

Gastroenterologia pediatrica

Serena Arrigo¹
Paola De Angelis²
Renato Tambucci^{2,3}
Silvia Salvatore⁴

¹Pediatria III, Ospedale Gaslini, Genova; ²UOC, Chirurgia Endoscopia Digestiva, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", IRCCS, Roma, ³UO di Pediatria, Ospedale San Salvatore, Università degli Studi dell'Aquila, L'Aquila; ⁴SC Pediatria, Ospedale "F. Del Ponte", Università dell'Insubria, Varese

L'esofagite eosinofila: focus sulla terapia

Riassunto

L'esofagite eosinofila (EE) è una patologia infiammatoria esofagea la cui patogenesi non è ancora completamente nota. Ciò limita l'attuale approccio terapeutico che combina spesso un trattamento dietetico, farmacologico ed endoscopico. Quest'articolo si propone di aggiornare e approfondire criticamente le diverse possibilità di terapia, evidenziando i meccanismi, il razionale, l'efficacia e i limiti dei differenti tipi di dieta, degli inibitori di pompa protonica, degli steroidi (sistemici e locali), dei farmaci immunomodulatori e del trattamento endoscopico. Inoltre vengono espone le problematiche del monitoraggio e delle recidive cliniche, endoscopiche e istologiche, la predittività della risposta alle terapie e i possibili sviluppi futuri.

Summary

Eosinophilic oesophagitis is a chronic inflammatory disease of the oesophagus with unknown pathogenesis. The management is complex and includes diet, drugs and endoscopy. This paper reviews and critically updates the different therapeutic approaches and highlights the mechanisms, rational, efficacy and limits of proposed diets, proton pump inhibitors, (systemic and topical) steroids, immune and endoscopic treatments. In addition, clinical follow-up and relapses, predictive factors of response to therapy and future perspectives are discussed.

Abbreviazioni

EE = esofagite eosinofila
EGDS = esofagogastroduodenoscopia
HPF = *high power field* (alto campo di ingrandimento)
MRGE = malattia da reflusso gastroesofageo
PPI= inibitori di pompa protonica
RCT = studio randomizzato controllato
REE = eosinofilia esofagea responsiva
RGE = reflusso gastroesofageo

Introduzione

L'esofagite eosinofila (EE) è una patologia infiammatoria con importante infiltrato di eosinofili e disfunzione esofagea, evoluzione cronica stimolata da citochine e/o allergeni e necessità frequente di terapia a lungo termine. L'EE si può presentare in modo acuto (impatto del bolo in esofago), subacuto (impatto di bolo con risoluzione dopo vomito o deglutizione forzata e successiva disfagia persistente per gli alimenti solidi), cronico (disfagia cronica, inappetenza o alimentazione selettiva con esclusione frequente della carne, epigastralgie, vomiti) e recidivante (risoluzione completa e riacutizzazione a distanza di mesi). La storia naturale e la progressione di malattia verso una forma stenotomica non è ancora definita e condiziona l'approccio terapeutico in fase di mantenimento. L'età di presentazione è molto variabile, potendosi presentare dal lattante all'adulto, con maggior prevalenza nel sesso maschile e nei pazienti allergici (anche solo agli inalanti e con manifestazioni respiratorie). L'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) è necessaria per la diagnosi e il monitoraggio della malattia ma diventa urgente, dal punto di vista terapeutico, se c'è impatto di bolo persistente, e può mostrare quadri suggestivi ma non specifici (Papadopoulou et al., 2014; Muir et al., 2016). Il reperto endoscopico è molto variabile e può essere costituito da una o più delle seguenti caratteristiche: bolo alimentare e stenosi sottostante in esofago, edema, friabilità (se molto espressa definita come *crepe-paper esophagus*), ulcerazioni, strie longitudinali, anelli concentrici fino all'aspetto di trachealizzazione del lume, essudati biancastri, restringimento più o meno esteso del lume (Fig. 1).

La diagnosi necessita della conferma istologica con importante infiltrato di eosinofili (> 15 per alto campo di ingrandimento, HPF) in almeno una biopsia esofagea (distale o prossimale) senza coinvolgimento di stomaco e duodeno. La patogenesi complessa e non ancora



Figura 1. Essudati e placche biancastre visibili in esofago, durante l'endoscopia, nell'esofagite eosinofila.

completamente chiarita condiziona l'efficacia della terapia che rimane, assieme alla prognosi, attualmente l'aspetto più difficile della gestione del paziente.

I trattamenti in uso includono:

- inibitori di pompa protonica per ridurre l'esposizione acida e l'infiltrato eosinofilo;
- dieta di eliminazione o elementare per ridurre l'esposizione allergenica;
- steroidi topici per ridurre l'infiammazione esofagea;
- dilatazioni endoscopiche per il trattamento delle stenosi gravi.

Altri trattamenti che sono stati valutati, soprattutto in caso di mancata risposta ai precedenti, sono gli steroidi sistemici, gli antistaminici, gli immunosoppressori e gli immunomodulatori.

Gli obiettivi ideali della terapia per l'EE sono quelli di risolvere i sintomi e di normalizzare l'esofago a livello sia macroscopico, sia microscopico, sia di motilità e funzionalità, ma anche di prevenire le possibili complicanze a lungo termine come la fibrosi e la stenosi (Papadopoulou et al., 2014).

A oggi, non esiste un farmaco specifico, universalmente accettato e risolutivo per l'EE in tutti i pazienti; di conseguenza, nella pratica clinica, l'approccio terapeutico è spesso differente, soprattutto per quanto riguarda la scelta tra trattamento dietetico o steroideo.

Obiettivo della revisione e metodologia della ricerca bibliografica

Questo articolo è un approfondimento sull'EE con lo scopo di fornire ai pediatri, che non si occupano di gastroenterologia pediatrica, i principi e gli elementi chiave del trattamento farmacologico e non.

Si fornisce una valutazione critica e approfondita delle terapie in uso per l'EE, evidenziando le indicazioni, i benefici, i limiti e le possibili prospettive future.

Il metodo è una revisione narrativa della letteratura ponendo come quesito "la terapia dell'EE". La ricerca di articoli rilevanti su tale argomento è stata effettuata utilizzando PubMed come banca dati bibliografica con le seguenti parole chiave quali filtri della ricerca: "eosinophilic esophagitis" AND "treatment", "therapy", "children", "proton pump inhibitors", "diet", "leukotriens", "steroids", "endoscopy" e "dilation".

Si è inserito come limite temporale gli ultimi 10 anni, soggetti umani, articoli in lingua inglese o italiana, con aggiunta successiva di riferimenti bibliografici riportati sugli articoli e le *consensus* internazionali più recenti.

Opzioni terapeutiche

Le attuali opzioni terapeutiche per l'EE sono classicamente sintetizzate come le "3 D" anglosassoni, ovvero: farmaci (in inglese *drug*), dieta e dilatazioni. La terapia è necessaria per l'induzione e per la fase di mantenimento, che deve essere considerata in tutti

i pazienti ma, particolarmente, in quelli con disfagia severa o impatto del bolo, stenosi importante e rapida recidiva (clinica o istologica) dopo la terapia iniziale. I farmaci includono gli inibitori di pompa protonica e gli steroidi. Altre molecole non sono risultate significativamente efficaci o sono ancora in fase di ricerca.

Inibitori di pompa protonica

Gli inibitori di pompa protonica (PPI), farmaco di scelta per la malattia da reflusso gastroesofageo, per la riduzione della secrezione acida gastrica e il miglioramento dei sintomi associati (in particolare la piroisi) e dell'esofagite erosiva si sono dimostrati efficaci anche nel ridurre l'eosinofilia esofagea.

Inoltre la malattia da RGE (MRGE) può simulare, coesistere o contribuire all'EE, così come l'EE può contribuire alla MRGE.

Nei pazienti con sintomi e istologia suggestivi di EE, che raggiungono una remissione completa clinica e istologica durante la terapia con soli PPI si parla oggi di una condizione parzialmente distinta dalla classica EE che viene detta PPI-REE (*proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia*).

In una recente revisione sistematica e meta-analisi è stata riportata una remissione clinica e istologica dopo trattamento con PPI nel 61% e 50% rispettivamente dei pazienti, con un beneficio simile in bambini e adulti (Lucendo et al., 2016). I meccanismi attraverso cui i PPI agiscono in questo gruppo di pazienti non sono ben chiari, ma correlabili a un'azione anti-infiammatoria. Non è stato ancora stabilito se la PPI-REE sia una variante della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) o se sia un'entità indipendente, sottotipo di EE.

L'inibizione della secrezione acida gastrica gioca sicuramente un ruolo fondamentale; tuttavia l'osservazione che una significativa percentuale di pazienti (30-49%) mostrava un normale tempo di esposizione acida esofagea alla pH-metria, suggerisce che i PPI possano avere un meccanismo anti-infiammatorio indipendente (Molina-Infante et al., 2014).

Proprio in virtù di questi effetti, i PPI rappresentano il primo approccio diagnostico-terapeutico dell'EE. Le linee guida raccomandano, in modo standardizzato, un ciclo di 8 settimane con PPI in caso di piroisi o con sintomi suggestivi di EE per identificare e trattare o escludere la presenza di PPI-REE.

Il genotipo CYP2C19 di rapido metabolizzatore e la rinocongiuntivite, correlabile ad allergeni inalanti rappresentano, per lo meno nell'adulto, fattori predittivi indipendenti di mancata risposta ai PPI (*odds ratio* OR, rispettivamente, 12,5 e 8,6), ma talvolta superabile con aumento della dose dei PPI (Molina-Infante et al., 2015). In caso di mancata risposta si passa ai trattamenti più specifici dell'EE e i PPI vengono sospesi a meno di una MRGE associata o secondaria alle alterazioni motorie dell'EE (Papadopoulou et al., 2014).

Terapia corticosteroidica

Dopo la dimostrazione che il prednisone sistemico e gli steroidi topici hanno mostrato una simile efficacia in termini di risposta clinica e istologica, in virtù dei maggiori effetti avversi del primo, gli steroidi topici sono diventati l'opzione farmacologica di primo livello per l'EE. Essi si sono dimostrati in grado di indurre una remissione istologica attraverso l'inibizione di citochine pro-infiammatorie, ma nessuna formulazione steroidea è stata approvata specificamente per l'EE. Fattori predittivi di risposta agli steroidi non sono chiari. In un'analisi multivariata in pazienti adulti la stenosi con necessità di dilatazione endoscopica alla diagnosi è risultato predittivo indipendente di risposta negativa, mentre il dolore addominale, alti livelli basali di triptasi ed eotassina-3 fattori predittivi di risposta positiva agli steroidi (Wolf et al., 2015).

Fluticasone propionato aerosolizzato (spruzzato) e deglutito (invece che inalato e con distanziatore come nell'asma) e budesonide viscosa orale sono le due formulazioni attualmente consigliate, con dose ottimale ancora non ben stabilita (Tab. I). Per entrambe le molecole i pazienti non dovrebbero né mangiare né bere per 30 minuti dopo la somministrazione. Nei

Tabella I. Corticosteroidi topici: caratteristiche, dosaggio, vantaggi e svantaggi.

Corticosteroidi topici		
	Fluticasone	Budesonide
Formulazione	Sospensione pressurizzata per inalazione da deglutire	Soluzione viscosa orale
Remissione istologica	50-65%	52-86%
Dose bambini*	100-500 mcg per 2/4 volte al giorno	0,5 mg per 2 volte al giorno (max 2,8 mg/die)
Dose adolescenti e adulti*	500-1000 mcg per 2 volte al giorno	1 mg per 2 volte al giorno (max 4 mg/die)
Vantaggi	Facilmente reperibile in commercio (presidio per malattia asmatica)	Maggior tempo di contatto con la mucosa esofagea
Svantaggi	Deglutizione scorretta Candidiasi Secchezza mucosa orale	Attualmente non disponibile in commercio in Italia (solo preparazione galenica)

* Approssimata in lieve eccesso in base alle formulazioni in commercio in Italia (indicate dalle linee guida internazionali come 88-440 mcg in bambini e 440-880 in adolescenti e adulti).

pazienti che rispondono alla terapia, la riduzione dei sintomi avviene già dopo pochi giorni e il trattamento deve continuare per otto settimane. In caso di recidiva (che avviene in un *range* molto variabile dal 14 al 91% dei pazienti) la terapia può essere riproposta oppure sostituita dal trattamento dietetico. Durante la fase di mantenimento gli steroidi topici possono essere ridotti fino alla dose minima che permette al paziente di rimanere asintomatico.

Negli ultimi anni meta-analisi di studi clinici controllati randomizzati (RCT) hanno mostrato che entrambe le formulazioni si sono dimostrate superiori, rispetto ai controlli, nel determinare sia una remissione istologica che clinica, in età pediatrica e in età adulta (Sawas et al., 2015; Chawla et al., 2016). Queste meta-analisi, tuttavia, hanno mostrato un'ampia variabilità di risultati relativamente all'efficacia degli steroidi topici, che deriva probabilmente dall'eterogeneità delle popolazioni esaminate, e soprattutto dalle differenze nella via di somministrazione e nei dosaggi utilizzati. Infatti, il veicolo di somministrazione è stato esaminato in un RCT che ha confrontato due formulazioni di budesonide (viscosa e nebulizzata) somministrate allo stesso dosaggio (1 mg 2 volte al giorno per 8 settimane). La formulazione viscosa garantiva un maggior livello di esposizione esofagea, grazie a un contatto più prolungato con la mucosa, con conseguenti risultati più significativi in termini di conta eosinofila assoluta e aspetto endoscopico (Dellon et al., 2012). Recentemente, un altro RCT ha confrontato la formulazione viscosa con quella in compresse effervescenti di budesonide a due diversi dosaggi, (1 mg vs 2 mg due volte al giorno), mostrando efficacia simile tra tutti i gruppi di pazienti (Miehlke et al., 2016). Basse dosi di budesonide (0,25 mg due volte al giorno per 50 settimane) sono risultate più efficaci rispetto al placebo nel mantenere una remissione istologica (circa il 50% dei pazienti) e clinica (circa i 2/3 dei pazienti) (Straumann et al., 2011).

Complessivamente, la budesonide sembrerebbe avere un'efficacia maggiore rispetto al fluticasone; tuttavia, a oggi, non esistono studi prospettici comparativi. Nella maggior parte dei pazienti con EE, a seguito della sospensione della terapia (sia medica, che dietetica), sintomatologia e infiammazione esofagea si ripresentano. La presenza di infiammazione in atto può condurre a rimodellamento esofageo con conseguente fibrosi, angiogenesi, ispessimento di parete e riduzione dell'elasticità esofagea (Aceves et al., 2010). Non ci sono segnalazioni di progressione dell'EE ad altre patologie gastrointestinali (mentre può essere associata nella celiachia) o a casi di displasia o tumore. Dati suggeriscono che l'EE non trattata possa progredire da una malattia infiammatoria a una fibrostenosante con formazione di stenosi e impatto alimentare. Al fine di arrestare tale progressione o perlomeno ritardarla, sarebbe quindi raccomandabile effettuare una terapia di mantenimento; tuttavia,

la prognosi a lungo termine non è nota. È stato osservato che la budesonide sarebbe in grado di ridurre il rimodellamento esofageo dopo 3 mesi di trattamento (Aceves et al., 2010).

L'effetto avverso principale della terapia con corticosteroidi topici riportato in letteratura è lo sviluppo di candidiasi esofagea, che, secondo alcune casistiche, si verifica nel 10% dei pazienti e viene principalmente diagnosticata durante il *follow-up* endoscopico in assenza di sintomi (Miehlke et al., 2016; Chawla et al., 2016). Data la scarsità di studi a lungo termine, non possono essere tratte conclusioni definitive sulla soppressione surrenalica; comunque, la dimostrazione di una sicurezza nel trattamento a lungo termine dell'asma bronchiale, potrebbe essere estrapolata anche al trattamento dell'EE.

La terapia steroidea topica non è specifica ma è di semplice attuazione, raggiunge un'ottima *compliance* da parte del paziente ed è effettuabile a cicli ripetibili, con scarsi o assenti effetti collaterali ed elevata efficacia terapeutica; è senza dubbio la terapia preferita in particolare dagli adolescenti, che spesso imparano ad autogestire nei periodi di recrudescenza della terapia, con risultati soddisfacenti.

Gli steroidi sistemici (prednisone per os 1-2 mg/kg/die, con dose massima di 60 mg al giorno) vengono riservati ai casi di EE severa non responsivi ad altre terapie.

Terapia dietetica

Le diete offrono un'opzione non farmacologica che agisce direttamente su uno dei principali processi patogenetici. Esistono tre tipologie di intervento dietetico nella EE (Tab. II): dieta elementare, dieta basata sull'eliminazione degli allergeni individuati attraverso test allergologici, dieta empirica basata sull'esclusione dei principali allergeni alimentari. La dieta di eliminazione ed elementare può risultare difficile per il bambino e le famiglie, portare a problemi psicosociali, avversione per l'alimentazione e rischi nutrizionali che devono essere monitorati da una dietista o da un pediatra con competenze nutrizionali. Inoltre, la recidiva dopo sospensione della dieta è frequente.

Dieta elementare

Le diete elementari sono costituite da formule prive di capacità antigenica, in quanto tutte le proteine intere e i peptidi sono state eliminati. Il fabbisogno azotato è garantito esclusivamente da singoli aminoacidi, a cui vengono aggiunti carboidrati, grassi e micronutrienti, per soddisfare un apporto nutrizionale completo.

Una recente meta-analisi ha evidenziato che, in età pediatrica, più del 90% di pazienti sottoposti a dieta elementare mostra una remissione istologica (Arias et al., 2014). Tale regime terapeutico rappresenterebbe, quindi, l'opzione non farmacologica più efficace, assicurando una remissione clinica in 7-10 giorni e

Tabella II. Regimi dietetici per il trattamento dell'esofagite eosinofila: caratteristiche principali, vantaggi e svantaggi.

	Tipo di dieta		
	Elementare (aminoacidica)	Basata sui test allergometrici	Empirica (6 food elimination diet)
Remissione istologica	> 90%	35-56%	70-74%
Alimenti esclusi	Tutte le proteine intere	Generalmente < 6	I 6 alimenti più spesso allergizzanti
Alimenti coinvolti	Tutti	Spesso latte, uovo, grano, soia	Latte, uovo, grano, soia, arachidi, pesce
Vantaggi	Altissima efficacia Remissione in tempi brevi Istruzioni alimentari semplici Non necessità di test allergometrici	Eliminazione di pochi alimenti Rapida normalizzazione della dieta	Esclusione solo degli allergeni più comuni Non necessità di test Efficacia alta
Svantaggi	Scarsa palatabilità Interferenza su qualità di vita e rapporti sociali Spesso nutrizione per sonda Scarsa aderenza Costi elevati	Efficacia variabile Bassa sensibilità e specificità dei test allergometrici Rischio di contaminazioni alimentari	Difficile identificare i alimenti trigger Valutazione adeguatezza nutrizionale Difficile lettura di etichette

una regressione delle lesioni esofagee in 4-6 settimane (Peterson et al., 2013). Tuttavia, oltre ai costi elevati, l'utilizzo delle formule aminoacidiche nella pratica quotidiana è significativamente inficiato dalla scarsa palatabilità per la quale, molto spesso, si deve ricorrere a una nutrizione tramite sondino naso-gastrico che, soprattutto in età adolescenziale e adulta, limita significativamente le attività sociali, ricadendo quindi sulla qualità di vita. La durata della dieta non è ancora poi ben definita e, in caso di prolungamento, poco praticabile, soprattutto oltre l'età del lattante.

Dieta di eliminazione

Sulla base dei test allergologici

Un altro approccio dietetico è rappresentato dalla dieta di eliminazione di specifici alimenti individuati tramite test allergometrici cutanei (*skin prick* e *atopy patch test*) o la titolazione delle IgE specifiche su sangue. Nella recente meta-analisi di Arias et al., i dati di 626 pazienti (per lo più bambini) hanno evidenziato che l'efficacia combinata di tale approccio dietetico non raggiungeva il 50% con una ampia variabilità tra gli studi analizzati (26-77%) (Arias et al., 2014).

Attualmente vi sono numerose controversie per quanto riguarda l'utilità dei test allergologici. Crescenti evidenze indicano che alla base dell'EE ci sia una reazione ritardata cellulo-mediata verso alcuni alimenti, piuttosto che una reazione IgE mediata; è per tale motivo che, probabilmente, IgE sieriche e *skin prick test* possono risultare completamente negativi e mostrano bassi valori predittivi nell'identificazione degli alimenti *trigger* (Lucendo e Lucendo, 2010).

Innovative strategie di misurazione delle IgE speci-

fiche verso singole molecole allergeniche, attraverso tecniche di biologia molecolare su *microarray* (*component resolved diagnosis*, CRD), hanno evidenziato risultati scoraggianti nell'identificazione degli alimenti maggiormente coinvolti (van Rhijn et al., 2015).

Empirica

La dieta di eliminazione empirica è stata proposta per superare le limitazioni dei due regimi dietetici precedentemente descritti. Consiste nell'eliminazione degli alimenti comunemente associati ad allergia alimentare nel bambino cioè: latte, uovo, soia, grano, frutta a guscio e pesce (*6-food elimination diet*). Più recentemente, è stata proposta una dieta empirica meno restrittiva che permette sia arachidi, che pesce (*4-food elimination diet*), sulla base dell'osservazione di un loro ruolo minore nella genesi della EE (Molina-Infante J et al, 2014 A). La meta-analisi di Arias et al. ha documentato un'efficacia complessiva della *6-food elimination diet*, pari al 72% con una estrema omogeneità di risultati (sia in età pediatrica che adulta) (Arias et al., 2014). Di recente, Kruszewski et al. hanno mostrato risultati incoraggianti (64% di remissione istologica) in bambini sottoposti a dieta di eliminazione del solo latte (*1-food elimination diet*), ma ulteriori evidenze devono essere prodotte per confermare tale risultato (Kruszewski et al., 2016).

La maggior omogeneità di risultati rispetto alla dieta basata sui test allergometrici, così come la più alta percentuale di aderenza rispetto alla dieta elementare rende la dieta empirica dei 6 alimenti l'approccio dietetico di prima linea da preferirsi.

L'obiettivo di tutti i regimi dietetici è quello di indurre

una remissione di malattia, che rappresenta il punto di partenza per la successiva identificazione dei potenziali alimenti *trigger*. L'assunzione di un alimento, precedentemente escluso, dopo il raggiungimento della remissione istologica, equivale al *challenge test*, che è il *gold standard* nella diagnosi delle allergie alimentari.

Tuttavia, la documentata dissociazione tra clinica e istologia nell'EE indicherebbe la ripetuta esecuzione di EGDS per monitorare gli eventuali cambiamenti nella mucosa esofagea dopo l'introduzione di ogni nuovo alimento.

Fasi della dieta

I trattamenti dietetici devono essere intesi come una successione di tre fasi:

1. *fase di remissione*: durante un periodo minimo di 6 settimane deve essere seguita la dieta più restrittiva possibile e con stretta aderenza da parte del paziente. Alla fine di questo periodo, deve essere programmata un'endoscopia con biopsia per monitorare l'attività di malattia;
2. *fase di reintroduzione degli alimenti*: in questa fase, singoli alimenti precedentemente esclusi, vengono nuovamente reintrodotti. È pratica comune, ma priva di evidenza, la reintroduzione graduale degli alimenti con partenza da quelli meno allergizzanti. Dopo almeno 6 settimane dalla reintroduzione di ciascun nuovo allergene, viene proposta la ripetizione delle biopsie esofagee;
3. *fase di mantenimento*: una volta che un alimento sia stato identificato come responsabile della recidiva istologica dell'EE, deve essere indefinitamente escluso dalla dieta. Il successo di questa fase dipende dal numero di alimenti coinvolti e dalla capacità del paziente di sostituirli efficacemente con alternative alimentari.

Dati a lungo termine, sia sull'adulto, che sul bambino, hanno dimostrato che, nei casi in cui l'identificazione degli alimenti *trigger* sia seguita da una dieta di esclusione con buona aderenza, il paziente rimane asintomatico con remissione istologica per 3-5 anni senza necessità di terapia medica (Kagalwala et al., 2011). La tempistica della (ri)acquisizione della tolleranza e le strategie per favorirla non sono ancora note.

È importante sottolineare, soprattutto per i pazienti pediatrici, la necessità di una accurata valutazione dello stato nutrizionale, prima e durante la dietoterapia, con identificazione di possibili carenze, dovute alle esclusioni di alimenti fondamentali per la crescita e per lo sviluppo del bambino e dell'adolescente; l'intervento nutrizionale sostitutivo e integrativo deve essere sempre contemplato in questa gestione.

Inoltre, deve essere anche sempre considerata la *compliance* del paziente e della famiglia, nella proposta e nella prosecuzione a oltranza di diete restrittive: l'aspetto psicologico dovrebbe trovare uno spazio

sufficiente nelle decisioni delle opzioni terapeutiche, soprattutto quando queste possano inficiare la qualità della vita di relazione (Venter e Fleischer, 2016).

Valutazione dell'attività di malattia

Al fine di valutare l'efficacia (e sicurezza) dei differenti interventi terapeutici, è determinante definire in modo standardizzato e validato l'attività di malattia. Purtroppo, questo aspetto, è ancora uno dei punti poco chiari dell'EE e ancora oggetto di ricerca (Martin et al., 2015)..

I test allergologici (che sono negativi nel 50% dei casi) così come la conta degli eosinofili plasmatici non hanno mostrato un alto valore predittivo (positivo e negativo) nell'EE, né in fase acuta, né durante il *follow-up*. Lo strumento più utilizzato è la misurazione della conta eosinofila assoluta nel campione bioptico esofageo, prima e dopo il trattamento. Sebbene tale valutazione fornisca un dato oggettivo, presenta diversi limiti: non c'è un consenso relativamente al valore soglia o alla riduzione percentuale del numero degli eosinofili per definire il miglioramento, ai metodi di conteggio degli stessi (campo di ingrandimento al microscopio, picco o media della conta eosinofila) e all'importanza delle altre alterazioni istologiche associate come i microascessi e l'iperplasia basale.

Anche il monitoraggio clinico presenta limiti significativi. Gli *score* classici di misurazione della disfagia, che valutano frequenza e intensità dei sintomi, hanno mostrato una scarsa utilità nella gestione della EE e nella predittività del quadro endoscopico e istologico. Infatti, essendo l'EE una condizione cronica, i pazienti con una lunga storia di malattia sviluppano comportamenti adattativi (eliminazione di alcuni alimenti, pasti lenti, assunzione frequente di liquidi e/o di bibite gassose per aiutare la deglutizione e la progressione del bolo) che possono sottostimare il grado di malattia. Viceversa, la disfagia può persistere per l'alterazione motoria associata non evidenziabile a livello istologico, così come l'alimentazione selettiva continuare per memoria del dolore, ipersensibilità successiva o paura di un nuovo episodio di impatto del bolo. Inoltre, essendoci una variazione età-dipendente nella presentazione clinica, dovrebbero essere disegnati strumenti di valutazione appropriati all'età.

Quindi, nella valutazione degli *outcome* e nella gestione del paziente con EE, i parametri clinici e istologici non devono essere interpretati singolarmente ma integrati tenendo in considerazione anche gli aspetti endoscopici, bioumorali, nutrizionali e psicologici in una misurazione più ampia dell'attività di malattia (Fig. 2). La coscienza di questo aspetto è di fondamentale importanza, sia a scopo di ricerca che per la pratica quotidiana, quando il medico si confronta con pazienti che devono essere informati sulla necessità

di doversi sottoporre a numerose indagini e a lunghi trattamenti, spesso di difficile accettazione.

Follow-up

Nonostante i dati sulla storia naturale dell'EE siano molto limitati i pazienti dovrebbero essere informati

sull'evoluzione cronica dell'EE e sull'alta probabilità di frequenti recidive. Secondo uno studio con *follow-up* medio di 7 anni in 30 adulti con EE la disfagia persiste, in assenza di trattamento, nel 90% dei pazienti e in modo più frequente in presenza di eosinofilia plasmatica e con quadro severo endoscopico con necessità di ripetute dilatazioni (Straumann et al., 2003).

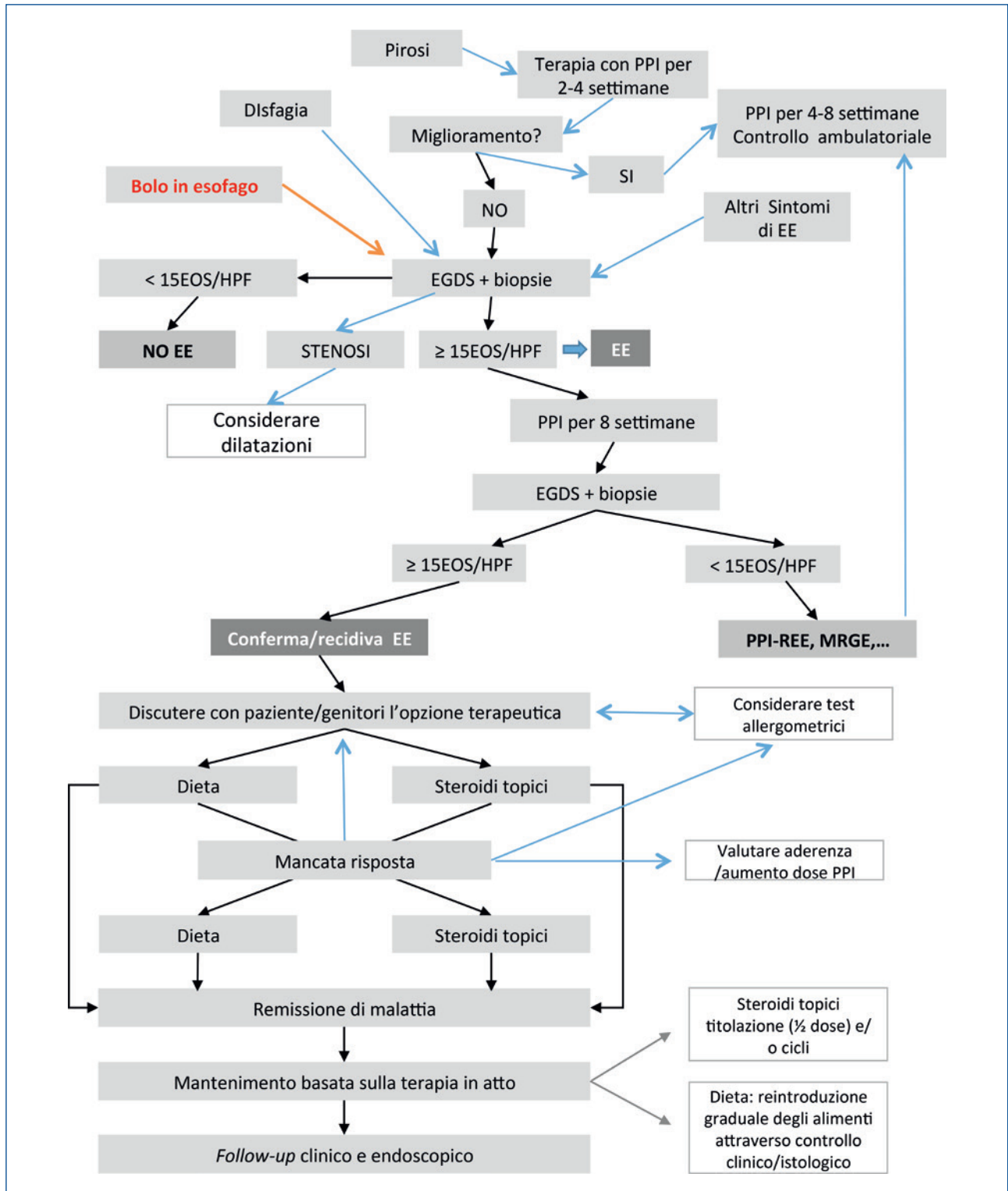


Figura 2. Approccio terapeutico nell'EE (nostra proposta di algoritmo riassuntivo dalla revisione della letteratura).

Il *follow-up* del bambino con EE è complesso, sia per le possibili improvvise e imprevedibili riacutizzazioni sia per la necessità di effettuare terapie talvolta combinate e individualizzate, che superino gli schemi standard. Si devono infatti considerare congiuntamente le caratteristiche del paziente derivanti, per esempio, dalle implicazioni infiammatorie di diversi aeroallergeni durante le stagionalità nei pazienti allergici, dalle condizioni cliniche precedenti, dalla frequenza e severità degli episodi di disfagia recidivanti, dal fabbisogno nutrizionale, dalla *compliance* di bambino e famiglie alla dieta e alle terapie proposte. Per questi diversi aspetti è importante una collaborazione multidisciplinare che coinvolga contemporaneamente le figure del pediatra di libera scelta, gastroenterologo, allergologo, nutrizionista e, talvolta, psicologo, per ottimizzare gli sforzi tesi a risolvere la sintomatologia acuta e recidivante del paziente, contenendo le problematiche legate alla patologia cronica.

Endoscopia e dilatazioni

A oggi l'EGDS rappresenta il *gold standard* per la diagnosi, il disimpatto del bolo e il monitoraggio della malattia (Muir et al., 2016). Recentemente, nell'adulto, è stato validato uno *score* endoscopico (EREFS, *EoE Endoscopic Reference Score*) per cercare di definire la severità di malattia sulla base di 5 reperti endoscopici: edema, essudato, anelli, strie longitudinali e stenosi. Al momento attuale non vi sono *scores* endoscopici validati nel bambino. Fino a un terzo dei casi l'aspetto endoscopico dell'esofago può essere del tutto normale anche in fase di recidiva di malattia ed è fondamentale pertanto effettuare sempre le biopsie esofagee nei pazienti con sospetto di EE o con pregressa diagnosi di EE (Muir et al., 2016).

Inoltre va sottolineata la diagnosi differenziale con l'esofagite da *Candida* in presenza di placche biancastre, sia alla diagnosi, sia e soprattutto in corso di terapia steroidea topica (quando la candidiasi orale ed esofagea rappresenta una complicanza abbastanza frequente). A oggi non ci sono dei protocolli che indichino la tempistica delle EGDS da effettuare e la necessità a lungo termine di rivalutazioni, anche se è suggerito di effettuare un controllo endoscopico dopo 8-12 settimane dall'avvio del trattamento, sia dietetico sia costituito da steroidi topici (Miur et al., 2016). Sicuramente l'endoscopia ha un ruolo terapeutico nella EE, in urgenza, per l'impatto di cibo in esofago, che è considerato un classico quadro clinico di presentazione della EE caratterizzato da scialorrea e dolore retrosternale. L'endoscopia operativa permette di rimuovere il bolo alimentare e di effettuare le biopsie diagnostiche o di conferma di recidiva.

La stenosi esofagea è la complicanza più severa della EE, con sintomi di disfagia, difficoltà ad alimentarsi e ripetuto impatto di cibo. È rara in pediatria in quanto è il risultato dell'evoluzione della flogosi in fibrosi e

non risponde a trattamento medico. In caso di sospetto di stenosi, l'esofagogramma con mezzo di contrasto costituisce l'esame diagnostico, identificando la presenza del restringimento dell'esofago e le sue caratteristiche (sede, lunghezza, grado di stenosi). L'endoscopia operativa permette di migliorare i sintomi attraverso la dilatazione della stenosi e può essere ripetuta in base alle necessità del singolo paziente. Non vi sono tecniche standard, né protocolli sugli intervalli di tempo da seguire. Fino a qualche anno fa si riteneva che la dilatazione esofagea nella EE fosse gravata da un elevato rischio di perforazione, rispetto alle altre cause di stenosi. Negli ultimi anni tale rischio è stato molto ridimensionato, in parte anche per la crescente esperienza dei gastroenterologi in tale tecnica endoscopica, mentre il dolore retrosternale post-procedura rimane il sintomo più frequente.

La dilatazione della stenosi esofagea è efficace nel ridurre la disfagia, ma non ha effetto sull'infiammazione sottostante ed è riservata ai pazienti che non hanno risposto alla terapia farmacologica o come trattamento iniziale in caso di stenosi severa.

Altre terapie e prospettive future

Anti-istaminici e stabilizzatori delle *mast-cells* non hanno mostrato una significativa efficacia.

Per analogia con l'asma e la gastroenterite eosinofila sono stati valutati gli anti-leucotrienici con risultati variabili di efficacia sia in fase di induzione, sia nel mantenimento.

Le terapie biologiche, dopo l'ampia diffusione e il successo raggiunto nel trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali, sono state studiate anche nell'EE, in particolare relativamente ad anticorpi rivolti verso alcune citochine coinvolte nel processo immunopatogenetico e nel reclutamento degli eosinofili.

Dopo la dimostrazione dell'inefficacia dell'infliximab (*anti-tumor necrosis factor α*) in un piccolo gruppo di pazienti, la ricerca si è sviluppata sugli anticorpi anti-interleuchina (IL) 5. Il mepolizumab è stato testato in *trial* randomizzati controllati, sia nel bambino che nell'adulto, mentre il reslizumab solamente in età pediatrica (Assa'ad et al., 2011; Straumann et al., 2010; Spergel et al., 2012). Complessivamente non si sono evidenziate differenze significative con il gruppo placebo nella risposta clinica e istologica (Sawas et al., 2015; Chawla et al., 2016). Analogamente l'omalizumab, agente anti-IgE, non ha mostrato effetti benefici sui quadri endoscopici e istologici nei pazienti adulti (Clayton et al., 2014).

Recentemente, è stato pubblicato uno studio randomizzato controllato che ha valutato l'efficacia del QAX576, anticorpo monoclonale anti IL-13 in 48 adulti con EE. Il farmaco non ha raggiunto l'*endpoint* primario di efficacia sull'infiltrato eosinofilo e non ha migliorato in modo significativo i sintomi. Tuttavia, il QAX576 ha indotto una rilevante normalizzazione nell'espressione genica EE-associata (eotaxina-3, periostina, geni correlati

alla permeabilità della barriera epiteliale) che persisteva per 6 mesi dopo il trattamento (Rothenberg et al., 2015). Antagonisti del recettore per le prostaglandine 2 (importanti per il reclutamento di eosinofili), stabilizzatori della funzione epiteliale di barriera esofagea (alterata nell'EE) e modulatori del TGF- β (coinvolto nella fibrosi) sono attualmente in fase di studio

Conclusioni

Il trattamento attuale dell'EE consiste in terapia diete-

tica, farmacologica (PPI e steroidi topici) ed endoscopica (rimozione del bolo alimentare dall'esofago ed eventuali dilatazioni di stenosi). L'obiettivo della terapia è la risoluzione dei sintomi (disfagia, dolore e riduzione dell'alimentazione) e il mantenimento della remissione endoscopica e istologica. Le fasi della terapia includono l'induzione e il mantenimento che deve essere spesso protratto per limitare o risolvere le recidive. Nuove molecole sono in fase di studio. Lo sviluppo di *marker* genetici o *biomarker* potrebbe aiutare a predire la risposta al trattamento e a individualizzare la terapia.

Box di orientamento

- **Cosa sappiamo prima**

L'esofagite eosinofila è una patologia infiammatoria cronica con importante infiltrato di eosinofili nell'esofago, che può rispondere a trattamento dietetico o steroideo.

- **Cosa sappiamo adesso**

Gli inibitori di pompa protonica devono essere utilizzati come primo *step* farmacologico per effetto non solo acido inibitore, ma per la riduzione della concentrazione degli eosinofili.

- **Quali ricadute sulla pratica clinica**

Il pediatra dovrebbe considerare, nella sua pratica clinica, l'esofagite eosinofila come patologia sottostante a episodi di disfagia o impatto del bolo nel bambino, con necessità, spesso ripetuta, di esame endoscopico e istologico, di diete di eliminazione protratte e di terapia steroidea specifica.

Bibliografia

Aceves SS, Newbury RO, Chen D, et al. *Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids*. Allergy 2010;65:109-16.

Arias A, Gonzalez-Cervera J, Tenias JM, et al. *Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis*. Gastroenterology 2014;146:1639-48.

** Revisione sistematica e meta-analisi dell'efficacia dei diversi trattamenti dietetici nell'EE.

Assa'ad AH, Gupta SK, Collins MH, et al. *An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis*. Gastroenterology 2011;141:1593-604.

Chawla N, Deshmukh M, Sharma A, et al. *Strategies for medical management of pediatric eosinophilic esophagitis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016;63:e152-7.

Cheng E. *Translating new developments in eosinophilic esophagitis pathogenesis into clinical practice*. Curr Treat Options Gastroenterol 2015;13:30-46.

** Revisione completa e aggiornata

della patogenesi e della terapia dell'EE con spiegazione del meccanismo di possibili terapie future.

Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, et al. *Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE*. Gastroenterology 2014;147:602-9.

Dellon ES, Sheikh A, Speck O, et al. *Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis*. Gastroenterology 2012;143:321-4.e1.

Kagalwalla AF, Shah A, Li BU, et al. *Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;53:145-9.

Kruszewski PG, Russo JM, Franciosi JP, et al. *Prospective, comparative effectiveness trial of cow's milk elimination and swallowed fluticasone for pediatric eosinophilic esophagitis*. Dis Esophagus 2016;29:377-84.

Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. *Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults*. J Allergy Clin Immunol 2011;128:3-20.

Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. *Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remis-*

sion in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:13-22.e1.

* Revisione sistematica e meta-analisi del ruolo, degli effetti e dei meccanismi di efficacia dei PPI nell'EE.

Lucendo AJ, Lucendo B. *An update on the immunopathogenesis of eosinophilic esophagitis*. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2010;4:141-8.

Martin LJ, Franciosi JP, Collins MH, et al. *Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Scores (PEESS v2.0) identify histologic and molecular correlates of the key clinical features of disease*. J Allergy Clin Immunol 2015;135:1519-28.e8.

Miehlke S, Hruz P, Vieth M, et al. *A randomized, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis*. Gut. 2016;65:390-9.

Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, et al. *Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: a prospective multicenter study*. J Allergy Clin Immunol 2014;134:1093-9.e1.

Molina-Infante J, Rivas MD, Hernandez-Alonso M, et al. *Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia correlates with downregulation of eotaxin-3*

and Th2 cytokines overexpression. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:955-65.

Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, et al. *Long-term loss of response in proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia is uncommon and influenced by CYP2C19 genotype and rhinoconjunctivitis*. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1567.

Muir AB, Merves J, Liacouras CA. *Role of endoscopy in diagnosis and management of pediatric eosinophilic esophagitis*. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2016;26:187-200.

* Revisione aggiornata delle indicazioni e dell'utilità dell'endoscopia nell'EE nel bambino.

Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. *Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:107-18.

** Linee guida dell'ESPGHAN con revisione della patogenesi e della clinica e proposta di algoritmi diagnostici e terapeutici.

Pentiuk S, Putnam PE, Collins MH, et al. *Dissociation between symptoms and histological severity in pediatric eosinophilic*

esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:152-60.

Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, et al. *Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis*. *Am J Gastroenterol* 2013;108:759-66.

Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, et al. *Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:500-7.

Sawas T, Dhalla S, Sayyar M et al. *Systematic review with meta-analysis: pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis*. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:797-806. * Revisione sistematica e meta-analisi del trattamento farmacologico dell'EE.

Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, et al. *Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:456-63, 463.e1-3.

Straumann A, Spichtin HP, Grize L, et al. *Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years*. *Gastroenterology* 2003;125:1660.

Straumann A, Conus S, Grzonka P, et al. *Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial*. *Gut* 2010;59:21-30.

Straumann A, Conus S, Degen L, et al. *Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:400-9.e1.

van Rhijn BD, Vlieg-Boerstra BJ, Versteeg SA, et al. *Evaluation of allergen-microarray-guided dietary intervention as treatment of eosinophilic esophagitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1095-7.e3.

Venter C, Fleischer DM. *Diets for diagnosis and management of food allergy: the role of the dietitian in eosinophilic esophagitis in adults and children*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:468-71.

Wolf WA, Cotton CC, Green DJ, et al. *Predictors of response to steroid therapy for eosinophilic esophagitis and treatment of steroid-refractory patients*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:452.

Corrispondenza

Silvia Salvatore

SC Pediatria, Ospedale "F. Del Ponte", via F. Del Ponte 19, 21100 Varese. Tel.: +39 332 299247. Fax: +39 332 235904.
E-mail: silvia.salvatore@uninsubria.it