sık rastlanır. Tüm sistemler tutulabilir. Ancak diare, karın ağrısı, malabsorbsiyon ve enterokolit gibi GIS'e ait semptomlar da sıktır. Herhangi bir GIS bölgesini, karaciğer de dahil olmak üzere tutabilir. Ancak ince barsak tutulumu daha sıktır (28, 29). GIS'de, gastrik ülserasyon, enterik fistüller, intraabdominal abseler ve gastrointestinal hemoraji sıktır. Ayrıca MAI ile gelişen gastrointestinal obstrüksiyon da bildirilmiştir (30). MAI enfeksiyonu olan AIDS hastalarının bu enfeksiyonu taşıyan AIDS hastalarından daha kısa sağkalıma sahip oldukları öne sürülmektedir (31). Endoskopik değişiklikler, eritem, ödem, küçük erozyonlar ve ince beyaz nodüller şeklinde izlenebilir. Tanı, gaita veya dokuda tipik asit-fast mikroorganizmaların gösterilmesi ile konur. Histopatolojik olarak lamina propriada, Whipple hastalığını anımsatan köpüksü sitoplazmalı makrofajlar mevcuttur (Resim 5). Ancak makrofajların ultrastrüktürel olarak incelenmesi ya da asit-fast boyaları ile boyanması, Whipple basilleri olmayıp, mycobacterium olduğunu gösterir (15).

SALMONELLA TÜRLERİ, SHIGELLA FLEXNERİ: HIV ile infekte AIDS hastalarındaki ateş ve diarede, ayırıcı tanıda *Salmonella* türleri ve *Shigella flexneri* de akla getirilmelidir.

Bu bakteriler, ateş, karın ağrısı, diare, sıklıkla kanlı gaita, bulantı, kusma gibi klinik belirtilerle seyreden bir enfeksiyon geliştirirler. AIDS hastalarında, immün kompetan kişilere oranla daha ağır seyreden bir tablo ile karşımıza çıkar. Bakteriye mi ve apse odakları da sık rastlanan bulgulardır. Tanı gaitada bu bakterilerin izolasyonu ile konur (32).

Dikkatli bir inceleme ile bu patojenler, GIS semptomları olan AIDS hastalarının pek çoğunda identifiye edilebilir. Bu patojenlerin idendifikasyonu, son yıllarda pek çok farklı tedavi rejiminin geliştirilmiş olması nedeniyle, oldukça önem kazanmıştır.

Özet olarak bu çalışmada, ülkemizde sık göremediğimiz, belki de gözden kaçırdığımız, ancak potansiyel tehlike oluşturan AIDS hastalığı ile beraber GIS'de sık görülen enfeksiyonların kısaca kliniği ve histopatolojik tanıları, literatür bilgileri eşliğinde vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

1. I. Sachs MK, Dickinson GM. Intestinal infections in patients with AIDS. Postgraduate Medicine 1989; 85: 309-316.
2. Greenon JK, Belitsos PC, Yardley JH et al. AIDS Enteropathy: Occult enteric infections and duodenal mucosal alterations in chronic diarrhea. Annals of Internal Medicine 1991; 114: 366-372.
3. Smith PD, Quinn TC, Strober W et al. NIH conference Gastrointestinal Infections in AIDS. Ann Intern Med. 1992; 116: 63-74.
4. Ehrenpreis ED, Patterson BK, Brainer JA, et al. Histopathological findings of duodenal biopsy specimens in HIV infected patients with and without diarrhea and malabsorption. Am J Clin Pathol 1992; 97: 21-18.
5. Lim SG, Lipman M CI, Squire S, et al. Audit of endoscopic surveillance biopsy specimens in HIV positive patients with gastrointestinal symptoms. Gut 1993; 34: 1429-1432.
6. Cummins AG, La Brooy JT, Stanley DP et al. Quantitative histological study of enteropathy associated with HIV infection. Gut 1990; 31: 317-321.
7. Batman PA, Miller AR, Forster SM et al. Jejunal enteropathy associated with human immunodeficiency virus infections quantitative histology. J Clin Pathol 1989; 42: 275-281.
8. Gallagher DM. Gastrointestinal manifestations of HIV/AIDS. Crit Care Nurs Clin North Am 1993; 5: 121-126.
9. Gill MJ, Sutheirland LR, Church DL. Gastrointestinal tissue cultures for HIV in infected/AIDS patients. The University of Calgary Gastrointestinal/HIV Study Group. AIDS 1992; 6: 553-556.
10. Guss DA. The acquired immune deficiency syndrome. An overview for the emergency physician, Part 2. J Emerg Med. 1994; 12: 491-497.
11. Solomons NW. Pathways to the impairment of human nutritional gastrointestinal pathogens. Parasitology 1993; 107 (suppl) 19-35.
12. Simon D, Weiss M, Brandt L. Treatment options for AIDS-related esophageal and diarrheal disorders Am J Gastroenterol 1992; 87: 274-281.
13. Bonacini M, Young T, Laine L. Histopathology of human immunodeficiency virus -associated esophageal disease. Am J Gastroenterol 1993; 88: 549-551.
14. Vachon GC, Brown BS, Kim C et al. CMV gastric ulcer as the presenting

- manifestation of AIDS. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 319-321
15. Pauwels A, Meyohas M.C., Eliasiewicz M, et al. Toxoplasma colitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 518-519.
 16. Garcia LW, Hemphill RB, Marasco WA, et al. Acquired immunodeficiency syndrome with disseminated Toxoplasmosis presenting as an acute pulmonary and gastrointestinal illness. *Arch Lab Med* 1995; 1155: 459-463.
 17. Goodgome RW, Genta RM, White AC, et al. Intensity of infection in AIDS-associated Cryptosporidiosis. *J Infect Dis* 1993; 167: 704-709.
 18. Genta RM, Chappell CL, White AC, et al. Duodenal morphology and intensity of infection in AIDS-related intestinal Cryptosporidiosis. *Gastroenterology* 1993; 105: 1769-1775.
 19. Bellomo AR, Perlmon DC, Kaminsky DL, et al. Pneumocystic Colitis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 759-761.
 20. Chui DW, Owen RL, AIDS and the gut. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9: 291-303.
 21. Buckner FS, Pomeroy C. Cytomegalovirus disease of the gastrointestinal tract in patients without AIDS. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 644-56.
 22. Ramirez F.C., Clarridge JE, Heiser MC et al. A study of the frequency of recovery of unexpected Giardia lamblia and Cryptosporidium from duodenal aspirates taken during routine upper endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 552-555.
 23. Doyon K, Neufeld DM, Iyung R, et al. Widespread gastrointestinal CMV infection as the presenting manifestation of AIDS. *Harefuah* 1993; 124: 124-126.
 24. Asmuth DM, De Girokmi PC, Gedermon M, et al. Clinical features of microsporidiosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994; 819-825.
 25. Hoilyng N, Nielsen A, Wondall J. Et al. First cases of microsporidiosis in Scandinavian patients with AIDS. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 667-669.
 26. Rabeneck L, Gyorkey F, Genta RM, et al. Microsporidia in HIV diarrhea - Present but pathogenic. *Ann Intern Med* 1993; 119: 895-899.
 27. Jautzke G, Sell M, Thalmann V, et al. Extracerebral toxoplasmosis in AIDS. Histological and immunohistological findings based on 8 autopsy cases. *Pathol Res Pract* 1993; 189: 428-436.
 28. Friedenber KA, Draguesko JO, Kiyabu M et al. Intestinal perforation due to mycobacterium tuberculosis in HIV-infected individuals. Report of two cases. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 604-607.
 29. Rathbun RC, Martin ES, Eaton WE, et al. Current and investigational therapies for AIDS-associated Mycobacterium avium complex disease. *Clin Pharm* 1991; 10: 280-291.
 30. Cappell MS, Hassan T, Rosentral S et al. Gastrointestinal obstruction due to Mycobacterium avium intracellulare associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1823-1827.
 31. Benson C. Disease due to the Mycobacterium avium complex in patients with AIDS. Epidemiology and clinical syndrome. *Clin Infect Dis* 1994; 18 (suppl): 218-222.
 32. Sanchez-Mejorada G, Ponce-de-Leon S. Clinical patterns of diarrhea in AIDS etiology and prognosis. *Rev Invest Clin* 1994; 46: 187-196.