

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

Doctorant Dr. Gabriela Păduraru¹, Prof. Dr. M. Burlea²

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

²Clinica 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 cer raportează 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 epiteliu 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 epiteliu 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 cobalamina, 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 curbură, 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

histologic al pieselor de biopsie, testul rapid al ureazei, cultura bacteriană, detectarea serologica a anticorpilor anti *Helicobacter pylori*.

Diagnosticul de gastrită autoimună presupune detectia anticorpilor anti factor intrinsec în ser, stabilirea prezenței aclorhidriei bazale și după stimulare, nivel seric scăzut de cobalamină (<100 pg/ml), test Shilling pozitiv.

Din punct de vedere endoscopic, gastrita autoimună se caracterizează prin zone de metaplazie intestinală. Endoscopia mijlocește obținerea speci- menelor bioptice antrale și corporeale.

Din punct de vedere histologic, în gastrita cronică atrofică infiltratul interstițial este extins, afectează întreaga mucoasă și este însoțit de atrofia glandelor. În atrofia gastrică există de asemeni o subțiere a mucoasei, cu dispariția glandelor, iar în majoritatea cazurilor reprezintă rezultatul final al unei gastrite atrofice în care inflamația se stinge. Creșterea gradului de atrofie se poate asocia cu dilatarea chistică a glandelor și metaplazia.

Gastrita atrofică asociată infecției cu *Helico-bacter pylori* are grade diferite de severitate. Microorga- nismele se localizează în mucoasă și se acumulează în grupuri la apexul celulelor epiteliale, ocazional în porțiunile inferioare ale foveolelor gastrice, și rareori în zone mai profunde ale mucoasei, în vecinătatea celulelor glandulare. Se mai observă infiltrat inflamator cu polimorfonucleare în lamina propria, la nivel glandular și al epitelului foveolar. Ocazional se observă microabcese iar limfocitele penetrează epitelul. Odată cu progresia bolii se observă scăderea semnificativă a numărului celulelor gastrice (atrofie gastrică). Aceasta rezultă prin înlocuirea celulelor epiteliale distruse cu celule normale, sau prin înlocuirea lor cu epitelii de tip intestinal (metaplazie intestinală). În stadiile avansate se observă zone extinse de metaplazie intes- tinală, fenomen însoțit de instalarea hipoclorhidriei. *Helicobacter pylori* nu se cantonează în zonele de metaplazie intestinală.

Gastrita atrofică autoimună are aspecte histologice variabile în funcție de faza de evoluție. În timpul fazei inițiale se produce infiltrarea multifocală difuză a laminei propria de către celule mononucleare și eozino- file, precum și infiltrarea glandulară cu limfocite T. Apar și metaplazia pseudopilorică și hipertrofia celu- lelor parietale. Ulterior în evoluția bolii se agravează procesul inflamator limfocitar, atrofia glandulară con- tinuă și apare metaplazia intestinală. În unele cazuri apar și polipi benigni hiperplazici. Regiunea antrală este, de obicei, respectată. (27,28)

TRATAMENT

Tratamentul își propune să elimine agentul cauzator (infecția cu *Helicobacter pylori*), să corecteze complicațiile bolii (administrare de vita- mină B12) sau să încetinească progresia atrofiei mucoasei. Eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* se realizează prin tripla sau cvadrupla terapie. Terapia eșuează uneori din cauza lipsei de com- plianță a pacienților sau rezistenței tulpinii. Rata de eradicare după tratament corect este de 80-95%. Durata de administrare a tratamentului este de 7-14 zile. Evaluarea eradicării se realizează la cel puțin 4 săptămâni de la terminarea tratamentului prin endos- copie digestivă superioară.(29)

COMPLICAȚII

Gastrita atrofică multifocală crește riscul de apariție a ulcerului gastric și a adenocarcinomului gastric. Gastrita atrofică autoimună se asociază frecvent cu apariția anemiei pernicioase, polipilor gastrici și a adenocarcinomului gastric.

PROGNOSTIC

Există rezultate conflictuale ale diverselor studii în ceea ce privește prognosticul gastritei atrofice după eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori*; unele studii nu au arătat o regresie semnificativă a gastritei după câțiva ani de la eradicarea infecției, în timp ce altele au evidențiat date contrare. Eradicarea infecției previne apariția carcinoamelor gastrice.

CONCLUZII

Gastrita atrofică se corelează de obicei ori cu infecția cronică a mucoasei cu *Helicobacter pylori* ori cu gastrita autoimună.

Gastrita atrofică reprezintă stadiul final al gastritei cronice, fie infecțioasă sau autoimună.

Infecția cronică a mucoasei gastrice cu *Helico- bacter pylori* este cea mai frecventă cauză de gas- trită atrofică.

Gastrita atrofică autoimună este caracterizată prin dezvoltarea gastritei cronice atrofice limitate la mucoasa corporeală și fundică și prin atrofia marcată difuză a celulelor parietale.

Gastrita asociată infecției *Helicobacter pylori* este de obicei multifocală și implică mucoasa antrală, corporeală și fundică.

Differential elements between *helicobacter pylori*-associated atrophic gastritis and autoimmune gastritis in children

Gabriela Paduraru¹, M. Burlea²

¹Children's Emergency Hospital "Sf. Maria", Iasi

²5th Pediatrics Clinic, Children's Emergency Hospital "Sf. Maria", Iasi

ABSTRACT

Atrophic gastritis - a histopathologic entity characterized by chronic inflammation of the gastric mucosa with loss of gastric glandular cells, usually is associated with either chronic *Helicobacter pylori* infection or with autoimmune gastritis. Although *Helicobacter pylori* possessing the *cagA* (cytotoxin-associated gene) pathogenicity island have been shown to have increased virulence, to cause higher levels of mucosal inflammation, and to be present more frequently in individuals infected with *Helicobacter pylori* who develop gastric cancer. Atrophic gastritis represents the end stage of chronic gastritis, both infectious and autoimmune. In both cases, the clinical manifestations of atrophic gastritis are those of chronic gastritis, but pernicious anemia is observed specifically in patients with autoimmune gastritis and not in those with *Helicobacter pylori* - associated atrophic gastritis.

Key words: atrophic gastritis, autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori*

Atrophic gastritis is a histopathologic entity characterized by chronic inflammation of the gastric mucosa with loss of gastric glandular cells and replacement by intestinal-type epithelium, pyloric-type glands, and fibrous tissue. Atrophy of the gastric mucosa is the endpoint of chronic processes, such as chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection and autoimmunity directed against gastric glandular cells. (1)

The two main causes of atrophic gastritis result in distinct topographic types of gastritis, which can be distinguished histologically. (2) *Helicobacter pylori* - associated atrophic gastritis is usually a multifocal process that involves both the antrum and oxyntic mucosa of the gastric corpus and fundus, whereas autoimmune gastritis essentially is restricted to the gastric corpus and fundus.

Individuals with autoimmune gastritis may develop pernicious anemia because of extensive loss of parietal cell mass and anti-intrinsic factor antibodies.

Helicobacter pylori - associated atrophic gastritis is frequently asymptomatic, but individuals with this disease are at increased risk of developing gastric carcinoma. Patients with chronic atrophic gastritis develop low gastric acid output and hypergastrinemia, which may lead to enterochromaffin-like (ECL) cell hyperplasia and carcinoid tumors. (3)

FREQUENCY

The frequency of atrophic gastritis is not known because chronic gastritis frequently is asymptomatic.

However, prevalence parallels the two main causes of gastric atrophy, chronic *Helicobacter pylori* infection and autoimmune gastritis. In both conditions, atrophic gastritis develops over many years and is found later in life. Infection with *Helicobacter pylori* is the most common identifiable cause of gastritis in children. (4,5) The prevalence of *Helicobacter pylori* infection is larger in under-developed and developing countries (6). A rate of infection on age groups of 1% per year (7) is widely accepted, which means that during childhood approximately 20% of population is infected with *Helicobacter pylori*. The infection prevalence curves vary for different geographic regions; in our area numerous studies indicate a rate of infection of 38%. (8)

Gastric atrophy occurs in *Helicobacter pylori* infected children living in countries with a high incidence of gastric cancer. (9)

Helicobacter pylori infection is highly prevalent in Asia and in developing countries. Autoimmune gastritis is a relatively rare disease, most frequently observed in individuals of northern European descent and in African Americans. The incidence of pernicious anemia is increased in patients with other immunological diseases, including Graves disease, myxedema, thyroiditis and hypoparathyroidism.

PATHOPHYSIOLOGY

Although *Helicobacter pylori* infection is typically acquired in childhood, there are few data regarding the prevalence of atrophy or intestinal

metaplasia (precancerous changes) in the stomachs of children. *Helicobacter pylori* gastritis has been described in the antrum, and less frequently in the corpus, of children. In contrast, mucosal atrophy in children is either rare or under-recognised, and when it has been identified it has not been well characterised. (10,11,12,13)

Most reported studies of the histological features of *Helicobacter pylori* infection in children have used either random biopsies or a small number of targeted biopsies, (13,14,15) taken primarily from the antrum. (16,17) In these studies, the identification of atrophy focused on the presence of intestinal metaplasia.

Helicobacter pylori lodge within the mucous layer of the stomach along the gastric surface epithelium and the upper portions of the gastric foveolae and rarely are present in the deeper glands. The infection is usually acquired during childhood and progresses over the lifespan of the individual if left untreated. The host response to the presence of *Helicobacter pylori* is composed of a T-lymphocytic and B-lymphocytic response, followed by infiltration of the lamina propria and gastric epithelium by polymorphonuclear leukocytes (PMNs) that eventually phagocytize the bacteria.

Significant damage associated with the release of bacterial and inflammatory toxic products is inflicted on the gastric epithelial cells, resulting in increasing cell loss or gastric atrophy over time.

During gastric mucosal atrophy, some glandular units develop an intestinal-type epithelium, and intestinal metaplasia eventually occurs in multiple foci throughout the gastric mucosa when atrophic gastritis is established. (18) Other glands are simply replaced by fibrous tissue, resulting in an expanded lamina propria. Loss of gastric glands in the corpus, or corpus atrophy, reduces parietal cell number, which results in significant functional changes with decreased levels of acid secretion and increased gastric pH.

Helicobacter pylori – associated chronic gastritis progresses with two main topographic patterns that have different clinicopathologic consequences.

The first is antral predominant gastritis. Inflammation that is mostly limited to the antrum characterizes antral predominant gastritis. Individuals with peptic ulcers usually develop this pattern of gastritis, and it is the most frequently observed pattern in Western countries.

The second is multifocal atrophic gastritis. Involvement of the corpus, fundus, and gastric antrum with progressive development of gastric atrophy, loss of gastric glands) and partial

replacement of gastric glands by intestinal-type epithelium (intestinal metaplasia) characterize multifocal atrophic gastritis. (19) Individuals who develop gastric carcinoma and gastric ulcers usually have this pattern of gastritis. This pattern is observed more often in developing countries and in Asia.

The development of chronic atrophic gastritis limited to corpus-fundus mucosa and marked diffuse atrophy of parietal and chief cells characterize autoimmune atrophic gastritis. Autoimmune gastritis is associated with serum antiparietal and anti-intrinsic factor antibodies that cause intrinsic factor (IF) deficiency, which, in turn, causes decreased availability of cobalamin (vitamin B-12) and, eventually, pernicious anemia in some patients. Autoantibodies are directed against at least three antigens, including IF, cytoplasmic (microsomal-canalicular), and plasma membrane antigens. Two types of IF antibodies are detected (types I and II). Type I IF antibodies block the IF-cobalamin binding site, thus preventing the uptake of vitamin B-12. T-cell lymphocytes infiltrate the gastric mucosa and contribute to the epithelial cell destruction and resulting gastric atrophy. (21)

MORBIDITY/MORTALITY

Mortality and morbidity associated with atrophic gastritis are related to specific clinicopathologic complications that may develop during the course of the underlying disease.

Patients who develop atrophic gastritis may complain of dyspeptic symptoms. Individuals with either *Helicobacter pylori* – associated atrophic gastritis or autoimmune atrophic gastritis or autoimmune atrophic gastritis carry an increased risk of developing gastric carcinoid tumors and gastric carcinoma.

The major effects of autoimmune gastritis are consequences of the loss of parietal and chief cells and include achlorhydria, hypergastrinemia, loss of pepsin and pepsinogen, anemia, and an increased risk of gastric neoplasms and esophageal squamous carcinomas. (22)

Autoimmune atrophic gastritis represents the most frequent cause of pernicious anemia in temperate climates. The risk of gastric adenocarcinoma appears to be at least 2.9 times higher in patients with pernicious anemia than in the general population. (22)

Autoimmune atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* gastritis may also have a significant role in the development of unexplained or refractory iron deficient anemia. (23)

Helicobacter pylori - associated chronic gastritis affects both sexes similarly. Autoimmune gastritis has been reported to affect both sexes, with a female-to-male ratio 3:1.

CLINICAL

Acute *Helicobacter pylori* infection usually is not detected clinically, but experimental infection results in a clinical syndrome characterized by epigastric pain, fullness, nausea, vomiting, flatulence, malaise, and, sometimes, fever. The symptoms resolve in approximately a week. Persistence of the organism causes *Helicobacter pylori* chronic gastritis, may manifest as gastric pain and, rarely, nausea, vomiting, anorexia, or significant weight loss. Symptoms associated with complications of chronic *Helicobacter pylori* - associated atrophic gastritis may develop, including gastric ulcers and gastric adenocarcinoma.

Autoimmune atrophic gastritis clinical manifestations primarily are related to deficiency in cobalamin. The disease has an insidious onset and progresses slowly. Cobalamin deficiency affects the hematological, gastrointestinal, and neurologic systems.

1. hematologic manifestations: the most significant manifestation is megaloblastic anemia, but, rarely, purpura due to thrombocytopenia may develop. Symptoms of anemia include weakness, light-headedness, vertigo and tinnitus, palpitations, angina, and symptoms of congestive failure.
2. gastrointestinal manifestations: the lack of cobalamin is associated with megaloblastosis of the gastrointestinal tract epithelium. Patients sometimes complain of a sore tongue. Anorexia with moderate weight loss occasionally associated with diarrhea may result from malabsorption associated with megaloblastic changes in the epithelium of the small intestine.
3. neurologic manifestations: these result from demyelination, followed by axonal degeneration and neuronal death. The affected sites include peripheral nerves, posterior and lateral columns of the spinal cord, and the cerebrum. Signs and symptoms include numbness and paresthesias in the extremities, weakness, and ataxia. Sphincter disturbances may be present. Mental function disturbances vary from mild irritability to severe dementia or psychosis. Neurologic disease may occur in patients with normal hematocrit and normal red cell parameters.

Pernicious anemia: Patients with pernicious anemia have an increased frequency of gastric polyps and have a 2.9-fold increase in gastric cancer.

Additionally, patients with autoimmune atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection may manifest iron deficient anemia that may be refractory to oral iron treatment. *Helicobacter pylori* eradication in combination with continued oral iron therapy was shown to result in a significant increase in hemoglobin levels.

Physical examination is of little contributory value in atrophic gastritis, but some findings are associated specifically with the complications of *Helicobacter pylori* - associated atrophic gastritis and autoimmune atrophic gastritis.

In uncomplicated *Helicobacter pylori* - associated atrophic gastritis, clinical findings are few and nonspecific. Epigastric tenderness may be present. If gastric ulcers coexist, guaiac-positive stool may result from occult blood loss. Findings in a patient with autoimmune atrophic gastritis result from the development of pernicious anemia and neurologic complications. With severe cobalamin deficiency, the patient is pale and has slightly icteric skin and eyes, the pulse is rapid. Auscultation usually reveals a systolic flow murmur.

Differential Diagnoses: chronic gastritis, gastroesophageal reflux disease, nonulcer dyspepsia, pernicious anemia.

LABORATORY STUDIES

The diagnosis of atrophic gastritis only can be ascertained histologically. The endoscopy is essential to perform multiple gastric biopsy sampling. Obtain at least two biopsy samples from the gastric antrum, two from the corpus and one from the incisura, and submit to pathology in separate vials.

In children, atrophy was identified in biopsies taken near the normal antrum–corpus junction, which is consistent with the notion that atrophy progresses as an advancing antrum–corpus border (border zone with atrophic gastritis as), with proximal expansion, replacing fundic gland mucosa pseudopyloric metaplasia. (24,25,26) The atrophic border extends more rapidly along the lesser curve than the greater curvature, so that locations high on the greater curvature are among the last to show atrophy. (25). Thus, in children, the location of the antral–corpus border would be expected to be nearer to the normal anatomical border, so that identification of atrophy requires biopsies be taken close to the normal antrum–corpus junction.

The finding of low pepsinogen I levels (<20 ng/mL) has a sensitivity of approximately 96.2% and a specificity of 97% for detection of fundus atrophy.

Diagnosis of *Helicobacter pylori* – associated atrophic gastritis is as follows: histologic examination of gastric biopsy with *Helicobacter pylori* special stains; rapid urease test from gastric biopsy tissue; bacterial culture of gastric biopsy specimens; serologic detection of anti- *Helicobacter pylori* antibodies.

Diagnosis of autoimmune gastritis is as follows: antiparietal and anti-IF antibodies in the serum; achlorhydria, both basal and stimulated, and hypergastrinemia; low serum cobalamin (B-12) levels (<100 pg/mL); Shilling test- results may be abnormal and can be corrected by IF.

Helicobacter pylori–associated atrophic gastritis can display different levels of severity. *Helicobacter pylori* organisms are found within the gastric mucous layer and frequently accumulate in groups of bacteria at the apical side of gastric surface cells, occasionally in the lower portions of the gastric foveolae, and rarely within the deeper areas of the mucosa in association with glandular cells. PMNs infiltrate the lamina propria, glands, surface, and foveolar epithelium, occasionally spilling into the lumen and forming small microabscesses. Occasional lymphocytes permeate the epithelium. In disease of longer duration, significant loss of gastric glands is observed, which is known as gastric atrophy. Gastric atrophy may result from the loss of gastric epithelial cells that were not replaced by appropriate cell proliferation or from replacement of the epithelium by intestinal-type epithelium (intestinal metaplasia). In advanced stages of atrophy associated with chronic *Helicobacter pylori* infection, both the corpus and antrum display extensive replacement by intestinal metaplasia, which is associated with the development of hypochlorhydria. *Helicobacter pylori* are excluded from areas of metaplastic epithelium.

The histologic changes vary in different phases of autoimmune atrophic gastritis. During the early phase, multifocal diffuse infiltration of the lamina propria by mononuclear cells and eosinophils occurs, as does focal T-cell infiltration of oxyntic glands with glandular destruction. Pseudopyloric metaplasia and hypertrophic changes of parietal cells also are observed. During the florid phase of the disease, increased lymphocytic inflammation, oxyntic gland atrophy, and focal intestinal metaplasia occur. Some patients present with gastric polyps, mostly nonneoplastic hyperplastic polyps. The antrum is spared. (27, 28)

TREATMENT

Treatment can be directed to eliminate the causal agent, which is a possibility in cases of *Helicobacter pylori* – associated atrophic gastritis, to correct complications of the disease, especially in patients with autoimmune atrophic gastritis who develop pernicious anemia (in whom vitamin B-12 replacement therapy is indicated), or to attempt to revert the atrophic process. The therapies to eradicate *Helicobacter pylori* are triple therapy and quadruple therapy. Best results are achieved by administering therapy for 7-14 days. The accepted definition of cure is no evidence of *Helicobacter pylori* 4 or more weeks after ending the antimicrobial therapy. (29)

COMPLICATIONS

The multifocal atrophic gastritis that develops with *Helicobacter pylori* infection is associated with increased risk of gastric ulcers or gastric adenocarcinoma. The corpus-restricted atrophic gastritis that develops in patients with autoimmune gastritis is associated with an increased risk of pernicious anemia, gastric polyps, gastric adenocarcinoma.

PROGNOSIS

Results from studies evaluating the evolution of atrophic gastritis after eradication of *Helicobacter pylori* have been conflicting. Follow-up for up to several years after *Helicobacter pylori* eradication has not shown regression of gastric atrophy in most studies, while other studies report improvement in the extent of atrophy. *Helicobacter pylori* eradication in a patient with atrophic gastritis reduces the risk of development of gastric cancer.

CONCLUSIONS

Atrophic gastritis usually is associated with either chronic *Helicobacter pylori* infection or with autoimmune gastritis.

Atrophic gastritis represents the end stage of chronic gastritis, both infectious and autoimmune.

Helicobacter pylori infection of the stomach is by far the most common cause of chronic atrophic gastritis.

Autoimmune atrophic gastritis is a type of chronic atrophic gastritis limited to corpus-fundus mucosa and characterized by marked diffuse atrophy of parietal and chief cells.

Helicobacter pylori – associated atrophic gastritis is usually a multifocal process that involves

both the antrum and oxyntic mucosa of the gastric corpus and fundus. Atrophic gastritis is a progressive condition with increasing loss of gastric glands and

replacement by foci of intestinal metaplasia over years.

REFERENCES

1. **Capella C, Fiocca R, Cornaggia M** – Autoimmune Gastritis. In: Graham DY, Genta RM, Dixon MF, eds. Gastritis. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams;1999:79-96.
2. **Dixon MF, Genta RM, Yardley JH** – Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* Oct 1996;20(10):1161-81.
3. **Vaananen H, Vauhkonen M, Helske T, et al** – Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* Aug 2003;15(8):885-91.
4. **Dohil R, Hassall E, Jevon G, et al** – Gastritis and gastropathy of childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:378-94.
5. **Hassall E, Dimmick JE** – Unique features of *Helicobacter pylori* disease in children. *Dig Dis Sci* 1991;36:417-23.
6. **David N. Taylor and Martin J. Blaser** – The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiology Reviews* – vol 13, 1991; 49-50.
7. **Marine Joras** – *Helicobacter pylori*: un taux d'infection de 1% par an dans les pays industrialisés. Le quotidien du Medicin –supplement au No 5309 – Jeudi 9 decembre 1993.
8. **Burlea M si colab** – Date actuale în epidemiologia infecției cu *Helicobacter pylori* la copil–comunicare la Simpozionul Național de Gastroenterologie si Endoscopie digestivă, Sinaia, iunie 1996.
9. **Jemal A, Clegg LX, Ward E, et al** – Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2001, with a special feature regarding survival. *Cancer* 2004;101:3-27.
10. **Guarner J, Bartlett J, Whistler T, et al** – Can pre-neoplastic lesions be detected in gastric biopsies of children with *Helicobacter pylori* infection? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:309-14.
11. **Falk RT, Pickle LW, Fonham ET, et al** – Life-style risk factors for pancreatic cancer in Louisiana: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1998;128:324-36.
12. **Kim KM, Oh YL, Ko JS, et al** – Histopathology and expression of Ki-67 and cyclooxygenase-2 in childhood *Helicobacter pylori* gastritis. *J Gastroenterol* 2004;39:231-7.
13. **Camorlinga-Ponce M, Aviles-Jimenez F, Cabrera L, et al** – Intensity of inflammation, density of colonization and interleukin-8 response in the gastric mucosa of children infected with *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2003;8:554-60.
14. **Hassall E, Dimmick JE** – Unique features of *Helicobacter pylori* disease in children. *Dig Dis Sci* 1991;36:417-23.
15. **Campbell DI, Warren BF, Thomas JE, et al** – The African enigma: low prevalence of gastric atrophy, high prevalence of chronic inflammation in West African adults and children. *Helicobacter* 2001;6:263-7.
16. **Ozen H, Dinler G, Akyon Y, et al** – *Helicobacter pylori* infection and recurrent abdominal pain in Turkish children. *Helicobacter* 2001;6:234-8.
17. **Korzon M, Sikorska-Wisniewska G, Jankowski Z, et al** – Clinical and pathological importance of cagA-positive *Helicobacter pylori* strains in children with abdominal complaints. *Helicobacter* 1999;4:238-42.
18. **Leung WK, Kim JJ, Kim JG** – Microsatellite instability in gastric intestinal metaplasia in patients with and without gastric cancer. *Am J Pat hol.* Feb 2000;156(2):537-43
19. **Figura N** – *Helicobacter pylori* exotoxins and gastroduodenal diseases associated with cytotoxic strain infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 (suppl. 1): 79-96
20. **Correa P** – Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-- First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* Dec 15 2002;62(24):6735-40.
21. **Whittingham S, Mackay IR** – Autoimmune gastritis: historical antecedents, outstanding discoveries, and unresolved problems. *Int Rev Immunol.* Jan-Apr 2005;24(1-2):1-29.
22. **Sipponen P, Harkonen M, Alanko A, et al** – Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample. *Clin Lab.* 2002;48(9-10):505-15.
23. **Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, et al** – Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica.* May 2005;90(5):585-95.
24. **El-Zimaity HM, Ota H, Graham DY, et al** – Patterns of gastric atrophy in intestinal type gastric carcinoma. *Cancer* 2002;94:1428-36.
25. **Begue RE, Gonzales JL, Correa-Gracian H, et al** – *Helicobacter pylori* infection in children with abdominal ailments in a developing country. *Am J Med Sci* 1997;314:279-83.
26. **El-Zimaity HMT, Gutierrez O, Kim JG, et al** – Geographic differences in the distribution of intestinal metaplasia in duodenal ulcer patients. *Am J Gastroenterol* 2001;96:666-72.
27. **Rugge M, Genta RM** – Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pat hol.* Mar 2005;36(3):228-33.
28. **Krasinskas AM, Abraham SC, Metz DC, et al** – Oxyntic mucosa pseudopolyps: a presentation of atrophic autoimmune gastritis. *Am J Surg Pathol.* Feb 2003;27(2):236-41.
29. **Franceschi F, Genta RM, Sepulveda AR** – Gastric mucosa: long-term outcome after cure of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol.* 2002;37 Suppl 13:17-23.