

## ETIOPATOGENIA BOLII DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN

**Dr. V.V. Lupu, Prof. Dr. M. Burlea**

*Clinica V Pediatrie Gastroenterologie, Disciplina Pediatrie UMF „Gr. T. Popa“, Iași*

### REZUMAT

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE), „boala mileniului 3“, este mult mai frecvent întâlnită în practica pediatrică decât s-a crezut până în prezent. Autorii fac o incursiune scurtă în embriologia, anatomia, fiziologia esofagului și în istoria naturală a bolii pentru a explora, identifica și explica mecanismele patogenice care stau la baza dezvoltării BRGE. Sunt descrise cele 3 verigi patogenice: disfuncția sfincterului esofagian inferior, disfuncția esofagiană și disfuncția gastrică, la care se adaugă hernia hiatală care are o relație patogenică specială cu BRGE.

**Cuvinte cheie:** joncțiunea esogastrică, reflux gastroesofagian, imunohistochimie

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) reprezintă trecerea intermitentă sau permanentă a conținutului gastric în esofag, determinând un cortegiu de simptome: digestive, respiratorii și/sau neuro-comportamentale sau absența oricăror acuze.

O bună cunoaștere a datelor de embriogeneză, anatomie și fiziologie esofagiană duce la o înțelegere corectă a patologiei de la acest nivel și, implicit, la o abordare terapeutică adecvată.

### ELEMENTE DE EMBRIOLOGIE

Tractul gastrointestinal derivă în totalitate din intestinul primitiv, un tub extins de la gură la anus, care se formează în săptămâna 3-4 de viață intra-uterină prin invaginația părții dorsale a sacului vitelin în embrion.

Dezvoltarea se produce astfel:

1. din endoderm derivă epiteliul și glandele anexe ale aparatului digestiv,
2. din mezoderm ia naștere lamina propria a submucoasei și a tunicilor musculare și seroase.

Topografic, intestinul primitiv se împarte în trei părți: anterior, mijlociu și posterior, care se află la originea segmentelor tubului digestiv.

Esofagul derivă din partea anterioară a intestinului primitiv din care mai derivă: cavitatea

bucală, faringe, stomac, duodenul proximal până la ampula lui Vater, ficatul, vezicula biliară și pancreasul, toate irigate de trunchiul celiac (1).

La capătul cranial un diverticul ventral care va deveni traheea formează o gaură în peretele intestinului primitiv la aproximativ 3 săptămâni de la fertilizare. Pe măsură ce ambele structuri cresc, apar niște creste pe pereții laterali ai diverticulului și ai intestinului primitiv care se unesc la aproximativ 5 săptămâni formând canale separate pentru esofag și trahee (2).

### ANATOMIA ESOFAGULUI

Esofagul este un conduct musculo-membranos, suplu și dilatabil, ce unește faringele cu stomacul, extinzându-se de la nivelul vertebrei C6 (joncțiunea faringo-esofagiană) până la nivelul vertebrei T11 (orificiul cardiei) (3).

Direcția esofagului nu este rectilinie. În traiectul său, prezintă curburi în plan sagital și frontal.

La naștere măsoară 8-10 cm lungime și 0,5 cm diametru, după care crește cu 0,65 cm/an, ajungând să măsoare la adult 25 cm lungime și 2-3 cm diametru (4).

Joncțiunea eso-gastrică (complexul esofagian inferior) este un sfincter fiziologic fără individuali-

tate anatomică. Elementele componente ale acestei zone sunt:

1. ampula epifrenică – concept radiologic – o zonă de expansiune luminală care apare deasupra sfincterului vestibular în inspir;
2. sfincterul vestibular – corespunde sfincterului esofagian inferior (SEI);
3. vestibulul esofagian (ampula esofagiană);
4. linia Z – linia de tranziție epitelială – linie de demarcație anatomo-histologică între mucoasa esofagiană pavimentoasă și mucoasa gastrică, cilindrică – reper foarte util endoscopic (4, 5).

În condiții normale, joncțiunea esogastrică reprezintă un dispozitiv anatomic antireflux care împiedică refluarea conținutului acid gastric în esofag.

Perturbări ale mecanismului contenției gastroesofagiene determină:

1. apariția RGE cu esofagite peptice secundare până la stenoză;
2. hernii hiatale diafragmatice – când hiatusul esofagian este mai larg.

Inervația esofagului:

a) inervația extrinsecă – asigurată de fibrele simpatice, nervii vagi și nervul laringial recurent (cerebrospinal);

b) inervația intrinsecă – constituită din plexul intramuscular al lui Auerbach și din plexul submucos al lui Meissner. (2)

Nocicepția și proiecția centrală comună esofagotrahee sunt incriminate în manifestările „asthma-like“ ale BRGE. (6)

Prin studii imunohistochimice este posibilă precizarea siturilor de elaborare a substanțelor neurohormonale (7):

1. VIP – prezent din viața intrauterină în plexuri și SEI;
2. Substanța P – în fibrele musculare și în plexuri, determină contracția SEI;
3. Enkefalina – în fibrele striate;
4. Motilina – controlează SEI.

## DATE DE FIZIOLOGIE A ESOFAGULUI

Esofagul îndeplinește rol de:

1. transport al bolului alimentar din cavitatea bucală în stomac;
2. a preveni refluxul gastroesofagian și esofagofaringian, cu concursul sfincterului esofagian superior (SES) și SEI.

SES menține extremitatea proximală a esofagului și previne refluarea eso-faringiană. Presiunea SES este 40-100 mmHg, iar în timpul deglutiției, SES se relaxează tranzitoriu (8).

Tranzitul esofagian al bolului alimentar se face prin intervenția a doi factori:

1. undele peristaltice;
2. forța gravitațională.

Participarea celor doi factori depinde de poziția corpului (3):

1. în clinostatism pasajul bolusului alimentar se face numai prin activitate peristaltică;
2. în ortostatism, contribuie variabil și forța gravitațională.

Undele peristaltice de la nivelul esofagului sunt:

1. unde primare – iau naștere în faringe, sunt în relație cu deglutiția, favorizează propulsia bolului alimentar;
2. unde secundare – induse de distensia esofagului, iritanți chimici sau mecanici și nu se corelează cu deglutiția.

Prevenirea leziunilor esofagiene determinate de refluxul acid gastric se face prin contracțiile peristaltice secundare ce realizează clearance-ul esofagian.

Presiunea exercitată de undele peristaltice înving tonusul SEI, îl relaxează. Tonusul acestui sfincter crește cu vârsta:

1. la copilul mic și sugar, tonusul muscular scăzut face ca alimentele să treacă repede „ca prin tub“ și să cadă în stomac;
2. la copilul mare presiunea exercitată de bolul alimentar învinge tonusul muscular și relaxează cardia.

Funcția principală a sfincterului esofagian inferior este de a preveni RGE. SEI nu se comportă întotdeauna ca o barieră antireflux, chiar la persoane sănătoase, astfel, postalimentar, putând apărea o relaxare tranzitorie a SEI neprecedată de unda peristaltică.

## ISTORIE NATURALĂ

Este binecunoscut faptul că refluxul este fiziologic în primele 3 luni de viață, manifestat foarte precoce, de obicei în primele 6 săptămâni de viață (9).

De asemeni, în mare parte, regurgitațiile dispar până la vârsta de 12-24 de luni, persistența lor după această vârstă ridică problema apariției consecințelor refluxului – esofagita de reflux – și încadrarea cazurilor în boala de reflux gastro-esofagian (10).

Copiii care au prezentat în perioada de sugar episoade frecvente de regurgitații și/sau vărsături sunt mai predispuși de a dezvolta boala de reflux în perioada următoare, mai ales dacă se asociază fumatul și prezența simptomelor de reflux la mamă în timpul sarcinii respective (10).

Astfel, există diferențe între refluxul prezent în primele 12-24 luni, manifestat prin regurgitații și vărsături și refluxul apărut după această vârstă (de obicei peste 18 luni), când predomină manifestările de tip respirator (mai ales wheezing recurent), iar descoperirea refluxului este, de multe ori, întâmplătoare sau prin excludere.

De asemeni, o categorie aparte o constituie copiii tarați neurologic, encefalopații, care prezintă în mod aproape constant reflux gastro-esofagian (11).

Dacă ar trebui să concluzionăm, populația cu risc pentru apariția BRGE include:

1. prematuri și dismaturi;
2. nou-născuți care au suferit de hipoxie sau asfixie perinatală;
3. sugari care au beneficiat de sondă gastrică „a demeure“;
4. sugari cu retard al „vidanjării gastrice“, (primar sau secundar);
5. nou-născuți operați pentru atrezie esofagiană cu sau fără fistulă;
6. fibroză chistică;
7. encefalopați etc. (12)

## ETIOPATOGENIE

### Bariera anti-reflux

După cum am precizat la secțiunea privind anatomia esofagului, în condiții normale, joncțiunea esogastrică funcționează ca un veritabil dispozitiv anatomic antireflux care împiedică refluarea conținutului gastric în esofag.

Elemente componente ale dispozitivului anti-reflux (3):

1. calibrul normal al hiatusului esofagian;
2. deschiderea oblică a esofagului în stomac prin orificiul cardiac – unghiul lui His;
3. valvula lui Gubarow – vizibilă endoscopic – ce închide ca o clapă cardiacă când presiunea intragastrică crește;
4. prezența și dispoziția „călare“ sau „în cravată“ a fibrelor oblice ale stomacului;
5. inervația comună a cardiacii și esofagului abdominal.

Dar rolul major în crearea barierei împotriva refluării conținutului gastric în esofag îl joacă *sfincterul esofagian inferior (SEI)*, un sfincter virtual, el existând numai datorită jocurilor presionale de la nivelul joncțiunii eso-gastrice și care prezintă particularități morfologice, fiziologice, farmacologice și metabolice (13). Acest sfincter se maturează înainte și după naștere, începând să aibă rol antireflux eficace abia din a 5-7-a săptămână de viață.

La apariția refluxului gastro-esofagian patologic participă în proporții variabile trei verigi patogenice (11):

1. disfuncția sfincterului esofagian inferior;
2. disfuncția esofagiană;
3. disfuncția gastrică.

### a. Disfuncția sfincterului esofagian inferior

În mod normal, SEI menține o presiune restantă mai mare de 12mmHg față de presiunea intragastrică, ceea ce determină crearea unei bariere presionale ce se opune întoarcerii conținutului gastric în esofag (5).

Presiunea intragastrică este de 6-10 mm Hg, iar presiunea intratoracică variază între -6 și +10 mm Hg, în funcție de timpii respiratori, la această diferență de presiune refluxul gastro-esofagian nu este posibil (14).

Deci, nu presiunea în sine a SEI are rol în prevenirea RGE, ci diferența dintre presiunea gastrică și cea esofagiană, așa-zisa „presiune de barieră“ (15).

Când unda peristaltică plecată de la nivelul joncțiunii faringiene ajunge la nivelul sfincterului esofagian inferior se produce relaxarea acestuia, iar apoi tonusul sfincterului revine la nivelul său bazal. Relaxarea SEI care determină trecerea bolului alimentar are o durată de 5-10 secunde (16).

Relaxarea tranzitorie reprezintă mecanismul major de producere a RGE, în timp ce relaxarea bazală (de fond) a SEI constituie mecanismul minor de producere a refluxului gastro-esofagian (11,17). Relaxarea tranzitorie a SEI poate fi spontană și apare de obicei după mișcările peristaltice normale.

Studiile din literatură au încercat individualizarea unor factori responsabili de relaxările tranzitorii ale SEI, dar datele obținute sunt insuficiente. Mai multe studii afirmă implicarea unui mecanism neural, de tip reflex vagal cu punct de plecare de la nivelul mecanoreceptorilor din peretele gastric stimulați de distensia gastrică (13).

Producerea unei presiuni anormale la nivelul SEI sau modificări ale lungimii sau poziției acestuia, crează premisele apariției refluxului gastro-esofagian:

1. *disfuncții mecanice ale SEI* – scurtarea segmentului intraabdominal al esofagului (18) – determină modificarea presiunii normale a SEI, astfel încât, acesta nu-și mai poate menține tonusul în anumite condiții: modificări de poziție ale corpului, situații în care crește presiunea intraabdominală, favorizând apariția refluxului;
2. *distonii ale SEI* – apar în caz de:
  - modificări ale raporturilor anatomice ale structurilor ce asigură fixarea eso-cardio-

tuberozitară (ligamentul freno-esofagian și ligamentul gastro-frenic) (5);

- afecțiuni ale musculaturii sfincteriene și esofagiene în boli sistemice ce modifică peristaltismul și presiunea SEI: sclerodermie, sindrom Sjögren, diabet zaharat, mixedem, LES, polimiozite etc.
- diverse incoordonări, vagotomie, scleroterapie (15).

1. *hormoni, peptide, agenți farmacologici* (14)

- care acționează prin:
- creșterea presiunii sfincterului esofagian inferior – acetilcolina, histamina, encefalina, bombezina, motilina, agoniști  $\alpha$ -adrenergici etc.
- scăderea presiunii SEI – agoniștii  $\beta$ -adrenergici, serotonina, progesteron, glucagon, dopamina, VIP, AMPc etc.

Implicarea acestor substanțe se realizează datorită faptului că la nivelul SEI se află receptori pentru o multitudine de hormoni gastrointestinali și neurotransmițători care produc contracția și relaxarea sa (19).

1. influența altor factori:

- unele alimente – ciocolata, piperul, cafeaua, grăsimile, băuturile carbogazoase, citricele, roșiile, ceaiul „rusesec” – scad presiunea

sfincterului esofagian inferior sau cresc aciditatea gastrică (4, 11);

- fumatul – scade presiunea sfincteriene, probabil prin interacțiunea cu receptorii nicotiniici de la acest nivel;
- alcoolul (incriminat în producerea refluxului la adolescenți și adulți) – acționează asupra esofagului prin mai multe mecanisme: reduce amplitudinea undelor peristaltice; scade secreția de salivă; stimulează secreția gastrică de HCl; are efect iritant (15).

**b. Disfuncția esofagiană**

Este reprezentată de insuficiența clearance-ului esofagian care duce la lezarea esofagului. Clearance-ul definește capacitatea esofagului de a îndepărta materialul refluat și în felul acesta de a scurta contactul acestuia cu mucoasa esofagului. În cazul refluxului fiziologic, constituienții de reflux sunt rapid evacuați în stomac și astfel se evită leziunile esofagului.

Disfuncții hormonale, medicamente sau leziuni anatomice locale pot prelungi clearance-ul esofagian, favorizând stagnarea materialului refluat pe o perioadă de timp variabilă la nivelul esofagului (15).

Patru mecanisme asigură eficiența clearance-ului esofagian:

1. *activitatea motorie a esofagului (undele peristaltice)* – refluatul gastric ajuns în stomac

**TABELUL 1.** Acțiunea hormonilor gastro-intestinali și a neuro-transmițătorilor asupra SEI (Bianchi și colab., 1991)

Denumirea substanței	Contractie	Relaxare
GASTRINA	+	
COLECISTOKININA	+	+ (la pisică)
MOTILINA	+	
SECRETINA		+
GLUCAGONUL	+(la pisică)	+
VIP		+
PEPTIDUL HISTIDINĂ IZOLEUCINĂ		+
PEPTIDUL GASTRIC INHIBITOR		+
POLIPEPTIDUL PANCREATIC	+	
PEPTIDUL CALCITONIN-GENERATED		+
SOMATOSTATINA	+	-
GALANINA	+	
NEUROTENSINA		+
SUBSTANȚA P	+	
5-HIDROXITRIPTAMINA	+	
ACETILCOLINA	+ (muscarinic)	+ (nicotinic)
FENILEFRINA	+ (alfa)	
IZOPROTERENOL		+ (beta)
DOPAMINA		+
HISTAMINA	H1	H2
PROSTAGLANDINELE		+



în timpul relaxării tranzitorii a SEI este retrimis în stomac cu ajutorul undelor peristaltice (20). Perturbări ale motilității esofagiene determină apariția RGE; odată instalate, aceste tulburări motorii tind să devină ireversibile și să favorizeze apariția complicațiilor refluxului, respectiv a leziunilor de esofagită (13);

2. *forța gravitațională* – în ortostatism, contribuie la retrimiterarea refluatului gastric înapoi în stomac; în clinostatism sau în timpul somnului, în absența gravitației, clearance-ul esofagian este întârziat, favorizând stagnarea refluatului în esofag, cu iritarea mucoasei acestuia.
3. *secreția salivară* – prin conținutul în bicarbonat salivar, tamponează acidul refluat din stomac, eliminând efectul iritant al acestuia asupra mucoasei esofagului. În condiții de scădere a secreției salivare: tutun, medicație anticolinergică, radioterapie, xerostomie, sindrom Sjögren etc., lipsa tamponării acidității gastrice refluante duce la iritarea chimică a mucoasei esofagului (21).
4. *secreția glandelor esofagiene (mucoase sau nemucoase)* – rol protector asupra mucoasei esofagiene.

### c. Disfuncția gastrică

Reprezintă o altă verigă patogenică (15) care intervine în producerea refluxului gastro-esofagian prin:

1. *creșterea volumului gastric* – în condiții de supraalimentație sau slaba funcționare a vidanței gastrice (golire întârziată) determină relaxări tranzitorii repetate ale SEI, favorizând refluxul;
2. *distensia gastrică* – prin aerofagie sau supraalimentație prelungită, ducând la scurtarea lungimii SEI în porțiunea intraabdominală;
3. *creșterea presiunii intraabdominale* – la valori ce depășesc presiunea bazală a sfincterului esofagian inferior, determinând relaxarea acestuia; există anumite situații în care se produce creșterea presiunii intraabdominale, favorizând astfel producerea refluxului: obezitate, purtarea de îmbrăcăminte prea strâmtă, corsete, efortul de tuse, strănut, defecație.
4. *evacuare gastrică întârziată* – la peste 40% din bolnavii cu RGE evacuarea gastrică este prelungită; cei cu stază gastrică au RGE mai abundent și leziuni esofagiene mai severe.

Studiile cu izotopi explică întârzierea evacuării stomacului prin mecanismele:

- motilitate antrală anormală;
- refluxul duodeno-gastric;
- combinarea acestor două mecanisme (15).

1. *refluxul duodeno-gastric* – ar sta la baza leziunilor mai severe în caz de reflux mixt gastro-esofagian acid și alcalin, prin acțiunea combinată a HCl, pepsinei, enzimelor pancreatice și acizilor biliari (Fiorucci, 1992);
2. *hipersecreția gastrică* – creșterea concentrației de acid agresează mucoasa esofagiană în timpul relaxărilor tranzitorii ale SEI; de asemenea, aciditatea determină perturbări ale peristalticii normale esofagiene (studiul perfuzării endo-esofagiene cu acid clorhidric diluat 0,1N efectuat de Triadafilopoulos, în 1991) (22).

În ultimul timp se acordă o importanță deosebită infecției gastrice cu *Helicobacter pylori*, așa cum reiese din studii efectuate pe loturi de adulți (23) și care concluzionează că infecția ar scădea rata BRGE prin scăderea acidității gastrice. Astfel, s-a avansat ideea conform căreia, pe de o parte, *H. pylori* ar favoriza apariția de boli gastrice severe (inclusiv esofag Barret și adenocarcinom esofagian), iar pe de altă parte, ar exercita rol protector față de boala de reflux gastro-esofagian (13).

## RELAȚIA BRGE – HERNIA HIATALĂ

Se insistă foarte mult pe relația patogenică dintre hernia hiatală și BRGE, deoarece malpoziția segmentului abdominal al esofagului la bolnavii cu hernie hiatală are ca rezultat – în mod obișnuit – incompetența joncțiunii eso-gastrice cu consecința sa directă – refluxul gastro-esofagian (24).

Hernia hiatală reprezintă pătrunderea constantă sau intermitentă în torace a unei părți din stomac prin hiatusul esofagian. Deși presiunea intraabdominală este superioară presiunii intratoracice, există o serie de factori care se opun angajării stomacului în cutia toracică, printre care și mijloacele anti-reflux. Relaxarea/pierderea elasticității structurilor de fixare eliberează puțin câte puțin stomacul, permițând angajarea sa în torace.

Hernia prin alunecare este cea mai frecventă formă de hernie hiatală și evoluează cel mai adesea cu reflux.

Studii recente endoscopice, de ph-metrie și manometrie esofagăină au arătat rolul herniei hiatale în patogeniza bolii de reflux, demonstrând relația existentă între dimensiunile herniei hiatale și disfuncționalitatea SEI, pe de o parte, și reducerea clearance-ului esofagian acid, pe de altă parte.

Prezența unei hernii hiatale de mici dimensiuni la copiii cu boală de reflux, nu se soldează cu modificări importante de tonus a SEI sau modificări de clearance esofagian, similar cu copiii fără hernie hiatală. În cazul asocierii unei hernii hiatale de mari dimensiuni se înregistrează o diminuare a tonusului SEI și o încetinire a clearance-ului esofagian, determinând și un grad mai mare a leziunilor esofagice postreflux.

Deci, doar herniile de dimensiuni medii și mari ar interveni în patogeneza RGE.

La concluzii similare au ajuns și cei care au efectuat studii ph-metrice sau manometrice, sugerând că herniile hiatale de mici dimensiuni sunt un factor de predicție slab în ceea ce privește prezența refluxului gastro-esofagian (24).

Oricum, boala de reflux gastro-esofagian nu se însoțește întotdeauna de hernie hiatală, iar hernia hiatală nu determină întotdeauna reflux (25). La pacienții cu BRGE descoperirea unei hernii hiatale este un factor de gravitate, mai ales dacă hernia este de mari dimensiuni. Unele studii au demonstrat că asocierea herniei hiatale și a esofagitei de reflux se însoțește de o întârziere a evacuării gastrice.

Rezumând, hernia hiatală joacă un rol important în patogeneza BRGE prin următoarele elemente:

1. diminuarea tonusului sfincterului esofagian inferior;
2. încetinirea clearance-ului esofagian;
3. reducerea peristaltismului esofagian;

4. întârzierea golirii esofagiene;
5. hernia hiatală per se, de dimensiuni medii și mari.

## CONCLUZII

Boala de reflux gastro-esofagian este o entitate frecventă în practica pediatrică, dar încă subdiagnosticată, iar tratatele românești și străine îi dedică prea puțin spațiu. Ea își are rădăcini încă din viața intrauterină, important este ca familia să știe că refluxul gastroesofagian este un fenomen mai mult sau mai puțin fiziologic la sugarul din primul semestru de viață.

BRGE se manifestă sub incidența a numeroase comorbidități. Anemia, falimentul creșterii și infecțiile repetate respiratorii fac diferențierea între refluxul fiziologic și cel patologic.

Boala de reflux gastroesofagian are un tablou clinic complex, adesea fiind o capcană de diagnostic în bolile respiratorii.

Metodele moderne de investigație au pus în evidență boala de reflux asociată unor tablouri clinice nespecifice, dezvăluind incidența reală a bolii.

Etiopatogenia complexă este reprezentată prin cele trei verigi patogenice: disfuncția sfincterului esofagian inferior, disfuncția esofagiană și disfuncția gastrică, fiecare cu multiple mecanisme care duc în final la apariția bolii.

## *Gastro-esophageal reflux disease etiopathogeny*

V.V. Lupu, M. Burlea

5<sup>th</sup> Pediatrics Clinic-Gastroenerology, University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa" Iasi

### ABSTRACT

The gastro-esophageal reflux disease (GERD), "the disease of the 3rd millennium", is more frequently met in the pediatric practice than it has been thought. The authors make a short incursion into the embryology, anatomy, physiology of the esophagus and into the natural history of the disease to explore, identify and explain the pathogenic mechanisms that are the base of the GERD development. They describe the 3 pathogenic links: the dysfunction of the lower esophageal sphincter, the esophageal dysfunction and the gastric dysfunction, and also the hiatal hernia which has a special pathogenic relation to GERD.

**Key words:** esogastric junction, gastresophageal reflux, lower esophageal sphincter

The gastro-esophageal reflux disease (GERD), represents the intermittent or permanent passage of the gastric content into the esophagus, determining a series of symptoms: digestive, respiratory and/or neuro-behavioural or absence of any symptoms.

The good knowledge of the embryogenesis, anatomy and esophageal physiology data leads to the correct understanding of the pathology at this level and, implicitly, to a proper therapeutic approach.

## ELEMENTS OF EMBRYOLOGY

The gastrointestinal tract derives entirely from the primitive bowel, a tube extended from the mouth to the anus, which is formed in the 3rd-4th week of intrauterine life through the invagination of the dorsal side of the vitelline sac into the embryo.

The development takes place as follows:

1. from the endoderm derive the epithelium and the annex glands of the digestive apparatus,
2. the mesoderm creates the lamina propria of the submucosae and of the muscular and serous tunics.

Topographically, the primitive bowel is divided into three parts: anterior, middle and posterior, which is at the origin of the segments of the digestive tube.

The esophagus derives from the anterior part of the primitive bowel from which also derive: the oral cavity, the pharynx, the stomach, the proximal duodenum up to the ampulla of Vater, the liver, the gall-bladder and the pancreas, all of them irrigated by the celiac trunk (1).

At the cranial end, a ventral diverticulum which will become the trachea forms a groove in the foregut cavity floor about 3 weeks from the fertilization. As the structures elongates, ridges appear on the lateral walls of the foregut cavity and the diverticulum, which will unite about 5 weeks of age, forming separate tracheal and esophageal channels (2).

## ANATOMY OF ESOPHAGUS

The esophagus is a musculo-membraneous conduct, supple and dilatable, which links the pharynx to the stomach, extending from the C6 vertebra (pharynx-esophageal junction) to the T11 vertebra (the cardia) (3).

The esophagus is not straight. It has curves in the sagittal and frontal plane.

At birth it is 8-10 cm long and 0.5 cm in diameter, and then it grows 0.65 cm/year, reaching at an adult person 25 cm long and 2-3 cm in diameter (4).

The esogastric junction (lower esophageal complex) is a physiological sphincter without anatomic individuality. The constituent elements of this area are:

1. epiphrenic ampulla – radiological concept – an area of luminal expansion which appears above the vestibular sphincter in inspiration
2. vestibular sphincter – corresponds to the lower esophageal sphincter (LES)
3. esophageal vestibulum (esophageal ampulla)
4. Z line – the line of epithelial transition – an anatomico-histological demarcation line between

the stratified squamous epithelium of the esophagus and the columnar epithelium of the stomach – a very useful endoscopic mark (4, 5).

In normal conditions, the esogastric junction represents an anti-reflux anatomic device which prevents the reflux of the gastric acid content into the esophagus.

The dysfunctions of the mechanism of gastro-esophageal retention determine:

1. the appearance of GERD with secondary peptic esophagitis up to stenosis,
2. diaphragmatic hiatal hernias – when the esophageal hiatus is larger.

The esophageal innervation:

a) extrinsic innervation – sympathetic fibers, vagus nerves and recurrent laryngeal nerve (cerebro-spinal)

b) intrinsic innervation – composed of myenteric Auerbach's plexus and submucosal Meissner's plexus. (2)

The common nociception and central projection of the esophagus and trachea are responsible for the asthma-like of the GERD. (6)

Using immunohistochemistry studies it was possible to identify the sites of neurohormonal substances secretion (7):

1. VIP – present since intrauterine period in plexuses and LES
2. P substance – in the muscular fibers and plexuses, determines the contraction of LES
3. Enkefalina – in the striated muscular fibers
4. Motilin – controls the LES.

## DATA ABOUT THE PHYSIOLOGY OF THE ESOPHAGUS

The esophagus plays the role of:

- A. transport of the alimentary bolus from the oral cavity to the stomach
- B. to prevent the gastro-esophageal and esopharyngeal reflux, by means of the upper esophageal sphincter (UES) and LES.

UES maintains the proximal extremity of the esophagus and prevents the esopharyngeal reflux. The UES pressure is of 40-100 mmHg, and during the deglutition, UES transiently relaxes itself (8).

The esophageal transit of the alimentary bolus is carried out by means of two factors:

1. peristaltic waves
2. gravity force.

The participation of the two factors depends on the position of the body (3):

1. in clinostatism the passage of the alimentary bolus is made only through peristaltic activity

2. in orthostatism, the gravity force also contributes to a variable extent.

The peristaltic waves at the esophagus level are:

1. primary waves – are originated in the pharynx, are in relation with the deglutition, they favour the propulsion of the alimentary bolus;
2. secondary waves – induced by the distension of the esophagus, chemical or mechanical irritants and don't correlate with the deglutition.

The prevention of the esophageal lesions determined by the gastric acid reflux is done by the secondary peristaltic contractions which perform the esophageal clearance.

The pressure exercised by the peristaltic waves get over the tonus of LES, they relax it. The tonus of that sphincter increases with age:

1. at the young child and baby, the low muscular tonus makes the food pass fast “just like through a tube” and to fall into the stomach
2. at the older child the pressure exercised by the alimentary bolus overcomes the muscular tonus and relax the cardia.

The main function of the lower esophageal sphincter is to prevent GER. LES doesn't always act as an anti-reflux barrier, even at healthy people, so after meal, there may appear a transitory relaxation of LES not preceded by a peristaltic one.

## NATURAL HISTORY

It is well known that the reflux is physiological in the first 3 months of life, manifested very precociously, usually in the first 6 weeks of life (9).

Also, most regurgitations disappear until the age of 12-24 months, their persistence after this age raising the problem of the appearance of reflux consequences – reflux esophagitis – and the classification of the cases in the gastro-esophageal reflux disease (10).

Children who had as babies frequent episodes of regurgitations and/or vomiting are more likely to develop the reflux disease in the following period, especially if it is associated with smoking and the presence of reflux symptoms at the mother during the respective pregnancy (10).

Thus, there are differences between the reflux existing in the first 12-24 months, manifested by regurgitations and vomiting and the reflux appeared after that age (usually over 18 months), when the respiratory manifestations are predominant (especially recurrent wheezing), and the discovery of the reflux is, many times, random or by exclusion.

Also, another special category is represented by the children with neurological defects, the

encephalopates, who have almost constantly the gastro-esophageal reflux (11).

If we had to draw a conclusion, the population with risk to develop GERD includes:

1. premature and dismature babies,
2. new-born who suffered from hypoxia or perinatal asphyxia,
3. babies who benefited from „a demeure” gastric probe
4. babies with (primitive or secondary) delay of “gastric emptying”,
5. new-born operated for an esophageal atresia with or without fistula,
6. cystic fibrosis,
7. encephalopates, etc. (12)

## ETIOPATHOGENY

### The anti-reflux barrier

As we have mentioned in the section on the esophagus anatomy, in normal conditions, the esogastric junction functions as a true anatomic anti-reflux device which prevents the reflux of the gastric contents into the esophagus.

The constituent elements of the anti-reflux device (3):

1. the normal calibre of the esophageal hiatus;
2. the oblique opening of the esophagus to the stomach through the cardiac orifice – angle of His;
3. valvule of Gubarow – visible at endoscope – which closes as a flap valve the cardia when the intragastric pressure increases;
4. presence and disposition “on horse back” or “in tie” of the oblique fibres of the stomach;
5. commune innervation of cardia and abdominal esophagus.

But the major role in creating the barrier against the reflux of the gastric contents into the esophagus is played by the *lower esophageal sphincter (LES)*, a virtual sphincter, existing only due to the pressure movements at the level of the esogastric junctions and which has morphological, physiological, pharmacological and metabolic particularities (13). This sphincter matures before and after birth, starting to have an efficacious anti-reflux role only from the 5-7<sup>th</sup> week of life.

Three pathogenic links contribute to the appearance of the gastro-esophageal reflux (11):

1. dysfunction of lower esophageal sphincter,
2. esophageal dysfunction,
3. gastric dysfunction.



### a. Dysfunction of the lower esophageal sphincter

Normally, LES maintains constant pressure higher than 12mmHg compared to the intragastric pressure, which determines the creation of a pressure barrier which opposes the return of the gastric contents into the esophagus (5).

The intragastric pressure is of 6-10 mm Hg, and the intrathoracic pressure varies between -6 and +10 mm Hg, depending on the respiratory times, at this difference of pressure the gastro-esophageal reflux is not possible (14).

So, it is not the pressure of LES itself that plays a part in the prevention of GER, but the difference between the gastric pressure and the esophageal one, the so-called "barrier pressure" (15).

When the peristaltic wave leaving from the pharyngeal junction reaches the lower esophageal sphincter it produces its relaxation, and then the tonus of the sphincter recovers its basic level. LES relaxation which determines the passage of the alimentary bolus has the duration of 5-10 second (16).

The transitory relaxation represents the major mechanism for producing GER, while basic (fundamental) relaxation of LES represents the minor mechanism for producing gastro-esophageal reflux (11, 17). The transitory relaxation of LES may be spontaneous and usually appears after the normal peristaltic movements.

The studies in the literature tried to individualize some factors from transitory relaxations of LES, but the data obtained were insufficient. Several studies assert the involvement of a neural mechanism, of vagus reflex with a starting point at the level of the mechanoreceptors from the gastric wall stimulated by the gastric distension reflex (13).

The production of abnormal pressure at the level of the LES or changes in its length or position create the premises for the appearance of the gastro-esophageal reflux:

1. *Mechanical dysfunctions of the LES* – shortening of the intra-abdominal segment of the esophagus (18) – lead to the alteration of the normal LES pressure so that it can no longer maintain its tone in certain circumstances: body position changes, situations in which the intra-abdominal pressure increases, favouring the occurrence of the reflux.
2. *Dystonias of the LES* occur in the case of:
  - Changes in the anatomical relationships of structures that ensure the esophago-cardio-tuberositary junction (the phrenesophageal ligament and the gastro-phrenic ligament) (5),
  - Sphincter and esophageal muscle disorders in systemic diseases that alter the peristalsis and the LES pressure: scleroderma,

**TABLE 1.** The action of the gastrointestinal hormones and neurotransmitters on the LES (Bianchi et al., 1991)

Substance	Contraction	Relaxation
GASTRIN	+	
CHOLECYSTOKININ	+	+ (in cats)
MOTILIN	+	
SECRETIN		+
GLUCAGON	+ (in cats)	+
VIP		+
PEPTIDE HISTIDINE ISOLEUCINE		+
GASTRIC INHIBITORY PEPTIDE		+
PANCREATIC POLYPEPTIDE	+	
CALCITONIN-GENERATED PEPTIDE		+
SOMATOSTATIN	+	-
GALANIN	+	
NEUROTENSIN		+
SUBSTANCE P	+	
5-HYDROXYTRYPTAMINE	+	
ACETYLCHOLINE	+ (muscarinic)	+ (nicotinic)
PHENYLEPHRINE	+ (alpha)	
ISOPROTERENOL		+ (beta)
DOPAMINE		+
HISTAMINE	H1	H2
PROSTAGLANDINS		+

Sjögren's syndrome, diabetes mellitus, myxedema, SLE, polymyositis, etc.

- various miscoordinations, vagotomy, sclerotherapy (15).

1. *Hormones, peptides, pharmacological agents* (14) - which act by:

- Increasing lower esophageal sphincter pressure – acetylcholine, histamine, enkephalin, bombesin, motilin,  $\alpha$ -adrenergic agonists, etc.
- Decreasing the LES pressure –  $\beta$ -adrenergic agonists, serotonin, progesterone, glucagon, dopamine, VIP, cAMP, etc.

The involvement of these substances is achieved due to the fact that at the level of the LES there are receptors for a variety of gastrointestinal hormones and neurotransmitters that cause its contraction and relaxation (19).

1. Influence of other factors:

- Certain foods – chocolate, pepper, coffee, fats, carbonated beverages, citrus fruits, tomatoes, "Russian" tea, – decrease the lower esophageal sphincter pressure or increase gastric acidity (4, 11);
- Smoking – reduces sphincter pressure, probably by means of the interaction with the nicotinic receptors at this level;
- Alcohol (incriminated for producing the reflux in adolescents and adults) – acts on the esophagus through several mechanisms:
  - It decreases the amplitude of peristaltic waves,
  - It reduces the secretion of saliva,
  - It stimulates the gastric secretion of HCl
  - It has an irritating effect (15).

**b. The esophageal dysfunction**

It is represented by the insufficiency of esophageal clearance resulting in damage to the esophagus. Esophageal clearance defines the capacity of the esophagus to remove the refluxed material and thus to shorten its contact with the esophageal mucosa. In physiological reflux, reflux constituents are quickly evacuated to the stomach and thereby esophageal lesions are avoided.

Hormonal dysfunctions, drugs or local anatomic lesions may prolong esophageal clearance, favouring the stagnation of the refluxed material in the esophagus over a variable period of time (15).

There are four mechanisms which ensure the efficiency of esophageal clearance:

1. *Motor activity of the esophagus (peristaltic waves)* – the gastric refluxed material that reached the stomach during the transient LES

relaxation is returned to the stomach by peristaltic waves (20). Esophageal motility disturbances cause GER; once installed, these motor disorders tend to become irreversible and to favour the development of reflux complications, namely esophagitis lesions (13);

2. *Gravity* – in orthostatism, it contributes to resending of the gastric refluxed material back into the stomach, in clinostatism or during sleep, in the absence of gravity, the esophageal clearance is delayed, favouring the stagnation of the refluxed material in the esophagus, with its subsequent mucosal irritation.
3. *Saliva secretion* – by means of its salivary bicarbonate content, it counteracts the refluxed acid from the stomach, eliminating its irritating effect on the esophageal mucosa. In the case of a decrease of salivary secretion: tobacco, anticholinergic medication, radiotherapy, xerostomia, Sjogren's syndrome, etc., lack of counteraction of the gastric acidity leads to chemical irritation of the esophageal mucosa (21).
4. *Secretion of esophageal glands (mucous or non-mucous)* – protective role of the esophageal mucosa.

**c. Gastric dysfunction**

It is another pathogenic link (15) that takes part in the production of gastro-esophageal reflux by:

1. *Increasing the gastric volume* – in case of overnutrition or poor gastric emptying function (delayed emptying) causes repeated transient LES relaxations, favouring the reflux;
2. *Gastric distension* – by aerophagia or prolonged overnutrition, leading to shortening the length of the LES in its intra-abdominal segment;
3. *Increase of the intra-abdominal pressure* – to values exceeding the basal lower esophageal sphincter pressure, causing it to relax; there are situations where a rise in abdominal pressure occurs, thus favouring the reflux: obesity, wearing excessively tight clothes, corsets, cough, sneezing, defecation effort.
4. *Delayed gastric emptying* – in over 40% of patients suffering from GER the gastric emptying is prolonged; those with gastric stasis have a more abundant GER and more severe esophageal lesions.

Studies using isotopes explain the delay in stomach emptying by means of the following mechanisms:

1. Abnormal antral motility,
2. Duodeno-gastric reflux,
3. Combination of these two mechanisms (15).
4. *duodeno-gastric reflux* – could be at the core of more severe injuries in case of mixed acid -

alkaline gastro-esophageal reflux through the combined action of HCl, pepsin, pancreatic enzymes and bile acids (Fiorucci, 1992);

5. *gastric hypersecretion* – the increase of acid concentration aggresses the esophageal mucosa during transient LES relaxations; moreover, acidity causes alterations of the normal esophageal peristalsis (the study of endo-esophageal infusion with 0.1N hydrochloric acid performed by TriadafilopouLES in 1991) (22).

Lately special attention is given to the gastric infection with *Helicobacter pylori*, as shown in studies conducted on groups of adults (23), concluding that the infection could decrease the GERD rate by decreasing gastric acidity. Thus, an idea has emerged, according to which, on the one hand, *H. pylori* could favour the occurrence of severe gastric diseases (including Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma), and on the other hand, it could exert a protective role against gastro-esophageal reflux disease (13).

### GERD – HIATAL HERNIA RELATIONSHIP

The pathogenic relationship between hiatal hernia and GERD is highly emphasized, as the malposition of the abdominal segment of the esophagus in patients with hiatal hernia usually has as a result the incompetence of esophago-gastric junction, with its direct consequence – gastro-esophageal reflux (24).

Hiatal hernia is the constant or intermittent penetration of a part of the stomach into the thorax through the esophageal hiatus. Although intra-abdominal pressure is higher than the intra-thoracic pressure, there are several factors which prevent the stomach from penetrating into the thoracic cavity, including anti-reflux means. Relaxation/loss of elasticity of fixation structures gradually releases the stomach, allowing its protrusion into the thorax.

The sliding hernia is the most common form of hiatal hernia and it develops with GER most often.

Recent endoscopic, pH-metric and esophageal manometric studies have shown the role of the hiatal hernia in the pathogenesis of reflux disease, demonstrating, on the one hand, the relationship between the size of hiatal hernia and LES malfunctioning and, on the other hand, the reduction of the esophageal acid clearance. The presence of small hiatal hernias in children with reflux disease does not lead to significant altering of the LES tone or of the esophageal clearance, similar to children without hiatal hernia. In the case of a large hiatal hernia there is a reduction of the LES tone

and a slowdown in esophageal clearance, resulting in a higher degree of post-reflux esophagitis lesions.

Therefore, only medium sized and large hernias could intervene in the pathogenesis of the GER.

Similar conclusions were also reached by those who have conducted pH-metric or manometric studies, suggesting that small hiatal hernias are a weak predicting factor of the existence of the gastro-esophageal reflux (24).

However, gastro-esophageal reflux disease does not always accompany hiatal hernia and hiatal hernia does not always determine GER (25). In patients with GER, the discovery of a hiatal hernia is an aggravating factor, especially if the hernia is large. Some studies have shown that the combination of hiatal hernia and reflux esophagitis is accompanied by a delayed gastric emptying.

Summarizing, hiatal hernia plays an important role in the pathogenesis of GER by means of the following elements:

1. Decrease of the lower esophageal sphincter tone,
2. Slowdown of the esophageal clearance,
3. Reduction of the esophageal peristalsis,
4. Delay in esophageal emptying,
5. Medium sized and large hiatal hernia per se.

### CONCLUSIONS

GERD is a frequent disease in the pediatric practice, but still underdiagnosed, and the Romanian and foreign literature has too little space for it. GERD has roots from the intrauterine period, important is that the family knows that the gastroesophageal reflux is more or less physiological in the first semester of life.

GERD manifests as a lot of comorbidities. The anemia, failure to thrive and recurrent respiratory infections makes the difference between the physiological and pathological reflux.

The gastroesophageal reflux disease has a complex clinical picture, being often a diagnostic trap especially in respiratory diseases.

The modern investigation methods reveals the reflux disease associated with unspecific clinical symptoms, showing the real incidence of the disease.

The complex etiopathogeny is represented by the three pathogenic links: dysfunction of lower esophageal sphincter, esophageal dysfunction, gastric dysfunction, each of them with multiple mechanisms which leads finally to the development of the GERD.

## REFERENCES

1. **Angelescu V** – Elemente de embriologie. Ed. Medicală, 1963; 298-299.
2. **DiMarino AJ, Benjamin SB** – Gastrointestinal Disease: An Endoscopic Approach, second edition, Ed. *Slack Incorporated*, New Jersey, 2002; 159-172
3. **Angelescu N** – Tratat de patologie chirurgicală. Ed. Medicală, București, 2003.
4. **Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB** – Nelson Textbook of Pediatrics – 18-th edition. Ed. Saunders, Philadelphia, 2007; 1541-1542, 1547-1549.
5. **Burlacu M** – Actualități în patologia esofagiană la copil, Teză doctorat, U.M.F. Iași, 2005.
6. **Cannin BJ, Mazzone SB** – Reflex Mechanisms in Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma, *The American Journal of Medicine*, vol. 115, nr. 3, supl. 1, 2003, 45-48
7. **Aprodu G, Munteanu V, Botez C, Goția DG** – Patologia chirurgicală a esofagului la copil. Ed. Gr. T. Popa, Iași, 2003; 9.
8. **Hăulică I** – Fiziologie umană, ediția 2. Ed. Medicală, București, 2000; 537-540.
9. **Ciofu EP, Ciofu C** – Esențialul în pediatrie, ediția a II-a. Ed. Medicală Amaltea, București, 2002; 337-339.
10. **Walker WA et al** – Pediatric Gastrointestinal Disease, ediția a IV-a Ed. BC Decker Inc, Hamilton, 2004; 384-399.
11. **Ciofu EP, Ciofu C** – Pediatria - ediția I. Ed. Medicală, București, 2001; 453-454, 469-474.
12. **Geormăneanu M** – Pediatrie, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1997; 155-168.
13. **Navarro J, Schmitz J** – Gastroenterologie Pédiatrique. Ed. Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 2000; 131-167.
14. **Burlea M** – Pediatrie pentru studenții Facultății de Medicină Stomatologică. Ed. Apollonia, Iași, 1999; 159-167.
15. **Pascu O, Grigorescu M** – Tratat de gastroenterologie clinică, vol. I. Ed. Tehnică, București, 1996; 216-221.
16. **Roy CC, Silverman A, Allagile A** – Pediatric Clinical Gastroenterology, 4-th edition. Mosby-Year Book Inc. 1995; 163-168.
17. **Georgescu A** – Compendiu de pediatrie, ediția a II-a. Ed. Bic All, București, 2005; 389-391.
18. **Bufo AJ, Chen MK, Lobe TE, Shah RS, Gross E, Hixon SD, Hollabaugh RS, Schropp KP** – Laparoscopic Funduloplication in Children: A Superior Technique. *Pediatric Endosurgery & Innovative Techniques*, 1997; 1(2): 71-76.
19. **Gherasim L** – Medicina internă, vol. III. Ed. Medicală, București, 1999.
20. **Robinson M** – Gastroesophageal reflux disease: selecting optimal therapy. *Postgrad Med*, 1994; 95:88-102.
21. **Peters JH, DeMeester TR** – Gastroesophageal reflux. *Surg Clin North Am*, 1993; 73: 1119-1144.
22. **Triadafilopoulos G, Castilio T** – No propulsive esophageal contractions and gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*, 1991; 86: 153-159.
23. **Koike T, Masamune A** – Helicobacter pylori Infection in Reflux Esophagitis and Atrophic Gastritis: Clinical Implications. *Gastroenterology*, 2001; 3(2)[Medscape].
24. **Miu N** – Tratat de medicină a adolescentului, Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj, 1999; 302-303.
25. **Jocu IC, Popescu EA** – Patologia joncțiunii esogastrice, Fiziopatologie, diagnostic și tratament, Ed. Medicală, București, 1982.



# ELEMENTE DISTINCTIVE ÎNTRE GASTRITA ATROFICĂ ASOCIATĂ INFECȚIEI CU *HELICOBACTER PYLORI* ȘI GASTRITA AUTOIMUNĂ LA COPIL

Doctorant Dr. Gabriela Păduraru<sup>1</sup>, Prof. Dr. M. Burlea<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sfânta Maria“, UMF „Gr. T. Popa“ Iași

<sup>2</sup>Clinica V Pediatrie, Spitalul de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria“, Iași

## REZUMAT

Gastrita atrofică, o entitate fiziopatologică caracterizată prin inflamația cronică a mucoasei gastrice, cu pierderea celulelor glandulare gastrice, este asociată infecției cronice cu *Helicobacter pylori* sau cu gastrita autoimună. Tulpina *Helicobacter pylori* cu citotoxina cagA +, cu o virulență crescută ce cauzează nivele ridicate ale inflamației mucoasei gastrice, este prezentă mult mai frecvent la pacienții care dezvoltă ulterior cancer gastric. Gastrita atrofică reprezintă stadiul final al gastritei cronice, fie infecțioasă sau autoimună. În ambele cazuri, manifestările clinice ale gastritei atroifice sunt similare cu cele din gastrita cronică, dar anemia pernicioasă este complicația gastritei autoimune și nu a gastritei atroifice asociată infecției cu *Helicobacter pylori*.

**Cuvinte cheie:** gastrită atrofică, gastrită autoimună, *Helicobacter pylori*

Gastrita atrofică este o entitate fiziopatologică caracterizată prin inflamația cronică a mucoasei gastrice, cu pierderea celulelor glandulare gastrice, care sunt înlocuite de epiteliu de tip intestinal, de glande de tip piloric și de țesut fibros. Atrofia mucoasei gastrice este punctul terminus al unui proces cronic, cum ar fi gastrita cronică asociată cu infecția *Helicobacter pylori* sau gastrita autoimună. (1)

Cele două mari cauze de gastrită atrofică determină leziuni cu topografie diferită. (2) Gastrita asociată infecției *Helicobacter pylori* este de obicei multifocală și implică mucoasa antrală, corporeală și fundică, în timp ce gastrita autoimună este de obicei localizată în regiunile fundică și corporeală.

Pacienții cu gastrită autoimună dezvoltă anemie pernicioasă din cauza pierderii masive de celule parietale și a formării de anticorpi anti factor intrinsec.

Gastrita atrofică asociată infecției *Helicobacter pylori* este frecvent asimptomatică, însă pacienții

prezintă risc crescut de apariție a carcinomului gastric. Pacienții cu gastrită atrofică cronică prezintă scăderea secreției de acid gastric și hipergastrinemie, ceea ce duce la hiperplazia celulelor enterocromafin-like și apariția de tumori carcinoide. (3)

## FRECVENȚA

Frecvența gastritei atroifice este necunoscută, deoarece ea rămâne adesea asimptomatică. Totuși, frecvența bolii ar trebui să fie similară frecvenței celor două cauze majore: infecția cronică cu *Helicobacter pylori* și gastrita autoimună. În cazul ambelor etiologii, gastrita atrofică apare pe durata câtorva ani.

Infecția cu *Helicobacter pylori* este cea mai frecvent identificată cauză a gastritei la copil. (4,5) Prevalența este mai mare în țările subdezvoltate sau în curs de dezvoltare (6). Este larg acceptată o rată a infecției pe grupe de vârstă de 1% pe an (7), aceasta semnificând că în perioada copilăriei aproximativ

20% din populație se infectează cu *Helicobacter pylori*. Curbele de prevalență ale infecției sunt diferite în diverse regiuni geografice, iar în zona noastră studii numeroase au indicat o rată a infecției de aproximativ 38%. (8) Gastrita atrofică apare la copiii infectați cu *Helicobacter pylori* care trăiesc în țări cu o incidență crescută a cancerului gastric. (9) Infecția este mai frecvent diagnosticată în Asia și în țările în curs de dezvoltare. Gastrita autoimună este o boală relativ rară, mai frecventă în Nordul Europei și la persoanele de culoare. Incidența anemiei pernicioase este crescută la pacienții care asociază și alte anomalii imunologice, ca boala Graves, mixedemul, tiroidita și hipoparatiroidismul.

### FIZIOPATOLOGIE

Deși infecția cu *Helicobacter pylori* este în mod obișnuit dobândită în copilărie, există puține date referitoare la prevalența atrofiei ori a metaplaziei intestinale (modificări precanceroase) în stomacul copiilor. Gastrita cu *Helicobacter pylori* la copil se localizează frecvent la nivelul regiunii antrale și mai rar la nivel corporeal. Prin contrast, mucoasa atrofică la copii este fie rar întâlnită, fie nerecunoscută ca atare, iar atunci când este identificată nu este suficient de bine caracterizată. (10,11,12,13)

Majoritatea studiilor ceraportează caracteristicile histologice ale infecției cu *Helicobacter pylori* la copii au folosit fie biopsii aleatoare (6), fie un număr restrâns de biopsii țintă (13,14,15), prelevate în principal de la nivelul mucoasei antrale (16,17). În aceste studii, identificarea atrofiei s-a concentrat pe prezența metaplaziei intestinale.

*Helicobacter pylori* se localizează în stratul mucos de-a lungul suprafeței epiteliului gastric și în porțiunea luminală a foveolelor gastrice, fiind rareori prezent și în glandele mai profunde. Infecția este contactată de obicei în copilărie și progresează de-a lungul vieții în lipsa tratamentului adecvat. Gazda răspunde la prezența bacteriei prin activarea limfocitelor B și T, urmată de infiltrarea laminei proprii și a epiteliului gastric de polimorfonucleare, care fagocitează bacteria. Eliberarea produșilor toxici bacterieni sau inflamatori produce leziuni ale celulelor epiteliale gastrice, care evoluează spre atrofie. Unele unități glandulare dezvoltă un epitelium de tip intestinal. Metaplazia intestinală apare ulterior în mai multe zone ale mucoasei gastrice atrofiate. (18) Alte glande sunt înlocuite de țesut fibros provenit din expansiunea laminei proprii. Pierderea glandelor corporeale funcționale produce modificări funcționale, cu scăderea secreției acide și pH gastric crescut.

Gastrita asociată infecției *Helicobacter pylori* progresează pe două tipare topografice care au consecințe clinicopatologice diferite.

Primul tipar este reprezentat de gastrita predominant antrală, caracterizată prin inflamație localizată predominant în regiunea antrală. Ulcerul peptic se suprapune de obicei peste acest tip de leziune. Acest tipar este cel mai frecvent în țările vestice.

Al doilea tipar este reprezentat de gastrita multifocală atrofică. Este larg acceptată virulența deosebită a tulpinilor *Helicobacter pylori* cagA pozitive, cu rol preponderent în gastritele atrofici și evoluția către cancerul gastric. (19). Aceasta implică regiunile: corporeală, fundică și antrală, cu dezvoltarea progresivă a gastritei atrofici și înlocuirea progresivă a glandelor gastrice prin epitelium de tip intestinal (metaplazie intestinală). (20) Pacienții care dezvoltă carcinom gastric prezintă de obicei acest tip de gastrită. Acest tipar este întâlnit mai frecvent în țările în curs de dezvoltare și în Asia.

Gastrita atrofică autoimună este caracterizată prin dezvoltarea gastritei cronice atrofici limitate la mucoasa corporeală și fundică și prin atrofia marcată difuză a celulelor parietale. Acest tip de gastrită este asociat cu prezența anticorpilor anti celule parietale și anti factor intrinsec, ceea ce cauzează scăderea biodisponibilității cobalaminei și, în final, anemie pernicioasă. Autoanticorpii sunt direcționați împotriva factorului intrinsec, împotriva citoplasmei celulelor gastrice și împotriva antigenelor membranare. Au fost descrise două tipuri de anticorpi anti factor intrinsec: tip I și tip II. Anticorpii tip I blochează situsul de legare al factorului intrinsec la cobalamină, prevenind absorbția vitaminei B12. În plus, limfocitele T infiltrază mucoasa gastrică și contribuie la distrucția celulelor epiteliale, ducând la apariția atrofiei. (21)

### MORBIDITATE/MORTALITATE

Morbiditatea și mortalitatea se găsesc în strânsă legătură cu anumite complicații ce pot apărea în cursul progresiei bolii.

Pacienții pot dezvolta simptomatologie dispeptică. Atât pacienții cu gastrită cronică atrofică asociată infecției *Helicobacter pylori*, cât și cei cu gastrită cronică autoimună prezintă risc crescut de apariție a tumorilor gastrice carcinoide.

Efectele majore ale gastritei autoimune sunt consecința pierderii celulelor parietale și a celor principale și includ aclorhidria, hipergastrinemia, scăderea secreției de pepsină și pepsinogen, anemia și riscul crescut de apariție a neoplasmelor. (22)

Gastrita atrofică autoimună reprezintă cea mai frecventă cauză de anemie pernicioasă în zonele temperate. Riscul de apariție a adenocarcinomului gastric este de 2,9 ori mai mare la pacienții cu anemie pernicioasă decât în populația generală. Acești pacienți au și risc crescut de apariție a carcinomului scuamos esofagian. (22)

Gastrita autoimună atrofică și gastrita asociată infecției *Helicobacter pylori* pot cauza și anemie refractară la administrarea de fier. (23)

Gastrita atrofică și infecția cu *Helicobacter pylori* afectează ambele sexe într-o manieră similară. Gastrita autoimună afectează sexul feminin de 3 ori mai frecvent decât pe cel masculin.

## PARTICULARITĂȚI CLINICE

Infecția acută cu *Helicobacter pylori* este de obicei asimptomatică, însă gastrita acută indusă experimental determină epigastralgiile, senzație de plenitudine epigastrică, greață, v. ărsături, flatulență și, uneori, febră. Simptomatologia se remite de obicei în aproximativ o săptămână. Persistența bacteriei în organism cauzează gastrită cronică. Aceasta se poate manifesta prin epigastralgiile, greață, v. ărsături, anorexie și scădere în greutate. Pot apărea în timp și simptome legate de complicațiile gastritei cronice – ulcerul gastric și adenocarcinomul gastric.

Manifestările gastritei atrofice autoimune sunt legate în special de deficitul de cobalamină. Boala are debut insidios și progresie lentă. Deficiența de cobalamină are răsunet hematologic, gastrointestinal și neurologic.

1. manifestări hematologice: cea mai importantă este anemia megaloblastică, însă, rareori, poate apărea purpura datorată trombocitopeniei. Simptomele anemiei includ astenia, vertijul, tinitusul, palpitațiile, angina și simptome de insuficiență cardiacă congestivă.
2. manifestări gastrointestinale: megaloblastoza epiteliului tractului gastrointestinal. Pacienții acuză senzația de usturime a limbii, anorexie cu scădere ușoară în greutate, însoțită uneori de diaree cauzată de malabsorbția indusă de modificările megaloblastice ale epiteliului intestinului subțire.
3. manifestări neurologice: rezultă din demielinizarea și degenerarea axonală a neuronilor, urmate de moartea acestora. Localizările predilecte includ nervii periferici, coloanele posterioare și laterale ale măduvei spinării și cerebelul. Simptomele includ parestezii și amorțeli ale extremităților, astenie și ataxie;

poate apărea și incontinența sfincteriană. Disfuncțiile SNC variază de la iritabilitate ușoară la demența severă sau psihoză. Manifestările neurologice pot apărea la pacienți cu hematocrit și indici eritrocitari normali.

Anemia pernicioasă: pacienții cu anemie pernicioasă au o frecvență crescută a polipilor gastrici și un risc de 2,9 ori mai mare de cancer gastric.

În plus, pacienții cu gastrită atrofică autoimună și infecție *Helicobacter pylori* pot avea anemie refractară la administrarea de fier; eradicarea infecției urmată de administrarea de fier duce la creșterea nivelului de hemoglobină.

Examenul fizic aduce puține informații în gastrita atrofică. În gastrita atrofică asociată infecției *Helicobacter pylori*, unele semne fizice se leagă în mod direct de apariția complicațiilor infecției.

În gastrita cu *Helicobacter pylori* necomplicată pot apărea epigastralgiile. Dacă coexistă ulceratii ale mucoasei gastrice, pot apărea hemoragiile oculute în scaun. În gastrita atrofică, semnele clinice sunt cele ale deficienței de cobalamină: paloare, subicter scleral și tegumentar, tahicardie, suflu sistolic anemic.

*Diagnostic diferențial:* anemia pernicioasă, boala de reflux gastroesofagian, gastrită cronică, dispepsia non-ulceroasă.

## INVESTIGAȚII PARACLINICE

Diagnosticul de gastrită atrofică poate fi stabilit numai prin examinare histologică. Endoscopia digestivă superioară este esențială pentru a obține multiple fragmente biopsice. Este necesară obținerea a cel puțin două mostre de țesut din regiunea antrală și două din cea corporeală.

La copii, atrofia a fost identificată în biopsiile prelevate din apropierea joncțiunii normale antro-corporeale, fapt ce subliniază concepția că atrofia evoluează ca o zonă de graniță antro-corporeală progresivă, cu o extindere proximală, înlocuind glandele mucoasei fundice cu metaplazie pseudopilorică. (24,25,26). Limita atrofică se extinde mai repede de-a lungul micii curburi decât pe marea curbura, astfel încât zonele superioare ale mării curburi sunt printre ultimele care prezintă semne de atrofie. (25). Prin urmare, la copii, localizarea graniței antro-corporeale este de așteptat să fie mai aproape de granița normal anatomică, astfel încât identificarea atrofiei necesită ca biopsiile să fie prelevate în apropierea joncțiunii normale antro-corporeale.

Un nivel al pepsinogenului scăzut sub 20 ng/ml prezintă o sensibilitate de 96,2% și o specificitate de 97% în detectarea atrofiei mucoasei zonei fundice.

Diagnosticul infecției cu *Helicobacter pylori* se realizează prin următoarele metode: examenul