

TEZĂ DE DOCTORAT

Posibilități evolutive ale esofagitelor la copii

Doctorand **Mădălina Adriana Bordea**

Conducător de doctorat **Nicolae Miu**

CUPRINS

ABREVIERI	12
INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	15
1. Clasificarea esofagitelor la copii	17
2. Esofagita de reflux	19
2.1. Epidemiologia	19
2.2. Etiopatogenia	20
2.3. Tabloul clinic	21
2.4. Explorările paraclinice.....	22
2.5. Diagnosticul pozitiv.....	25
2.6. Tratamentul	26
2.7. Relația dintre boala de reflux gastro-esofagian și infecția cu <i>Helicobacter pylori</i> la copii	28
3. Esofagita Barrett	29
3.1. Definiția	29
3.2. Elementele de patogeneză.....	29
3.3. Morfopatologia.....	30
3.4. Semnificația clinică a esofagitei Barrett.....	30
4. Esofagita infecțioasă	30
4.1. Epidemiologia	30
4.2. Etiopatogenia	31
4.3. Tabloul clinic	32
4.4. Explorările paraclinice.....	32
4.5. Tratamentul	33
5. Esofagita medicamentoasă	35
5.1. Epidemiologia	35
5.2. Etiopatogenia	35
5.3. Tabloul clinic	35
5.4. Explorările paraclinice.....	35
5.5. Tratamentul	36
6. Esofagita postcaustică	36
6.1. Epidemiologia	36
6.2. Etiopatogenia	36
6.3. Tabloul clinic	37
6.4. Explorările paraclinice.....	37
6.5. Tratamentul	37
7. Esofagita eozinofilică	38
7.1. Epidemiologia	38
7.2. Etiopatogenia	38
7.3. Tabloul clinic	39

7.4. Explorările paraclinice.....	39
7.5. Tratamentul	40
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	41
1. Obiective	43
2. Metodologie generală	45
3. Studiul 1. Posibilități evolutive ale esofagitei de reflux la copii	47
3.1. Introducere	47
3.2. Ipoteza de lucru	48
3.3. Material și metodă.....	48
3.4. Rezultate	48
3.5. Discuții.....	65
3.6. Concluzii.....	70
4. Studiul 2. Posibilități evolutive ale esofagitei infecțioase la copii	73
4.1. Introducere	73
4.2. Ipoteza de lucru	73
4.3. Material și metodă.....	73
4.4. Rezultate	74
4.5. Discuții.....	80
4.6. Concluzii.....	81
5. Studiul 3. Posibilități evolutive ale esofagitei medicamentoase la copii.....	83
5.1. Introducere	83
5.2. Ipoteza de lucru	83
5.3. Material și metodă.....	83
5.4. Rezultate	84
5.5. Discuții.....	87
5.6. Concluzii.....	88
6. Studiul 4. Posibilități evolutive ale esofagitei postcaustice la copii.....	89
6.1. Introducere	89
6.2. Ipoteza de lucru	89
6.3. Material și metodă.....	89
6.4. Rezultate	90
6.5. Discuții.....	94
6.6. Concluzii.....	96
7. Studiul 5. Esofagita eozinofilică – prezentare de caz	97
7.1. Introducere	97
7.2. Prezentare de caz.....	98
7.3. Discuții.....	99
7.4. Concluzii	99
8. Concluzii generale	101
9. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei.....	105
REFERINȚE	107

Cuvinte cheie : esofagite, evoluție, copii.

Stadiul actual al cunoașterii

Esofagitele reunesc la copil și adolescent: esofagita peptică sau de reflux (ER), esofagita post-caustică (EC), esofagita medicamentoasă (EM), esofagita eozinofilică (EE) și esofagita Barrett (EB), cu aspecte etiopatogenetice și anatomopatologice diferite .

ER este cea mai frecventă dintre entități; EB este rezultatul unui RGE sau duodeno-gastro-esofagian de lungă durată; EI sunt diagnosticate, cel mai adesea, la pacienții cu deficit imun . EE este o entitate definită histopatologic printr-o inflamație preponderent eozinofilică .

O abordare terapeutică inadecvată, secundară unei diagnosticări eronate a cazurilor de reflux gastro-esofagian atipic, constând în antibioterapie de durată și corticoterapie sistemică, influențează negativ creșterea și dezvoltarea armonioasă a copilului, determinând o suferință cronică, dureroasă și costisitoare.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

3. Studiul 1. Posibilități evolutive ale esofagitei de reflux la copii

Material și metodă

Studiul prospectiv, observațional, de tip cohortă, (2010-2013), 460 pacienți, Clinica Pediatrie II, simptomatologie digestivă reflux-like, la care s-a stabilit diagnosticul endoscopic de ER versus BRGE.

Rezultate

Incidența ER față de a BRGE, pentru simptomatologie reflux-like, a fost procentual mai mare cu 41,66%. Vârsta medie de debut a cazurilor luate în studiu cu ER a fost de 8,95 ani.

Incidența ER a fost mai mare la pacienții de sex feminin (54,29%). În contrast, incidența BRGE a fost mai mare la pacienții de sex masculin. Interpretarea ratei șansei arată o probabilitate de 2,03 ori mai mare de a dezvolta BRGE la persoanele de sex masculin și de 1,76 ori mai mare de a dezvolta ER persoanelor de sex feminin.

ER a fost diagnosticată mai frecvent la persoanele provenite din mediul urban.

ER a fost mai frecvent diagnosticată la sugarii alimentați artificial (p<0,03). 62,85% din sugarii diagnosticați cu ER au prezentat repercusiuni asupra curbei ponderale.

51,52% pacienți au recunoscut prezența greșelilor de alimentație în dieta personală (consumul de dulciuri, băuturi carbogazoase și prăjeli) (p<0,03). 26,82% din copii cu vârsta peste un an au fost supraponderali.

Simptomul dominant la grupa de vârstă sugar/copil mic a fost reprezentat de regurgitații excesive/vărsături recurente, în timp ce la copilul mare și adolescent de dureri abdominale (epigastralgii) și pirozis. Un scor de peste 8 puncte (Frequency Scale for Symptoms of gastroesophageal reflux disease) s-a asociat semnificativ statistic (p=0,019) cu extinderea macroscopică a leziunilor de esofagită.

60,39% dintre pacienți au prezentat comorbidități (gastrită prolapsul gastric, volvulus). 0,55% pacienți au prezentat celiachie.

Stadializarea pe grade de severitate, la prima endoscopie, a fost: 81,99% pacienți - ER grad I, 14,40% - ER grad II, 1,66% - ER grad III și 1,94% - ER grad IV. Nu au existat diferențe semnificative statistic între cele două sexe cu privire la stadializarea bolii, distribuția pe grade evolutive fiind similară între cele două sexe.

La reevaluarea endoscopică, la 4, respectiv 6 săptămâni, de la momentul diagnosticului, s-au constatat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește cuantificarea stadiilor evolutive (p<0,01). Din totalul de 53 de pacienți cu ER grad I, care au revenit la control, un procent de 81,1% au răspuns favorabil la terapia cu IPP, prezentând aspect macroscopic normal la reevaluarea endoscopică. 50% din pacienții cu ER grad II au evoluat favorabil, prezentând ER grad I. La gradele III și IV, stadializarea s-a menținut aceeași.

23,16% din cazurile diagnosticate cu ER și 15,79% dintre pacienții diagnosticați cu BRGE au avut testul rapid al urezei pozitiv. Toți au avut ca și comorbiditate asociată gastrita. În distribuția pe sexe nu au existat diferențe semnificative statistic.

La interval de 4 săptămâni, de la încheierea tratamentului de eradicare a infecției cu H.P (tripla terapie standard), pacienții au fost reevaluați endoscopic. Rata eradicării infecției cu H.P a fost mai mare în rândul pacienților cu BRGE. 80% din pacienții cu BRGE infectați cu H.P, la reevaluare au răspuns favorabil la tratamentul de eradicare. De asemenea, 63% din cei cu ER infectați cu H.P au răspuns favorabil terapiei de eradicare.

La reevaluarea endoscopică, nici unul dintre cei 12 pacienți cu BRGE, la care s-a reușit terapia de eradicare, nu a dezvoltat ER (p<0,01). Din totalul de 82 de pacienți cu ER, 24 (29%) au prezentat în continuare ER. Evoluția pe grade de activitate, la reevaluarea endoscopică, a fost următoarea: 8,29% - ER grad I, 4,87% - ER grad II, 1,66% - ER grad III și 1,94% - ER grad IV.

Nici unul dintre pacienții cu ER, după eradicarea infecției, nu a prezentat complicații.

Cei 3 pacienți cu BRGE, respectiv cei 30 pacienți cu ER, care nu au răspuns terapiei de eradicare, au beneficiat de o nouă triplă terapie. Pacienții cu ER nu au dezvoltat și de această dată complicații, iar cei cu BRGE nu au evoluat spre ER ($p < 0,01$).

La cea de a doua reevaluare endoscopică, toți pacienții au răspuns favorabil terapiei de eradicare. ER a fost diagnosticată în continuare la cei 5 pacienți cu ER severă, grad III, respectiv IV.

Nici unul din cazurile cu BRGE, după eradicarea infecției nu a dezvoltat ER și, de asemenea, nici un pacient cu ER nu a dezvoltat complicații ($p < 0,01$).

Infecția cu H.P s-a asociat în proporție de 62,88% cu deficitul de fier ($p < 0,02$).

3,32% din pacienți cu ER au prezentat polip santinelă la prima examinare endoscopică. Evoluția polipului santinelă sub tratament cu IPP, a fost spre vindecare, la 66,7% ($p < 0,02$), în paralel cu esofagita.

0,86% pacienți, refractari la terapia cu IPP, au fost investigați suplimentar prin prelevare de biopsii, și au fost diagnosticați cu EB. La toți pacienții cu EB s-a stabilit diagnosticul endoscopic de reflux duodeno-gastro-esofagian ($p < 0,01$).

Concluzii

1. Incidența esofagitei de reflux față de a bolii de reflux gastro-esofagian a fost procentual mai mare cu 41,66%.

2. Vârsta mediană a cazurilor cu esofagită de reflux a fost de 9,49 ani, cu o vârstă medie de debut de 8,95 ani.

3. S-a observat o incidență mai mare a esofagitei de reflux la pacienții de sex feminin, cu o probabilitate de 1,76 ori mai mare de a dezvolta esofagită de reflux decât pacienții de sex masculin.

4. Incidența bolii de reflux gastro-esofagian a fost mai mare la pacienții de sex masculin, cu o probabilitate de 2,03 ori mai mare de a dezvolta boală de reflux gastro-esofagian decât pacienții de sex feminin.

5. Esofagita de reflux a fost diagnosticată mai frecvent la persoanele provenite din mediul urban.

6. Esofagita de reflux a fost mai frecvent diagnosticată la sugarii alimentați artificial, cu o prevalență crescută semnificativ statistic ($p < 0,03$). Laptele de mamă s-a dovedit a fi un important factor protector.

7. Din totalul de sugari diagnosticați cu esofagită de reflux, un procent semnificativ statistic (62,85%) a prezentat repercusiuni asupra curbei ponderale.

8. Cele mai frecvente greșeli alimentare au fost legate de consumul de dulciuri, băuturi carbogazoase și prăjeli. 51,52% pacienți (copii mari și adolescenți) au recunoscut prezența greșelilor de alimentație în dieta personală ($p < 0,03$). 26,82% dintre copiii mari au fost supraponderali.

9. Simptomul dominant în momentul adresării, la grupa de vârstă sugar/copil mic, a fost reprezentat de regurgitații excesive/vărsături recurente, în timp ce la copilul mare și adolescent de epigastralgie și pirozis.

10. Scorul de peste 8 puncte (Frequency Scale for Symptoms of gastroesophageal reflux disease) s-a asociat semnificativ statistic ($p = 0,019$) cu extinderea macroscopică a leziunilor de esofagită.

11. În momentul diagnosticului endoscopic, un procent semnificativ de pacienți (60,39%) a prezentat comorbidități. Cele mai frecvente comorbidități au fost gastrita și prolapsul gastric, urmate de volvulus.

12. Un procent scăzut de pacienți (0,55%), dar semnificativ din punct de vedere al prognosticului, este reprezentat de pacienții cu celiachie.

13. La momentul primei endoscopii, stadializarea Savary Miller pe grade de severitate, a fost următoarea: 81,99% de pacienți au prezentat esofagită de reflux gradul I, 14,40% esofagită de reflux gradul II, 1,66% esofagită de reflux gradul III și 1,94% esofagită de reflux gradul IV.

14. Din totalul de 53 de pacienți cu esofagită de reflux grad I, care au revenit la control, 81,1% au răspuns favorabil la terapia cu inhibitorii de pompă de protoni, prezentând aspect macroscopic normal la reevaluarea endoscopică. De asemenea, 50% din pacienții cu esofagită de reflux gradul II au evoluat favorabil, prezentând ER de gradul I la reevaluarea endoscopică. La gradele III și IV, stadializarea s-a menținut aceeași. Terapia cu inhibitorii de pompă de protoni a fost eficientă la pacienții cu esofagită de reflux gradul I sau II ($p < 0,01$).

15. Prevalența infecției cu *Helicobacter pylori* a fost relativ crescută: 23,16% la pacienții cu esofagită de reflux și 15,79% la pacienții cu boală de reflux gastro-esofagian. Toți pacienții au avut drept comorbiditate gastrita.

16. Nici unul din cazurile cu boală de reflux gastro-esofagian, după eradicarea infecției, nu a dezvoltat esofagită de reflux și nici un pacient cu esofagită de reflux nu a dezvoltat complicații ($p < 0,01$). Examenul histopatologic a evidențiat la toate cazurile, care au revenit la control, regresia, respectiv, vindecarea gastritei.

17. La copii, eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* este recomandată.

18. Infecția cu *Helicobacter pylori* s-a asociat în proporție de 62,88% cu deficitul de fier ($p < 0,02$).

19. 3,32% din pacienții cu esofagită de reflux au prezentat polip santinelă la prima examinare endoscopică. Prevalența polipului santinelă în rândul populației pediatrice a fost scăzută. Tratamentul cu inhibitorii de pompă de protoni a determinat evoluția favorabilă, spre vindecare, a polipului sentinelă și a esofagitei, la 66,7% dintre pacienți ($p < 0,02$).

20. Prevalența esofagitei Barrett a fost de 0,86%. La toți pacienții cu esofagită Barrett a fost incriminat drept factor patogenetic refluxul duodeno-gastro-esofagian ($p < 0,01$).

21. Heterotopia de mucoasă gastrică pe esofag a fost compatibilă cu o esofagită cu *Helicobacter pylori*, o esofagită peptică gravă cu ulcer esofagian și stenoză, situația pretinzând eradicarea infecției.

Studiul 2. Posibilități evolutive ale esofagitei infecțioase la copii

Material și metodă

Studiu retrospectiv, 11 pacienți, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj, ianuarie 2007 – decembrie 2012.

Diagnosticul de EI s-a stabilit prin EDS cu prelevare de biopsii și examinare histopatologică. Diagnosticul endoscopic a fost sugestiv fiecărui agent etiologic incriminat. Aspiratul esofagian și biopsiile au confirmat diagnosticul.

Infecția esofagiană cu HSV s-a diagnosticat endoscopic (prin prezența veziculelor tipice), fiind confirmată prin culturi ale virusului din biopsie și prin microscopie electronică. Esofagita cu CMV a fost diagnosticată prin biopsie.

Rezultatele obținute au fost raportate și lotului de pacienți infectați cu H.P, analizat în primul studiu.

Rezultate

Prevalența EI este mică. Pe parcursul a 6 ani, un număr de 11 pacienți au fost diagnosticați cu EI. Un sublot de 4 pacienți au fost diagnosticați postmortem, ceea ce arată evoluția adesea nefavorabilă, cu precădere la pacienții infectați cu CMV.

S-a constatat o ușoară predominanță a EI la persoanele de sex masculin, diferența fiind ne semnificativă statistic.

Media de vârstă a pacienților diagnosticați cu EI a fost de 6,045 ani.

Prezența factorului favorizant, respectiv a deficitului imun s-a constatat la un procent semnificativ statistic de 81,82% pacienți. Lotul de pacienți diagnosticați postmortem cu EI au fost în evidența Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii Cluj, cu diagnosticul de sindrom de George.

Agenții etiologici incriminați în etiologia EI la pacienții înrolați în studiu, diagnosticați au fost: *Candida albicans*, Citomegalovirus și Herpes simplex virus. În studiul nostru cel mai frecvent agent etiologic a fost bacterian (H.P), făcând referire la studiul prezentat în capitolul 3, urmat de agentul viral.

Cele două cazuri care nu au fost diagnosticate cu deficit imun umoral au avut alt factor favorizant, respectiv antibioterapia de durată. Agentul etiologic pentru cele două cazuri, la care diagnosticul s-a stabilit endoscopic, a fost *Candida albicans*.

Reevaluarea endoscopică, la interval de 2 săptămâni de la inițierea terapiei etiologice specifice, a arătat la 3 din cele 7 cazuri aflate în evidență, o evoluție favorabilă, cu aspect macroscopic normal și confirmare histologică ulterioară. Cele 3 cazuri cu evoluție favorabilă, au avut ca agent etiologic *Candida albicans*.

Concluzii

1. Prevalența esofagitei infecțioase în rândul pacienților pediatrici este mică.
2. Cu precădere în infecția cu Citomegalovirus, evoluția este adesea nefavorabilă, cu interesare pluriorganică, grefată de mortalitate.
3. Esofagita infecțioasă a predominat la persoanele de sex masculin, diferența fiind ne semnificativă statistic.

4. Media de vârstă a pacienților diagnosticați cu esofagită infecțioasă a fost de 6,045 ani.
5. Factorii favorizanți prezenți au fost deficitul imun, la 81,82% pacienți (semnificativ statistic) și antibioterapia de durată, la pacienții diagnosticați cu *Candida albicans*.
6. Cel mai frecvent agent etiologic a fost bacterian (*Helicobacter pylori*), făcând referire la studiul prezentat în capitolul 3, urmat de agentul viral și micotic.
7. Evoluția favorabilă a fost apanajul infecției cu *Candida albicans*, la 100% pacienți.

Studiul 3. Posibilități evolutive ale esofagitei medicamentoase la copii

Material și metodă

Studiul retrospectiv, ianuarie 2000 – decembrie 2013, 26 de pacienți, cu esofagită medicamentoasă, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj. Numărul de ulceratii și distanța față de incizura bucală au fost, de asemenea, estimate. În cadrul anamnezei, pacienții au fost interogați cu privire la medicamentul administrat în zilele anterioare endoscopiei, doza și condițiile de administrare.

Rezultate

Un număr de 26 de pacienți au fost diagnosticați cu EM, pe parcursul a 14 ani. Vârsta medie a pacienților înrolați în studiu a fost de 10,76 ani.

Esofagita medicamentoasă a fost mai frecvent diagnosticată la persoanele de sex feminin, comparativ cu persoanele de sex masculin.

Simptomul dominant la toți pacienții înrolați în studiu a fost odinofagia.

Medicamentele incriminate în etiopatogenia esofagitelor medicamentoase la pacienții înrolați în studiu au fost: antiinflamatoarele nonsteroidiene, antibioticele (doxiciclina) și produsele pe bază de fier.

Caracteristicile endoscopice au relevat interesarea inclusiv a esofagului proximal și distal.

Toți pacienții înrolați în studiu au prezentat o serie de factori responsabili de încetinirea timpului de tranzit esofagian, de tipul: ingestie în condiții de clinostatism, preprandial, cu cantitate redusă de lichide ($p < 0,01$). Nu s-au evidențiat comorbidități, cu excepția unui singur pacient. Evoluția a fost favorabilă, respectiv absența complicațiilor de tip hemoragie sau perforație.

Concluzii

1. Prevalența esofagitei medicamentoase în rândul populației pediatrice este relativ mare.
2. Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de 10,76 ani.
3. Esofagita medicamentoasă a fost mai frecvent diagnosticată la persoanele de sex feminin, comparativ cu persoanele de sex masculin.
4. Simptomul dominant la toți pacienții a fost odinofagia.
5. Medicamentele incriminate în etiopatogenia esofagitelor medicamentoase au fost antiinflamatoarele nonsteroidiene, antibioticele (doxiciclina) și produsele pe bază de fier.
6. Caracteristicile endoscopice au fost variabile (interesarea inclusiv a esofagului proximal și distal, nu doar a treimii medii).
7. Toți pacienții au prezentat o serie de factori responsabili de încetinirea timpului de tranzit esofagian (ingestie în condiții de clinostatism, preprandial, cu cantitate redusă de lichide), dar nu s-au evidențiat comorbidități, cu excepția unui singur caz diagnosticat cu mucoviscidoză.
8. Evoluția a fost favorabilă la un procent semnificativ de pacienți.

Studiul 4. Posibilități evolutive ale esofagitei postcaustice la copii

Material și metodă

Studiu retrospectiv, 22 de pacienți, Departamentul de Endoscopie al Clinicii Pediatrie II, ianuarie 2009 – decembrie 2013.

Diagnosticul de esofagită postcaustică s-a stabilit pe baza anamnezei și a examenului obiectiv, confirmarea fiind adusă de examinarea endoscopică, efectuată în primele 24 de ore de la momentul ingestiei.

Agentul etiologic incriminat și caracterul ingestiei s-au stabilit anamnestic. Examenul toxicologic efectuat în Laboratorul de Toxicologie a confirmat agentul etiologic incriminat pe baza anamnezei.

Rezultate

Pe parcursul a 5 ani, un număr de 22 de pacienți au fost diagnosticați cu esofagită postcaustică.

Vârsta medie a pacienților înrolați în studiu a fost de 7,98 ani.

S-a observat o ușoară predominanță a acestei patologii la pacienții proveniți din mediul urban. Distribuția pe sexe a fost relativ omogenă, cu o ușoară predominanță la sexul feminin.

Caracterul ingestiei a fost accidental la marea majoritate a cazurilor. Patru pacienți (18,18%), au recunoscut ingestia în scop suicid. Trei din cele patru persoane au fost de sex feminin, cu vârsta cuprinsă între 14 și 18 ani.

Agenții etiologici, cei mai frecvenți incriminați, au fost: soda caustică, urmată de substanțele acide. La 2 din cazuri nu s-a putut stabili agentul toxic incriminat.

La prima evaluare endoscopică, distribuția pe grade de severitate a fost următoarea: 6 pacienți au prezentat EC de grad I, 11 pacienți EC de grad II și 5 pacienți EC de grad III. S-a constatat o incidență mai mare a esofagitei postcaustice de grad II. În ceea ce privește stadiile evolutive gradul I și III, distribuția a fost uniformă. EC de grad II sau III s-au corelat în proporție de 68,75% cu consumul de acizi.

La reevaluarea endoscopică, la interval de o lună, pacienții cu EC de grad I au evoluat favorabil în proporție de 100%. Toți pacienții cu EC grad III au dezvoltat complicații (stenoze). Din totalul de 11 pacienți diagnosticați cu EC grad II, 8, respectiv o proporție de 72,72%, au dezvoltat stenoze. Per total, 60% din pacienții înrolați în studiu au dezvoltat stenoze și au necesitat monitorizare de lungă durată.

Concluzii

1. Pe parcursul a 5 ani, un număr de 22 de pacienți au fost diagnosticați cu esofagită postcaustică. Vârsta medie a pacienților înrolați în studiu a fost de 7,98 ani.

2. S-a observat o ușoară predominanță a acestei patologii la pacienții proveniți din mediul urban și de sex feminin.

3. Caracterul ingestiei a fost accidental la marea majoritate a cazurilor. 18,18% pacienți au recunoscut ingestia în scop suicid.

4. Agenții etiologici cel mai frecvenți incriminați au fost produse toxice din gospodărie (soda caustică, urmată de substanțe acide).

5. La prima evaluare endoscopică, s-a constatat o incidență mai mare a esofagitei postcaustice de grad II, distribuția stadiilor evolutive grad I și III fiind uniformă. Esofagita postcaustică de grad II sau III s-a corelat în proporție de 68,75% cu consumul de acizi (soluții).

6. La reevaluarea endoscopică, la interval de o lună, pacienții cu esofagită postcaustică de grad I au evoluat favorabil în proporție de 100%. 72,72% din pacienții diagnosticați cu gradul II și toți pacienții cu gradul III au dezvoltat complicații (stenoze) și au necesitat monitorizare de lungă durată.

Studiul 5. Esofagita eozinofilică – prezentare de caz

Caz: adolescentă, 12 ani, cu APP de astm bronșic, se adresează pentru: scădere în greutate (4 kg în interval de 6 luni), epigastralgie, pirozis. Din istoric - nu a prezentat niciodată disfagie, senzație de impactare a bolusului alimentar sau hematemeză.

La examenul obiectiv nu s-au decelat modificări patologice notabile.

Explorările paraclinice: ușoară eozinofilie 680/microlitru (10%), limita superioară fiind de 500/microlitru (6%), nivel total Ig E serice în limitele fiziologicului, exceptând Ig E specifice la polen.

EDS a evidențiat o mucoasă esofagiană de aspect macroscopic normal. Nu s-au prelevat biopsii, interpretându-se cazul ca BRGE. Timp de 3 luni pacienta a urmat terapie cu IPP, în doze crescânde, dar evoluția clinică a fost nefavorabilă, cu persistența simptomatologiei descrise și a prezenței, intermitent, a disfagiei pentru alimentele solide.

Antecedentele personale de astm bronșic, prezența eozinofiliei și persistența simptomatologiei sub tratamentul cu IPP în doze crescânde, au ridicat suspiciunea clinică de EE.

La a doua examinare endoscopică, s-a evidențiat o mucoasă esofagiană, gastrică și duodenală de aspect normal macroscopic. Având suspiciunea clinică de EE, s-au prelevat 4 fragmente de biopsie de la nivelul esofagului proximal și distal, inclusiv de la nivel gastric și duodenal. Histologic, s-a decelat un număr de peste 20 eozinofile/câmp la microscopia de înaltă rezoluție și s-au identificat multiple microabcese cu infiltrate eozinofilice, la nivelul epiteliului esofagian. La analiza fragmentelor de biopsie de la nivel gastric și duodenal nu s-au decelat modificări histopatologice.

Pacienta a urmat tratament inhalator cu fluticasone (200 micrograme/puff, de 2 ori pe zi), în paralel cu terapia de fond cu IPP (Esomeprazol, 20 mg/zi).

În evoluție, pe parcursul a 6 luni, s-a înregistrat o ameliorare netă a simptomatologiei, documentată și histologic la reevaluarea endoscopică.

Concluzii

1. Esofagita eozinofilică este în prezent subdiagnosticată, manifestările clinice reflux-like și adesea polimorfe, precum și necesitatea prelevării de biopsii multiple, ne îndepărtează de diagnostic.

2. Simptomatologia reflux-like nerespensivă la tratamentul medical sau chirurgical al bolii de reflux gastro-esofagian ridică suspiciunea de esofagită eozinofilică, mai ales când se asociază și manifestări atopice.

Concluzii generale

1. Esofagita peptică sau de reflux este de departe cea mai frecventă dintre entități, fiind urmată pe locurile doi și trei de esofagita indusă medicamentos și de esofagita postcaustică. Esofagita infecțioasă a avut cea mai scăzută prevalență în rândul pacienților înrolați în studiu.

2. Vârsta medie a pacienților a fost diferită în funcție de tipul de esofagită, fiecare entitate având etapele de vârstă vulnerabilă caracteristice.

3. Prevalența esofagitelor a fost mai mare în rândul pacienților de sex feminin, exceptând esofagita infecțioasă.

4. Distribuția esofagitelor în raport cu mediul de proveniență a fost relativ omogenă, cu o ușoară predominanță la pacienții proveniți din mediul urban, inclusiv la lotul de pacienți cu esofagită postcaustică.

5. Esofagita de reflux a fost mai frecvent diagnosticată la sugarii alimentați artificial, cu o prevalență semnificativ statistic crescută ($p < 0,03$), comparativ cu sugarii alimentați natural. Laptele de mamă s-a dovedit a fi un important factor protector.

6. Din totalul de sugari diagnosticați cu esofagită de reflux, un procent semnificativ statistic (62,85%), au prezentat repercusiuni asupra curbei ponderale.

7. 51,52% din pacienți, copii mari și adolescenți, au recunoscut prezența greșelilor de alimentație în dieta personală ($p < 0,03$). În contrast, 26,82% dintre copiii mari au fost supraponderali.

8. Simptomul dominant la grupa de vârstă sugar/copil mic a fost regurgitații excesive/vărsături recurente, în timp ce la copilul mare și adolescent de dureri abdominale (epigastralgie) și pirozis.

9. Un scor de peste 8 puncte (Frequency Scale for Symptoms of gastroesophageal reflux disease) s-a asociat semnificativ statistic ($p = 0,019$) cu extinderea macroscopică a leziunilor de esofagită.

10. În momentul diagnosticului endoscopic un număr semnificativ de pacienți (60,39%) au prezentat o serie de comorbidități. Cele mai frecvente comorbidități au fost gastrita și prolapsul gastric, urmate de volvulus.

11. La momentul primei endoscopii, stadializarea pe grade de severitate, conform clasificării Savary Miller, a arătat o prevalență mare a esofagitei de reflux de grad I și II.

12. La reevaluarea endoscopică, 81,1% din pacienții cu esofagită de reflux grad I au răspuns favorabil la terapia cu inhibitorii de pompă de protoni, prezentând aspect macroscopic normal; 50% din pacienții cu ER gradul II au evoluat favorabil prezentând ER de gradul I la reevaluarea endoscopică; la gradele III și IV, stadializarea s-a menținut aceeași. Terapia cu inhibitorii de pompă de protoni a fost eficientă la pacienții cu esofagită de reflux grad I sau II ($p < 0,01$).

13. Prevalența infecției cu *Helicobacter pylori* a fost relativ crescută: 23,16% la pacienții cu esofagită de reflux și 15,79% la pacienții cu boală de reflux gastro-esofagian. Toți pacienții au avut drept comorbiditate gastrita.

14. Nici unul din cazurile cu boală de reflux gastro-esofagian, după eradicarea infecției nu a dezvoltat esofagită de reflux și, de asemenea, nici un pacient cu esofagită de reflux nu a dezvoltat complicații ($p < 0,01$). Esofagita de reflux s-a vindecat odată cu eradicarea infecției și regresia gastritei. Terapia de eradicare a infecției cu *Helicobacter pylori*, în consecință, este recomandată la copii.

15. Infecția cu *Helicobacter pylori* s-a asociat în proporție de 62,88% cu deficitul de fier ($p < 0,02$).

16. Prevalența polipului santinelă a fost scăzută. Evoluția acestuia sub tratament cu inhibitori de

pompă de protoni a fost spre vindecare, la 66,7% pacienți ($p < 0,02$), în paralel cu esofagita.

17. Prevalența esofagitei Barrett a fost sub 1%. La toți pacienții cu esofagită Barrett a fost incriminat drept factor patogenetic refluxul duodeno-gastro-esofagian ($p < 0,01$).

18. La pacienții diagnosticați cu esofagită infecțioasă, factorii favorizanți identificați au fost deficitul imun, la 81,82% pacienți (semnificativ statistic) și antibioterapia de durată, la pacienții diagnosticați cu *Candida albicans*.

19. Cel mai frecvent agent etiologic la pacienții cu esofagită infecțioasă a fost bacterian (infecția cu *Helicobacter pylori*), făcând referire la studiul prezentat în capitolul 3, urmat de agentul viral și micotic.

20. Evoluția favorabilă a fost apanajul infecției cu *Candida albicans* în proporție de 100% la pacienții cu esofagită infecțioasă.

21. Medicamentele incriminate în etiopatogenia esofagitelor medicamentoase au fost antiinflamatoarele nonsteroidiene, antibioticele (doxiciclina) și produsele pe bază de fier.

22. Caracteristicile endoscopice ale esofagitei medicamentoase, respectiv interesarea inclusiv a esofagului proximal și distal, nu doar a treimii medii a esofagului, au fost variabile.

23. Toți pacienții înrolați în studiu au prezentat o serie de factori favorizanți ai esofagitei medicamentoase, responsabili de încetinirea timpului de tranzit esofagian, de tipul ingestiei în condiții de clinostatism, preprandial, cu cantitate redusă de lichide, dar nu s-au evidențiat comorbidități.

24. Evoluția esofagitei medicamentoase a fost favorabilă la marea majoritate a pacienților.

25. Caracterul ingestiei la pacienții cu esofagită post-caustică a fost accidental, la marea majoritate a cazurilor. 18,18% dintre pacienți au recunoscut ingestia în scop suicid.

26. Agenții etiologici, cei mai frecvenți incriminați în esofagita postcaustică au fost soda caustică, urmată de substanțele acide (produse toxice din gospodărie).

27. Esofagita postcaustică de gradul II a prezentat o incidență mai mare; stadiile evolutive gradul I și III au avut o distribuție uniformă. Esofagita postcaustică de grad II sau III s-a corelat în proporție de 68,75 % cu consumul de acizi (soluții).

28. La reevaluarea endoscopică, la interval de o lună, pacienții cu esofagită postcaustică de grad I au evoluat favorabil în proporție de 100%. 72,72% din pacienții diagnosticați cu gradul II și toți pacienții cu gradul III au dezvoltat complicații (stenoze) și au necesitat monitorizare de lungă durată.

29. Esofagita eozinofilică este subdiagnosticată, din cauza manifestărilor clinice reflux-like, polimorfe și necesității prelevării de biopsii multiple.

30. Simptomatologia reflux-like nerresponsivă la tratamentul medical sau chirurgical al bolii de reflux gastro-esofagian ridică suspiciunea de esofagită eozinofilică, mai ales când se asociază și manifestări atopice.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Originalitatea proiectului de cercetare constă în abordarea de ansamblu a problemei esofagitelor, de diverse etiologii, la copiii din arealul nostru geografic. În practica pediatrică, refluxul gastro-esofagian este mult mai frecvent întâlnit decât s-a crezut până în prezent, ceea ce justifică abordarea acestei patologii în cadrul proiectului de cercetare doctorală.

La momentul actual nu există studii care să abordeze în dinamică incidența și evoluția esofagitelor în funcție de modalitatea de debut, de tratamentul administrat și de comorbidități.

Gradul de noutate este dat de completarea algoritmului de diagnostic și tratament al esofagitelor la copii, prin studiul macroscopic și microscopic al leziunilor de esofagită și al revizuirii protocoalelor terapeutice la pacienții investigați în cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii Cluj, într-un interval de timp semnificativ (14 ani).

În cadrul proiectului de cercetare doctorală, am analizat relația dintre esofagita de reflux și infecția cu *Helicobacter pylori*, relație care stârnește numeroase controverse, în special prin diferențele de abordare din punct de vedere terapeutic dintre copil și adult.

Proiectul promovează importanța abordării terapeutice adecvate a cazurilor atipice de reflux gastro-esofagian, prevenind astfel o suferință cronică, dureroasă și costisitoare.

“IULIU HATEGANU” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY CLUJ NAPOCA

CLUJ-NAPOCA 2014

PhD THESIS

PROGRESSIVE POSSIBILITIES OF ESOPHAGITIS IN CHILDREN

PHD STUDENT

MĂDĂLINA ADRIANA BORDEA

PHD THESIS ADVISOR Nicolae Miu

Content

Abbreviations.....	12
Introduction.....	13
Present status of research.....	15
1. Classification of esophagitis in children.....	17
2. Reflux esophagitis.....	19
2.1. Epidemiology.....	19
2.2. Etiopathogenesis.....	20
2.3. Clinical chart.....	21
2.4. Paraclinical investigations.....	22
2.5. Positive diagnosis.....	25
2.6. Treatment.....	26
2.7. The relation between the gastroesophageal reflux disease and the Helicobacter pylori infection in children.....	28
3. Barrett esophagitis.....	29
3.1. Definition.....	29
3.2. Pathogenesis elements.....	29
3.3. Morphopathology.....	30
3.4. The clinical significance of the Barrett esophagitis.....	30
4. Infectious esophagitis.....	30
4.1. Epidemiology.....	30
4.2. Etiopathogenesis.....	31
4.3. Clinical chart.....	32
4.4. Paraclinical investigations.....	32
4.5. Treatment.....	33
5. Medicated esophagitis.....	35
5.1. Epidemiology.....	35
5.2. Etiopathogenesis.....	35
5.3. Clinical chart.....	35
5.4. Paraclinical investigations.....	35
5.5. Treatment.....	36
6. Post-caustic esophagitis.....	36
6.1. Epidemiology.....	36
6.2. Etiopathogenesis.....	36
6.3. Clinical chart.....	37

6.4. Paraclinical investigations	37
6.5. Treatment.....	37
7. Eosinophilic esophagitis.....	38
7.1. Epidemiology.....	38
7.2. Etiopathogenesis.....	38
7.3. Clinical chart.....	39
7.4. Paraclinical investigations.....	39
7.5. Treatment.....	40
PERSONAL CONTRIBUTION.....	41
1. Objectives.....	43
2. General methodology.....	45
3. Study 1. Progressive possibilities of reflux esophagitis in children.....	47
3.1. Introduction.....	47
3.2. Work hypothesis.....	48
3.3. Material and method.....	48
3.4. Results.....	48
3.5. Discussions.....	65
3.6. Conclusions.....	70
4. Study 2. Progressive possibilities of infectious esophagitis in children.....	73
4.1. Introduction.....	73
4.2. Work hypothesis.....	73
4.3. Material and method.....	73
4.4. Results.....	74
4.5. Discussions.....	80
4.6. Conclusions.....	81
5. Study 3. Progressive possibilities of medication-induced esophagitis in children... ..	83
5.1. Introduction.....	83
5.2. Work hypothesis.....	83
5.3. Material and method.....	83
5.4. Results.....	84
5.5. Discussions.....	87
5.6. Conclusions.....	88
6. Study 4. Progressive possibilities of post-caustic esophagitis in children.....	89
6.1. Introduction.....	89
6.2. Work hypothesis.....	89
6.3. Material and method.....	89
6.4. Results.....	90
6.5. Discussions.....	94
6.6. Conclusions.....	96
7. Study 5. Eosinophilic esophagitis- case study.....	97
7.1. Introduction.....	97
7.2. Case study.....	98
7.3. Discussions.....	99
7.4. Conclusions.....	99
8. General conclusions.....	101
9. The originality and the innovative contributions of the thesis.....	105
References.....	107

Key words: esophagitis, evolution, children.

The present stage of knowledge:

The group of esophagitis in children and teenagers include: peptic esophagitis or reflux esophagitis (ER), post-caustic esophagitis (EC), medication-induced esophagitis (EM), eosinophilic esophagitis (EE) and Barrett esophagitis (EB), with different etiopathogenetic and anatomopathological aspects.

ER is the most frequent of all the entities. EB is the result of a RGE (gastroesophageal reflux) or long-term duodeno-gastro-esophageal. They are most often diagnosed in patients with an immune deficit. EE is an entity histopathologically defined mainly by an eosinophilic inflammation.

When a mistaken diagnosis in the cases of atypical gastroesophageal reflux is followed by an inappropriate therapeutic approach, consisting of long-term antibiotherapy and systemic corticotherapy, then there are negative effects on the healthy growth and development of the child, leading to chronic, painful and costly suffering.

PERSONAL CONTRIBUTION

3. Study 1. Progressive possibilities of reflux esophagitis in children

Material and method

Prospective, observational cohort study (2010-2013), 460 patients. Paediatric II Clinic, digestive symptomatology reflux-like, where it was established the endoscopic diagnosis of ER versus BRGE.

Results

The incidence of ER versus BRGE, for the symptomatology reflux-like, in percent was higher by 41.66%. The average age of patients when the disease appeared, patients included in the study of ER, was 8.95 years old. The incidence of ER was higher in female patients (54.29%). In contrast, the incidence of BRGE was higher in male patients. The interpretation of the rate of incidence presents a probability of 2.03 higher of developing BRGE in male patients and of 1.76 higher of developing ER in female patients. ER was diagnosed more often in patients from urban areas. ER was more frequently diagnosed in young babies, artificially fed ($p < 0.03$). 62.85% of the babies diagnosed with ER showed negative effects on the weighting curve.

51.52% of the patients admitted to mistakes in alimentation in their personal diet (sweets, carbonated beverages and fried food) ($p < 0.03$). 26.82% of babies older than 1 year were overweight.

The dominating symptom in the group of babies/young children was the excessive regurgitation/frequent vomiting, while the older child and the teenager had abdominal pains (epigastralgia) and pyrosis. A score of over 8 points (Frequency Scale for Symptoms of gastroesophageal reflux disease) was significantly associated, from a statistic point of view ($p = 0,019$), with the macroscopic extension of the esophagitis lesions. 60.39% of the patients presented comorbidities (gastritis, gastric prolapse, volvulus). 0.55% of the patients presented celiac disease.

The stages according to the degree of severity, at the first endoscopy, were: 81.99% patients- ER degree I, 14.40%- ER degree II, 1.66%- ER degree III and 1.94%-ER degree IV. Statistically, there were no significant differences between the two genders with regards to the stages of the disease, and the distribution in the degree of evolution was similar between the two genders.

Upon the endoscopic re-evaluation at 4 and 6 weeks from the moment of the diagnosis, there were significant statistic differences regarding the quantification of the progressive stages ($p < 0, 01$). Out of all the 53 patients with ER stage I, who returned for a check-up, 81.1 % had a positive reaction to the therapy with IPP and presented a normal macroscopic result at the endoscopic re-evaluation. 50% of the patients with ER stage II evolved in a positive manner, presenting ER stage I. For stages III and IV, the stages were the same.

23.16% of the cases diagnosed with ER and 15.79% of the patients diagnosed with BRGE had a positive result at the fast test of urease. All the patients presented as associated comorbidity gastritis. There were no significant statistic differences between the two genders.

After 4 weeks from the end of the treatment for the eradication of the infection with H.P. (triple standard therapy), the patients were endoscopically re-evaluated. The eradication rate of the HP infection was higher among the patients with BRGE. At the re-evaluation, 80% of the patients with BRGE infected with HP had a positive response to the eradication treatment. Also, 63% of those suffering from ER and infected with HP had a positive response to the eradication therapy.

Upon the endoscopic re-evaluation, none of the 12 patients suffering from BRGE and whose eradication therapy was successful, didn't develop ER ($p < 0.01$). Out of the 82 patients suffering from ER, 24 (29%) continued to present ER. Upon the endoscopic re-evaluation, the evolution according to the degrees of activity were the following: 8.29% -ER grade I, 4.87%-ER grade II, 1.66%- ER grade III and 1.94%- ER grade IV.

After the eradication of the infection, none of the patients with ER presented any complications. The 3 patients with BRGE, respectively the 30 patients with ER who didn't have any response to the eradication therapy, benefited from another triple therapy. The patients with ER didn't present any complications this time, and the ones with BRGE didn't evolve to ER ($p < 0.01$).

Upon the second endoscopic re-evaluation, all the patients had a positive response to the eradication therapy. ER was diagnosed at the 5 patients with severe ER, grade III, respectively IV. None of the cases of BRGE, after the eradication of the infection, developed ER, and none of the patients with ER developed any complications ($p < 0.01$).

The H.P. infection was associated in 62.88% of the cases with an iron deficiency ($p < 0.02$). 3.32% of the patients with ER presented sentinel polyp at the first endoscopic examination. The evolution of the sentinel polyp when treated with IPP was towards recovery, and in 66.7% of the cases ($p < 0.02$), in parallel with the esophagitis.

0.86% of the patients, rejecting the IPP therapy, were examined more by a biopsy sampling, and were diagnosed with ER. All the patients with ER were given the endoscopic diagnosis of duodeno-gastroesophageal reflux ($p < 0.01$).

Conclusions

1. The incidence of reflux esophagitis compared to the gastro-esophageal reflux disease was higher by 41.66%.

2. The average age of the patients with reflux esophagitis was 9.49 years old, and the average age for the appearance of the disease 8.95 years old.

3. There was a higher incidence of reflux esophagitis among female patients with a probability 1.76 times higher to develop reflux esophagitis than that among male patients.

4. The incidence of the reflux gastro-esophageal disease was higher in male patients, with a probability 2.03 higher to develop the reflux gastro-esophageal disease than female patients.

5. Reflux esophagitis was more frequently diagnosed in patients from cities.

6. Reflux esophagitis was more frequently diagnosed in artificially fed babies, with a high statistic prevalence ($p < 0.03$). Breast milk was proven to be an important protective factor.

7. Out of all the babies diagnosed with reflux esophagitis, an important statistic percentage (62.85%) showed effects on the weighting curve.

8. The most frequent diet mistakes were linked to the consumption of sweets, carbonated beverages, and fried food. 51.52% of the patients (older children and teenagers) admitted to these mistakes in their diets ($p < 0.03$). 26.82% of the older children were overweight.

9. The dominating symptom in the group of babies/young children was the excessive regurgitation/ frequent vomiting, while the older child and the teenager had abdominal pains (epigastralgia) and pyrosis.

10. The A score of over 8 points (Frequency Scale for Symptoms of gastroesophageal reflux disease) was significantly associated, from a statistic point of view ($p = 0,019$), with the macroscopic extension of the esophagitis lesions.

11. At the time of the endoscopic diagnosis, an important number of patients (60.39%) presented comorbidities. The most frequent were gastritis and gastric prolapse, followed by volvulus).

12. A lower percentage of patients (0.55%), but significant from the point of view of the prognosis, is represented by patients suffering from the celiac disease.

13. At the moment of the first endoscopy, the Savary Miller classification on grades of severity was the following: 81.99% presented reflux esophagitis grade I, 14.40% reflux esophagitis grade II, 1.66% reflux esophagitis grade III and 1.94% reflux esophagitis grade IV.

14. Out of the total of 53 patients with reflux esophagitis grade I who returned for a check-up, 81.1% had a positive response to the therapy with proton- pump inhibitors, and presented a normal macroscopic appearance at the endoscopic re-evaluation. Also, 50% of the patients with reflux esophagitis grade II had a positive evolution, and had ER grade I at the endoscopic re-evaluation. At grades III and IV, the classification remained the same. The therapy with proton- pump inhibitors was efficient in patients with reflux esophagitis grade I and II ($p < 0.01$).

15. The prevalence of the infection with *Helicobacter Pylori* was quite high: 23.16% in patients with reflux esophagitis and 15.79% in patients with gastroesophageal reflux disease. All patients had a comorbidity, gastritis.

16. After the eradication of the infection, none of the cases with gastroesophageal reflux disease developed reflux esophagitis and no patient with reflux esophagitis developed complications ($p < 0.01$). The histopathologic examination showed that all the patients who returned for a check-up manifested the regression and the cure of gastritis.

17. In the case of children it is recommended the eradication of the infection with *Helicobacter pylori*.

18. The infection with *Helicobacter pylori* was associated in 62.88% of the cases with iron deficit ($p < 0.02$).

19. 3.32% of the patients with reflux esophagitis presented sentinel polyp at the first endoscopic examination. The prevalence of the sentinel polyp among children was low. The treatment with proton-pump inhibitors determined a positive evolution, towards treatment, of the sentinel polyp and of esophagitis, in 66.7 % of the patients ($p < 0.02$).

20. The prevalence of Barrett esophagitis was 0.86%. In the case of all the patients with Barrett esophagitis, the identified pathogenetic factor was the duodenal-gastroesophageal reflux. ($p < 0.01$).

21. The heterotopia of the gastric mucosa on the oesophagus was compatible with esophagitis. With *Helicobacter pylori*, a severe peptic esophagitis with esophageal ulcer and stenosis, the situation demanded the eradication of the infection.

Study 2. Progressive possibilities of infectious esophagitis in children

Material and method

Retrospective study, 11 patients, Emergency paediatrics Hospital Cluj -January 2007-December 2012.

The EI diagnosis was established by EDS by biopsy sampling and histopathological examination. The endoscopic diagnosis matched every incriminated etiologic agent. Esophageal aspiration and the biopsies confirmed the diagnosis.

The esophageal infection with HSV was endoscopically diagnosed (in the presence of typical vesicles) and confirmed by the cultures of the virus from the biopsy and by electronic microscopy. Esophagitis with CMV was diagnosed by a biopsy. The results obtained were reported and the group of patients infested with H.P. , analysed in the first stage.

Results

The prevalence EI is low. During 6 years, 11 patients were diagnosed with EI. A smaller group of 4 patients was diagnosed post-mortem, which shows an occasional unfavourable evolution, especially in patients infested with CMV.

There was a slight predominance of EI in the male patients, but the difference was statistically insignificant.

The average age of patients diagnosed with EI was 6.045 years old. The presence of the favouring factor, namely the immune deficit, was found in a large statistic percentage of 81.82% patients. The group of patients diagnosed post-mortem with EI were in the records of the Emergency paediatrics Hospital Cluj, with the diagnosis syndrome di George.

The etiologic agents incriminated in EI etiology at the patients included in the study, diagnosed were: *Candida albicans*, Citomegalovirus and Herpes simplex virus. In our study the most frequent etiologic agent was a bacterial (HP), making reference to the study presented in chapter 3, followed by the viral agent.

The two cases that were not diagnosed with the humoral immune deficit had another favouring factor, respectively the long-term antibiotherapy. The etiologic agent for the two cases, and where the diagnosis was established endoscopically, was *Candida albicans*.

The endoscopic re-evaluation, every 2 weeks from the initiation of the specific etiological therapy, showed in 3 out of 7 cases recorded, a favourable evolution, with macroscopic appearance.

Conclusions

1. The prevalence of infectious esophagitis among the young patients is small.

2. Especially in the infection with Citomegalovirus, the evolution is unfavourable, with pluri-organic interest, grafted by mortality.
3. Infectious esophagitis was predominant in male patients, and the difference is statistically insignificant.
4. The average age of patients diagnosed with infectious esophagitis was 6.045 years.
5. The favouring factors present were the immune deficit, in 81.82% of the patients (statistically significant) and long-term antibiotherapy, in patients diagnosed with *Candida albicans*.
6. The most frequent agent etiologic was bacterial (*Helicobacter pylori*), making references to the study presented in chapter 3, followed by viral and mycotic agent.
7. The favourable evolution was the attribute of the infection with *Candida albicans*, in 100% of the patients.

Study 3. Progressive possibilities of medication-induced esophagitis in children

Material and method

Retrospective study, January 2000- December 2013, 26 patients, with medication-induced esophagitis, Emergency Children's Hospital Cluj. One has also estimated the number of ulcerations and the distance to the oral incision. During the anamnesis, the patients were questioned with regards to the medicine taken before the endoscopy, the dose and the administration conditions.

Results

26 patients were diagnosed with EM , during a period of 14 years. The average age of the patients who were part of the study was 10.76 years. Medication-induced esophagitis was more frequently diagnosed in female patients more than in male patients. Odynophagia was the dominant symptom in the patients who took part in the study. The medication incriminated in the etiopathology of medication-induced esophagitis in the patients in the study were: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics (doxycycline) and iron-based products.

The endoscopic characteristics showed the involvement of the proximal and distal esophagus. All the patients involved in the study showed a series of factors responsible for the slowing of the time of the esophageal transit, namely: ingestion in conditions of preprandial clinostatism, with a reduced quantity of liquids ($p < 0.01$). There were no records of comorbidities, except for one patient. The evolution was favourable, namely the absence of complications of the type haemorrhage or perforation.

Conclusions

1. The prevalence of medication-induced esophagitis among the children is relatively high.
2. The average age of the patients included in the study was 10.76 years.
3. Medication-induced esophagitis was diagnosed more often in female patients, compared to male patients.
4. Odynophagia was the dominant symptom in all the patients.
5. The medication incriminated in the etiopathology of medication-induced were: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics (doxycycline) and iron-based products.
6. The endoscopic characteristics were fluctuant (involvement of the proximal and distal esophagus, not just that of the medium third section).
7. All the patients manifested a series of factors responsible for the slowing of the time of the esophageal transit (ingestion in conditions of preprandial clinostatism, with a reduced quantity of liquids), but there were no signs of comorbidities, except for a single case of mucoviscidosis.
8. The evolution was favourable in a large percentage of patients.

Study 4. Progressive possibilities of post-caustic esophagitis in children

Material and method

Retrospective study, 22 patients, The Endoscopy Department of the Pediatrics Clinic II, January 2009- December 2013. The diagnosis of post-caustic esophagitis based on the anamnesis and the objective examination. Confirmation was obtained after the endoscopic examination, performed in the first 24 hours from the moment of the ingestion. The incriminated etiologic agent and the characteristic of the ingestion were established after the anamnesis. The toxicological exam performed by the Toxicology Lab confirmed the etiologic agent incriminated on the basis of the anamnesis.

Results

During a period of 5 years, 22 patients were diagnosed with post-caustic esophagitis.

The average age of the patients who were part of the study was 7.98 years.

One has noticed a slightly higher incidence of this pathology in the patients with urban background. The incidence among the two genders was quite homogenous, with a slight predominance in the female patients. The ingestion was accidental in most cases. Four patients (18.18%), admitted they ingested with a suicidal intent. Three out of the four people were females, ages from 14 to 18.

The etiologic agents, most frequently incriminated, were: caustic soda, followed by acid substances. In 2 cases one could not determine the incriminated toxic agent. On the first endoscopic examination, the distribution to grades of severity was the following: 6 patients had EC grade I, 11 patients had EC grade II, and 5 patients EC grade III. There was a higher incidence of post-caustic esophagitis grade II. As far as the progressive stages I and III, the distribution was equal. EC grade I and III were correlated in a proportion of 68.75% with the consumption of acids.

Upon the endoscopic re-evaluation, 1 month later, the patients with EC Grade I had a favourable evolution in a proportion of 100%. All the patients with EC grade III developed complications (stenosis). Out of all the 11 patients diagnosed with EC grade II, 8, namely 72.72%, developed stenosis. In total, 60% of the patients in the study developed stenosis and needed long-term monitoring.

Conclusions

1. During a period of 5 years, 22 patients were diagnosed with post-caustic esophagitis.
2. There was a slight higher incidence of this pathology in the female patients from urban areas.
3. The ingestion was accidental in most cases. 18.18% of the patients admitted they ingested with a suicidal intent
4. The etiologic agents, most frequently incriminated, were: toxic products in the household, caustic soda, followed by acid substances.
5. On the first endoscopic examination, there was a higher incidence of post-caustic esophagitis grade II, and the distribution of the progressive stages I and III was even. post-caustic esophagitis grade II or III was correlated in a proportion of 68.75% with the ingestion of acids (solutions).
6. Upon the endoscopic re-evaluation, 1 month later, the patients with EC Grade I had a favourable evolution in a proportion of 100%, 72.72% of the patients diagnosed with EC grade II and all the patients with EC grade III developed complications (stenosis) and needed long-term monitoring.

Study 5. Eosinophilic esophagitis- case presentation

Case: teenager, 12 years old, with APP of asthma, is examined due to: weight loss (4 kilos in 6 months), epigastralgia, pyrosis. Medical history: no record of dysphagia, impacting sensations of the food bowl hematemesis. Upon the objective examination, there was no record of important pathological alterations.

Paraclinical examinations: slight eosinophilia 680/microliter (10%), the top limit being 500/microliter (6%), total level Ig E serum within the limits of the physiological parameters, except for the Ig E specific to pollen.

EDS has shown an esophageal mucosa with a normal macroscopic appearance. There were no biopsies performed, and the case was rated as BRGE. For 3 months, the patient followed an IPP therapy, in decreasing doses, but the clinical evolution was negative, the symptomatology persisted and there were periodic episodes of dysphagia with solid food.

The personal antecedents of asthma, the presence of eosinophilia and the persistence of the symptomology in the IPP treatment with growing doses, have brought about the clinical suspicion of EE. Upon the second endoscopic examination, one noticed an esophageal, gastric and duodenal mucosa with a normal macroscopic appearance. Due to the clinical suspicion of EE, 4 fragments of biopsy were taken at the level of the proximal and distal esophagus, including at the gastric and duodenal level. Histologically,

there were detected over 20 eosinophils/field at the high resolution microscopy, and were identified multiple microabscesses with eosinophilic infiltrates at the level of the esophageal epithelium. Upon the analysis of the fragments of biopsy at gastric and duodenal level there was no identification of histopathological alterations.

The patient followed the inhalation treatment with fluticasone (200 micrograms/puff, twice a day), in parallel with the main therapy with IPP (Esomeprazol, 20 mg/day). During a period of 6 months, a clear improvement of the symptomatology was recorded, which was documented also histologically at the endoscopic re-evaluation.

Conclusions

1. Eosinophilic esophagitis is at present not sufficiently diagnosed, the clinical manifestations type reflux-like and often polymorphic, as well as the need to take multiple biopsies, drives us away from the diagnosis.
2. The reflux-like symptomatology which is not responsive to the medical or surgical treatment of the gastro-esophageal reflux disease wakes suspicions of eosinophilic esophagitis, especially when it is associated with atopic manifestations.

General conclusions

1. Peptic esophagitis or reflux esophagitis by far the most frequent of all the entities; on the second and third place are situated the medication-induced esophagitis and post-caustic esophagitis. Infectious esophagitis had the lowest prevalence among the patients included in the study.
2. The average age of the patients differed according to the type of esophagitis, each entity having its vulnerable age stages characteristics.
3. The sampling of esophagitis was higher among female patients, except for the infectious esophagitis.
4. The distribution of esophagitis in relation to the environment was quite homogenous, with a slight predominance in the patients from urban areas, including in the group of patients with post-caustic esophagitis.
5. Reflux esophagitis was more frequently diagnosed in artificially fed babies, with a high statistic prevalence ($p < 0.03$), in comparison with the babies who are breast-fed. Breast milk was proved to be an important protective factor.
6. Of the total number of babies diagnosed with reflux esophagitis, a high statistic percentage (62.85%), showed changes in the weighting curve.
7. 51.52% of the patients, children and teenagers, admitted to mistakes in their diet ($p < 0.03$). In contrast 26.82% of the older children were overweight.
8. The dominating symptom in the group of babies/young children was the excessive regurgitation/frequent vomiting, while the older child and the teenager had abdominal pains (epigastralgia) and pyrosis.
9. A score of over 8 points (Frequency Scale for Symptoms of gastroesophageal reflux disease) was significantly associated ($p = 0,019$), with the macroscopic extension of the esophagitis lesions.
10. When the endoscopic diagnosis was given a large number of patients (60.39%) presented comorbidities. The most frequent were gastritis and gastric prolapse followed by volvulus.
11. At the moment of the first endoscopy, the Savary Miller classification on grades of severity, showed a high prevalence of reflux esophagitis grade I and II.
12. Upon the endoscopic re-evaluation, 81.1% of the patients with reflux esophagitis grade I had a positive response to the therapy with proton-pump inhibitors, showing a normal macroscopic appearance; 50% of the patients with ER grade II had a favourable evolution and had a ER grade I at the endoscopic re-evaluation; for grades II and IV, the stages were the same. The Therapy with proton-pump inhibitors was efficient in the patients with reflux esophagitis grade I and grade II. ($p < 0.01$).
13. The prevalence of the infection with *Helicobacter pylori* was relatively high: 23.16% in patients with reflux esophagitis and 15.79% in patients with gastroesophageal reflux disease. All patients had as comorbidity gastritis.
14. None of the cases of gastroesophageal reflux disease, after the eradication of the infection, developed reflux esophagitis, and none of the patients with reflux esophagitis developed complications ($p < 0.01$). Reflux esophagitis was cured at the same time with the eradication of the

infection and the regression of the gastritis. The therapy of eradication of the infection with the *Helicobacter pylori* is thus recommended for children.

15. The infection with the *Helicobacter pylori* was associated in 62.88% with iron deficit ($p < 0.02$).
16. The prevalence of the sentinel polyp was low. Its evolution in the treatment with proton-pump inhibitors was for improvement in 66.7% of the patients ($p < 0.02$), in parallel with the esophagitis.
17. The prevalence of esophagitis Barrett was under 1%. In the cases of all the patients with esophagitis Barrett, the incriminated as pathogenetic factor the duodenal-gastroesophagean reflux ($p < 0.01$).
18. In the case of patients diagnosed with infectious esophagitis, the favouring factors were the immune deficit in 81.82% patients (statistically significant) and long-term antibiotherapy, in patients diagnosed with *Candida albicans*.
19. The most frequent etiologic agent in the patients with infectious esophagitis was the bacterial one (infection with *Helicobacter pylori*), making reference to the study presented in chapter 3, followed by the viral and mycotic agent.
20. The favourable evolution was the attribute of the infection with *Candida albicans* in proportion of 100% in patients with infectious esophagitis.
21. The medicine incriminated in the etiopathology of medication-induced esophagitis were nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics (doxycycline) and iron-based products.
22. The endoscopic characteristics of medication-induced esophagitis were fluctuant (involvement of the proximal and distal esophagus, not just that of the medium third section).
23. All the patients enrolled in the study presented a series of favouring factors of medication-induced esophagitis, responsible for the slowing of the time of esophageal transit, during the ingestion in conditions of preprandial clinostatism, with a reduced quantity of liquids, but there were no comorbidities.
24. The evolution of medication-induced esophagitis was favourable in most patients.
25. In most cases, the ingestion was accidental in patients with post-caustic esophagitis. 18.18% of the patients admitted to ingestion with suicidal intention.
26. The etiologic agents most incriminated in post-caustic esophagitis were caustic soda, followed by acid substances (toxic products in the household).
27. Post-caustic esophagitis grade II presented a higher incidence; the stages of evolution grade I and III had an even distribution. Post-caustic esophagitis grade II and III was correlated in a proportion of 68.75 % with the ingestion of acids (solutions).
28. Upon the endoscopic re-evaluation, 1 month later, the patients with post-caustic esophagitis Grade I had a favourable evolution in a proportion of 100%. 72.72% of the patients diagnosed with grade II and grade III developed complications (stenosis) and needed long-term monitoring.
29. Eosinophilic esophagitis is seldom diagnosed, due to the clinical manifestations reflux-like, polymorphic and the necessity to take samples of multiple biopsies.
30. The reflux-like symptomatology unresponsive to the medical or surgical treatment of the gastroesophageal reflux disease brings about suspicions regarding eosinophilic esophagitis, especially when associated with atopic manifestations.

Originality and innovative contributions of the thesis

The originality of the research project is represented by the general approach of the issue of esophagitis, by different etiologies, in the children from our geographical area. In paediatrics gastroesophageal reflux is more often encountered than believed until now. This justifies the approach on this pathology as part of the PhD thesis.

Nowadays, there are no studies that have dynamic approach of the incidence and evolution of esophagitis according to the manner in which they appear the treatment and the comorbidities. The novelty element rises from the completion of the diagnosis and treatment algorithm of esophagitis in children, through the macroscopic and microscopic study of the lesions caused by esophagitis and the revision of the therapy protocols in the case of patients investigated at the Emergency Pediatrics Hospital in Cluj, in a long period of time (14years).

As part of the PhD thesis, I have analysed the relation between reflux esophagitis and the infection with *Helicobacter pylori*, relation that creates a lot of controversy, especially regarding the difference in approach, from a therapeutic point of view, between a child and an adult. The project promotes the importance of the appropriate therapeutic approach of atypical cases of gastroesophageal reflux, thus preventing a chronic, painful and costly suffering.