



Esofagite eosinofila: una revisione per il clinico

Antonella Cianferoni

Division of Allergy and Immunology,
The Children's Hospital of
Philadelphia, Pennsylvania;
Perelman School of Medicine at
University of Pennsylvania, USA

Key words

**eosinophilic esophagitis,
food allergy, food impaction,
dysphagia**

*Funding: Institutional Support
from The Department of Pediatrics,
The Children's Hospital of
Philadelphia, and Joint Center for
Gastroenterology and Nutrition of
CHOP-HUP; and The CHOP Food
Allergy Family Research Fund*

Corrispondenza

Antonella Cianferoni
The Children's Hospital
of Philadelphia, University
of Pennsylvania School of Medicine,
3615 Civic Center Boulevard,
Philadelphia, PA 19104-4399 USA
E-mail: cianferonia@email.chop.edu

Abstract

Eosinophilic Esophagitis (EoE) is a chronic atopic clinical-pathologic disease that causes symptoms such as difficulties in feeding, vomiting, abdominal pain, dysphagia due to an esophageal dysfunction and/or fibrosis caused by a T helper type 2 (Th2) inflammation triggered often by food allergens. EoE diagnosis is confirmed if the esophageal biopsy shows at least 15 eosinophils per high power field (eos/hpf). Once EoE is diagnosed endoscopically, is very important to treat the local eosinophilic inflammation not only to control symptoms, but also to prevent complications such as esophageal stricture and food impaction. The conventional therapy of EoE is based on the use of topical steroids or food antigen avoidance.

Abbreviations

APC = cellule presentanti l'antigene, DC = cellule dendritiche, EGD = endoscopia esofago-gastroduodenale, EoE = Esofagite Eosinofila, eos = eosinofili, GERD = malattia da reflusso gastro-esofageo, HPF = high power field, IL = interleuchine, iNKT = invariant-natural killer cells, LC = cellule di Langerhans, PG2 = prostaglandina D2, PPI = inibitori della pompa protonica, R = recettore, SNP = polimorfismo nucleare, TNF α = tumor necrosis factor alpha, TGF β = transforming growth factor beta, Th2 = T helper type 2, TSLP = linfopoietina stromale timica.

Introduzione

Esofagite eosinofila (EoE) è malattia cronica a chiara eziologia atopica che colpisce sia adulti che pazienti in età pediatrica^{1,2}. L'EoE è per definizione associata ad un'infiltrazione eosinofila limitata all'epitelio esofageo e, se non trattata, si traduce in fibrosi e disfunzione esofagea^{1,2}. L'EoE prima considerata una malattia rara, oggi ha, nei paesi sviluppati, un'incidenza annuale simile a quella del morbo di Crohn^{3,6}. Si sospetta l'EoE se si manifestano sintomi cronici di disfunzione e/o fibrosi esofagea. Una volta emerso il sospetto clinico, i pazienti, dopo aver completato una terapia massimale anti-reflusso con inibitori della pompa protonica (PPI), vengono sottoposti a un'endoscopia esofago-gastroduodenale (EGD). La diagnosi EoE è confermata se la biopsia esofagea mostra almeno 15 eosinofili per campo (eos/HPF) come valore di picco in 1 o più biopsie esofagee⁷ (Fig. 1).

Ci sono molti dati per supportare il fatto che l'EoE sia una malattia ad eziologia atopica;

- 1) la maggior parte dei pazienti affetti da EoE hanno altre malattie atopiche come la rinite allergica, asma, allergie alimentari IgE mediate e / o dermatite atopica⁷;

- 2) l'infiammazione esofagea è di tipo T helper 2 (Th2) come in tutte le malattie allergiche⁸;
- 3) studi genetici hanno dimostrato che l'EoE è associata ad uno specifico polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) nel gene della linfopoietina stromale timica (TSLP), situato vicino al cluster di citochine Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) sul cromosoma 5q22⁹⁻¹³;
- 4) EoE è trattata come molte altre malattie atopiche, con una combinazione di steroidi topici e/o eliminazione dell'allergene alimentare^{2,7,14-18}.

La diagnosi e il trattamento della EoE richiede un impegno multidisciplinare con il coinvolgimento di allergologi, gastroenterologi e nutrizionisti. Le attuali opzioni di trattamento non sono specifiche, hanno un impatto negativo sulla qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie e sono associate ad importanti effetti collaterali. Pertanto molte linee di ricerca sono in atto per creare nuovi indirizzi a strategie terapeutiche specifiche per il trattamento di questa malattia sempre più diffusa.

La storia naturale della malattia è sconosciuta, ma si ritiene che nella stragrande maggioranza dei casi sia cronica. Infatti, pazienti persi al follow up clinico e che una volta diagnosticati hanno optato di non seguire il trattamento consigliato si ripresentano dopo qualche anno con segni di disfagia più severa e non hanno risoluzione spontanea¹.

Epidemiologia

Ad oggi l'EoE è stata segnalata in bambini e adulti provenienti da tutti i continenti, ma l'incidenza più alta è riportata nel mondo occidentale dove si ha facile accesso all'EGD per fare una diagnosi definitiva e dove si ha un'alta prevalenza di malattie atopiche^{4,19}. La reale incidenza e la prevalenza di EoE non è del tutto nota, dal momento che i codici ICD 9 specifici sono stati introdotti solo nel 2009, ma negli Stati Uniti si stima che abbia una prevalenza di 56,7 /100.000, con un picco massimo di prevalenza intorno ai 35-39 anni¹⁹. La prevalenza dell'EoE, descritta per la prima volta nel 1968, ha registrato una rapida espansione dal 2000 in poi, tanto che alcuni autori parlano di un'esplosione della prevalenza della malattia^{4,5}.

È interessante, inoltre, notare che l'EoE ha un'incidenza significativamente più alta nel sesso maschile

sia in età pediatrica che negli adulti, con un rapporto maschi-femmine di 3:1²⁰. Spesso infatti un altro membro di sesso maschile è affetto dalla malattia e avere un fratello affetto aumenta il rischio di sviluppare la malattia di circa 80 volte rispetto alla popolazione generale²¹.

Diagnosi

Il primo passo per sospettare l'EoE è di sospettare, attraverso una storia clinica dettagliata, la presenza di possibili sintomi (Fig. 1). I sintomi tendono a variare in diversi gruppi di età: nei pazienti più giovani la malattia in genere si presenta come manifestazione di disfunzioni nella motilità esofagea, mentre negli adulti come manifestazione della fibrosi esofagea^{8,16,22}. Pertanto i sintomi di presentazione più comuni nel bambino piccolo sono ritardo di crescita, difficoltà di alimentazione (ad esempio arresto nella progressiva introduzione di alimenti solidi o rifiuto di determinati alimenti), sintomi di reflusso gastro esofageo (GERD) non responsivi alla terapia con PPI²³. Nei bambini più grandicelli si hanno invece dolori addominali e vomito frequente²³. Mentre in ragazzi ed adulti le manifestazioni cliniche più comuni sono la disfagia e l'occlusione esofagea da bolo alimentare (*food impaction*)²². La disfagia tende a diventare ingravescente con l'età e la durata della malattia. Inizialmente è lieve e si manifesta solo come cambiamento nelle abitudini alimentari (evitamento carne, eccessiva masticazione e necessità di bere durante i pasti), ma successivamente diventa sempre più grave (assunzione solo di alimenti morbidi, occlusione esofagea da bolo alimentare). Dopo un'occlusione da bolo alimentare è facile diagnosticare l'EoE, più difficile è invece cogliere la presenza di segni di disfagia lievi, tanto più, perché data l'alta familiarità della malattia, i pazienti e i loro genitori possono non essere consapevoli che il loro modo di mangiare non è un comportamento alimentare universale.

Una volta che la EoE viene sospettata clinicamente, occorre procedere a fare una EGD per una conferma diagnostica e per poi monitorare i risultati del trattamento⁷ (Fig. 1). Devono essere prelevate almeno 4 biopsie dall'esofago prossimale e distale poiché l'infiammazione eosinofila si manifesta in modo diso-

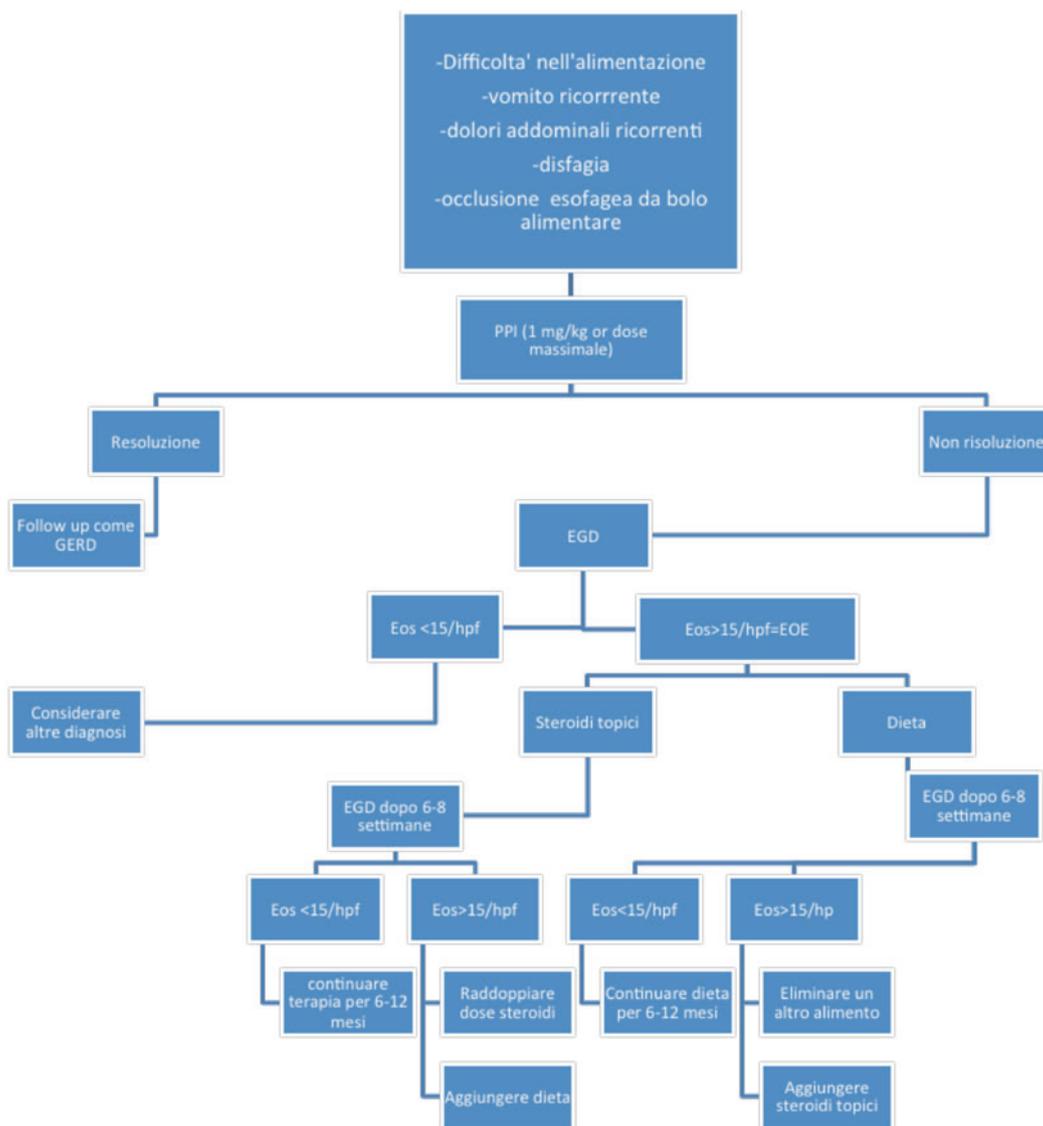


Figura 1. Percorso diagnostico terapeutico nel trattamento dell'Esofagite Eosinofila.

mogeneo, con zone epiteliali infiammate alternate a zone epiteliali normali²⁴. Anche se macroscopicamente l'esofago è normale si devono comunque prelevare biopsie per confermare o escludere la presenza di eosinofili¹⁰. All'EGD macroscopicamente si possono osservare aree di corrugamento, placche mucose bianche, trachealizzazione esofagea, restringimento esofageo, stenosi, strappi della mucosa⁷. L'EoE viene diagnosticata se vengono rilevati almeno 15 eos / HPF in almeno una biopsia esofagea, con eosinofilia

limitata all'esofago⁷. Microscopicamente, in aggiunta a eosinofilia, le biopsie possono mostrare stratificazione epiteliale superficiale, microascessi eosinofili, granuli eosinofili extracellulari, iperplasia delle cellule basali, spazi intercellulari dilatati e fibrosi della lamina propria²⁴. L'esofago, a differenza di tutto il resto del sistema gastrointestinale, è classicamente privo di eosinofili²⁴. Le due sole patologie associate a eosinofilia esclusivamente esofagea sono l'EoE e l'EoE responsiva a trattamento con PPI e GERD²⁴. Pertanto per fare diagnosi

di EoE, prima di eseguire una EGD diagnostica o di sorveglianza, tutti i pazienti devono essere trattati con PPI ad alto dosaggio (cioè 20-40 mg 2 volte al giorno in adulti e 1 mg/kg due volte al giorno nei bambini; tabella 2) per 8-12 settimane ⁷.

Al momento solo con un EGD si può fare la diagnosi e seguire il follow-up di una EoE perché sintomi, biomarcatori o altri elementi patognomici non sono sufficientemente specifici o sensibili e non possono sostituire l'EGD per il monitoraggio e la diagnosi della malattia ⁷.

Patogenesi

Pur essendo una malattia relativamente nuova, vi è stato un rapido avanzamento nella comprensione della patogenesi ⁸ (Fig. 2). La comunità scientifica concorda che nell'EoE l'infiammazione eosinofila sia dovuta ad una risposta di tipo Th2 scatenata dal rilascio di TSLP da parte delle cellule epiteliali esofagee in soggetti geneticamente predisposti (8). Si ritiene che le citochine Th2 (IL-13, IL-5, IL-4, IL-10, TSLP) siano responsabili dell'infiammazione osservata nella EoE, in quanto ^{8 25-31}:

- 1) inducono un aumento della risposta Th2 da parte di cellule T, basofili, mastociti e iNKTs;
- 2) migliorano la sopravvivenza e l'attivazione di eosinofili;
- 3) sono responsabili per i cambiamenti fibrotici osservati nell'epitelio esofageo infiammato.

Comunque la citochina chiave nella patogenesi EoE è la TSLP, che orchestra l'infiammazione Th2 ^{9 10 30-33}. La TSLP è una citochina secreta principalmente dalle cellule epiteliali della pelle, intestino e polmone in risposta a segnali di pericolo, agenti infettivi, citochine Th2 e allergeni ambientali. La TSLP attiva l'infiammazione di tipo Th2 direttamente promuovendo la secrezione di citochine da cellule infiammatorie come basofili, cellule T, iNKTs, mastociti o, indirettamente, inducendo la maturazione e l'attivazione delle cellule dendritiche (DC) coinvolte nella differenziazione delle cellule CD4 + T naive in cellule Th2 ³² (Fig. 2). Il gene TSLP è localizzato sul cromosoma 5q22.1 vicino al cluster delle citochine Th2. SNPs sul gene TSLP sono stati correlati con alti livelli di TSLP e alla presenza di malattie atopiche come l'eczema, asma, rinite allergica ³². In particolare TSLP è aumentata in biopsie esofagee di soggetti affet-

ti da EoE, specialmente se portatori di un particolare SNP collocato sul Cromosoma 5q22.1 ^{9 10 32}. In un nuovo modello sperimentale murino di EoE l'inibizione di TSLP porta alla risoluzione della malattia e pertanto TSLP rappresenta un possibile target farmacologico per il trattamento specifico della malattia ^{31 32}. Bloccare TSLP potrebbe essere un modo per abolire la risposta Th2 nel suo insieme, dal momento che le citochine Th2 sembrano esercitare funzioni ridondanti, in quanto hanno molti effetti simili. Infatti strategie terapeutiche basate sull'abolizione di una singola citochina non si sono sufficienti per trattare EoE. Per esempio la somministrazione anti-IL5 in pazienti sia adulti che pediatrici con EoE, si è rivelata inefficace ³⁴⁻³⁷.

Come in altre malattie atopiche l'infiammazione cronica tipica dell'EoE porta ad un rimodellamento esofageo che può portare allo sviluppo di stenosi irreversibili ³⁸. In questo contesto è interessante notare come l'incidenza di occlusione esofagea da bolo alimentare sia aumentata drammaticamente negli ultimi 5-10 anni in parallelo con il sostanziale aumento dell'incidenza di EoE ³⁹ e che in pazienti adulti, EoE è la causa più comune dell'occlusione da bolo alimentare ^{39 40}.

Fattori eziologici

Nella maggior parte dei pazienti la causa dell'EoE è alimentare; sono alimenti che scatenano un'infiammazione locale eosinofila con un meccanismo non-IgE mediato ^{8 18 41 42}. In una coorte di 315 pazienti del *Children's Hospital of Philadelphia* sono stati studiati gli allergeni alimentari più comuni che causano la EoE basandosi sulla conferma biotica (risoluzione dell'eosinofilia con l'eliminazione dell'alimento e riscatenamento con la sua reintroduzione). Il latte, grano, uova, carne di manzo, pollo e soia sono gli alimenti scatenanti più comuni in una popolazione pediatrica ¹⁸. Questi dati sono molto simili a quella di altri studi sia in popolazioni pediatriche che adulte ^{43 44}. Si ritiene che gli allergeni alimentari inducano EoE con un meccanismo indipendente dalle IgE basandosi su molteplici fatti:

- 1) topi che non esprimono IgE possono sviluppare lo stesso EoE ³¹;
- 2) la terapia con anticorpi monoclonali anti-IgE (omalizumab) è inefficace nel trattamento della EoE ⁴⁵;
- 3) l'immunoterapia orale per allergeni alimentari come

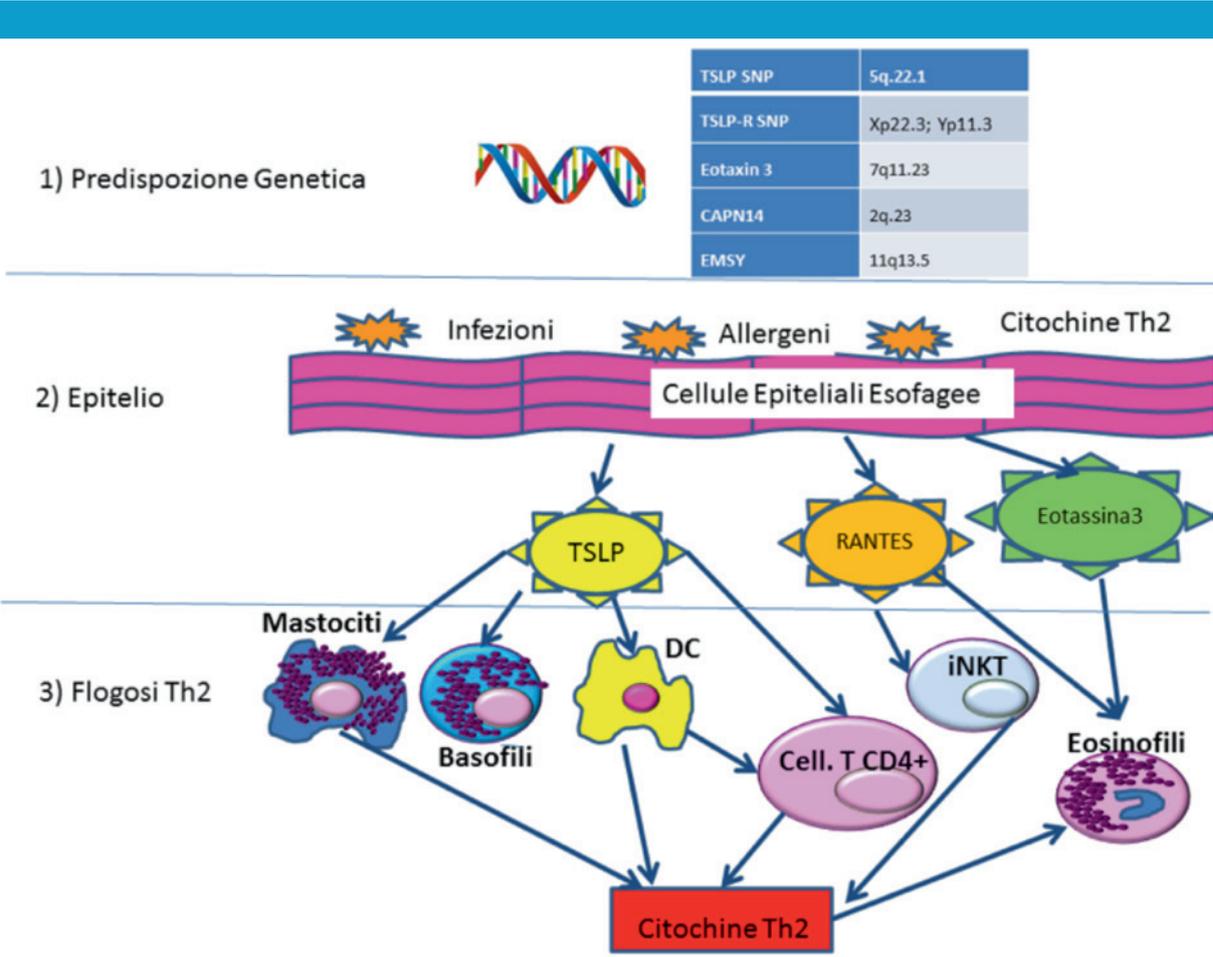


Figura 2. Schema grafico della patogenesi della Esofagite Eosinofila.

il latte, usata per ottenere la desensibilizzazione ad allergeni alimentari nell'allergia IgE-mediata, causa EoE nel 10-20% dei pazienti ⁴⁶;

4) bambini con allergia alimentare IgE-mediata che acquisiscono tolleranza spontanea e reintroducono gli alimenti nella dieta, più tardi possono sviluppare EoE agli stessi alimenti ⁴¹.

Non è quindi sorprendente che, test per l'allergia alimentare IgE-mediata, quali skin prick test (SPT) o IgE sieriche specifiche, non siano efficaci nell'identificazione definitiva degli alimenti causali nella EoE ^{43 47 50}. Per alcuni alimenti l'affiancamento al rilevamento delle IgE specifiche con patch test (APT), che mettono in evidenza risposta specifica-T-linfociti mediata per un determinato allergene, può contribuire a determinare gli alimenti causali ⁴⁷⁻⁴⁹.

Alcuni dati suggeriscono che aeroallergeni possono

svolgere un ruolo causale nello sviluppo della EoE nell'uomo ^{51 52}. Infatti la sensibilizzazione ad allergeni inalanti aumenta con l'età, specialmente dopo 4 anni, mentre diminuisce con l'età la sensibilizzazione ad allergeni alimentari ^{53 54}. Quindi, ci potrebbe essere un ruolo più forte per aeroallergeni in adulti e per gli allergeni alimentari nei bambini, anche se nessuno studio ha affrontato tale questione e la letteratura sul ruolo di aeroallergeni in EoE resta limitata.

Trattamento

Come in molte malattie allergiche l'attuale gestione del EoE si basa sull'uso di steroidi per sopprimere l'infiammazione e / o diete di esclusione degli allergeni alimentari scatenanti l'EoE ^{17 55}.

Steroidi

Gli steroidi orali, sono molto efficaci nel risolvere rapidamente l'infiammazione esofagea eosinofila (prednisone 1,5-2 mg/kg/die per un massimo di 40-60 mg al giorno per 2-4 settimane); tuttavia sono ben noti gli effetti collaterali quando utilizzato per lunghi periodi di tempo e, dopo la sospensione, l'infiammazione torna invariata⁵⁶. Dal momento che l'EoE è una malattia cronica, steroidi per via orale non sono indicati nella gestione quotidiana della malattia e devono essere riservati solo per i casi di emergenza, quali disfagia grave, ricovero in ospedale, perdita di peso¹⁷. Steroidi orali dovrebbero essere sospesi per 6-8 settimane prima della endoscopia per la diagnosi o il follow-up¹⁷ (Tab. I).

Corticosteroidi topici usati per via orale invece che per via inalatoria, come fluticasone o budesonide hanno una bassa biodisponibilità, meno possibilità di effetti collaterali sistemici e sono considerati "ad azione topica"¹⁷ (Tab. I). Dopo la somministrazione di steroidi per uso topico nessun cibo o bevande è consentito per 30 minuti. Essi sono molto efficaci, anche se non allo stesso modo di quelli orali, e inducono una risoluzione dell'EoE fino al 90% dei pazienti a seconda dei diversi studi^{15 57 58}. Alla loro sospensione si può avere un rapido ritorno della malattia. Il fluticasone propionato viene somministrato con un inalatore predosato senza distanziatore (110 mcg x 2 puff due volte al giorno per i bambini con età inferiore a 10 anni, e 220 mcg x 2 puff due volte al giorno per i bambini > 10 anni)^{15 57 58}. I corticosteroidi per aerosol possono essere più difficili da ingerire per i bambini, in quanto sono spesso di gusto amaro e richiedono la somministrazione due volte al giorno.

La Budesonide viene somministrata come spray (200-400 mcg x 2 volte die) o in forma gelificata (per ora non disponibile in Italia): la dose di budesonide ingerita nei bambini di età inferiore ai 10 anni è di solito 1 mg/die e 2 mg/die in coloro che sono più grandi di 10 anni di età^{59 60}. Gli steroidi topici hanno dimostrato di essere sicuri anche se gli studi hanno analizzato il loro effetto per trattamenti della durata di circa 1 anno. L'unico effetto collaterale importante è la candidosi esofagea od orale (riportata in circa 10% dei pazienti)¹⁵. Tuttavia non ci sono studi sugli effetti collaterali di un uso a lungo termine di steroidi topici, specialmente sulla crescita e la densità ossea. Dall'esperienza derivata dalla terapia dell'asma con steroidi topici è noto

che dosi moderate o elevate di steroidi topici come quelle usate per trattare l'EoE, sono associate con una significativa riduzione della crescita nei bambini e una riduzione della densità ossea⁶¹⁻⁶⁴.

Protocolli per la riduzione progressiva fino a trovare la dose minima efficace non sono standardizzati, ma una volta provato il controllo della malattia per 1-2 anni con le dosi sopraindicate, si può tentare una riduzione. Tale riduzione deve essere seguita, se i sintomi non sono ritornati dopo 8-10 settimane, da un controllo EGD.

Dieta

È stato ampiamente dimostrato che specifici alimenti causano la EoE e trattamenti dietetici sono efficaci e clinicamente usati per la gestione della EoE^{17 55}. Attualmente si usano 3 diversi approcci nel trattamento della EoE con la dieta:

- 1) una dieta basata solo sull'assunzione di miscele di aminoacidi (dieta elementare);
- 2) l'eliminazione di specifici alimenti sulla base di test allergologici (dieta specifica);
- 3) eliminazione empirica di 4-9 allergeni alimentari più comuni; spesso viene eseguita una eliminazione di sei alimenti: latte vaccino, uova, soia, grano, arachidi/frutta secca, e frutti di mare^{17 55}.

Tutti e tre i metodi hanno dimostrato di essere efficaci e il regime prescelto dovrebbe essere basata sul singolo paziente^{17 18 43 44 47 55 65}.

La dieta elementare fatta con esclusiva assunzione di miscele di aminoacidi è il trattamento più efficace con risoluzione istologica e clinica in più del 95% dei pazienti pediatrici e adulti⁶⁵. Tuttavia le diete elementari sono molto difficili da stabilire, spesso richiedono l'alimentazione con sondino nasogastrico o tubo gastrico per raggiungere l'obiettivo calorico, hanno scarsa palatabilità e sono difficili da mantenere a lungo termine⁵⁵. Possono però essere usate con successo quando si voglia una risoluzione rapida non farmacologica della malattia o per meglio capire gli alimenti scatenanti soprattutto nel caso di allergie alimentari multiple quando l'eliminazione di un numero limitato di alimenti²⁻⁶ non ha portato alla risoluzione della patologia⁵⁵. Una volta provata la risoluzione endoscopica della EoE con dieta elementare si può fare una reintroduzione graduale degli alimenti partendo da alimenti a basso rischio (vegetali a foglia e frutta) per poi passare a alimenti a medio rischio (patate, legumi, noci,

Tabella I. Terapia farmacologica.

| | Nome farmaco | Dose < 10 anni | Dose > 10 anni | Max dose | Durata |
|-----------------|---|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|--|
| Inibitori pompa | | | | | 6-8 settimane prima di ogni EGD e prolungata se c'è GERD coesistente |
| | Omeprazolo | 1 mg/kg due volte al dì | 1 mg/kg due volte al dì | 40mg due volte al dì | |
| | Lansoprazolo | 1 mg/kg due volte al dì | 1 mg/kg due volte al dì | 60 mg una volta al dì | |
| | Esomeprazolo | 1 mg/kg una volta al giorno | 1 mg/kg una volta al giorno | 40 mg una volta al giorno | |
| Steroidi | | | | | Almeno 6-8 settimane prima di ogni EGD di controllo e poi 1-2 anni-necessari talvolta per molti anni |
| | Fluticasone | 220 mcg due volte al dì | 440 due volte al dì | 880 due volte al dì | |
| | Budesonide viscosa (non presente in Italia) | 1 mg una volta al giorno | 2 mg una volta al giorno | 2 mg due volte al giorno | |
| | Prednisone | 1 mg/kg due volte al dì | 1 mg/kg due volte al dì | 30 mg due volte al dì | |

noccioline, pesci,) e per ultimi alimenti ad alto rischio (latte, grano, uovo, carni e soia)⁵⁵.

Le diete di eliminazione basate sulla rimozione degli allergeni alimentari più comuni o degli alimenti positivi a SPT o APT (diete di eliminazione mirate) hanno un simile tasso di miglioramento che varia tra il 70 e l'80% a seconda degli studi sia nella popolazione pediatrica che adulta⁴³⁻⁴⁴. Il ruolo di SPT e APT per stabilire la dieta negli adulti è limitato dal fatto che la positività degli SPT ad allergeni alimentari è rara, mentre è frequente la positività per allergeni ambientali⁴³. Nei pazienti pediatrici, sono stati riportati studi più completi¹⁸⁻⁴⁷. Circa due terzi dei bambini con EoE hanno SPT positivi per almeno un allergene alimentare, ma il loro valore predittivo positivo (VPP) è scadente, soprattutto per gli alimenti fondamentali come latte e grano¹⁸⁻⁴⁷. Per aumentare il VPP dei test cutanei nel predire il cibo che innesca l'EoE, si possono usare gli APT, tipicamente utilizzati per la diagnosi di allergie non-IgE come dermatite da contatto o dermatite atopica. Nella valutazione della allergia alimentare gli APT sono stati più studiati nella dermatite atopica, dove in alcuni studi si sono rivelati migliori per l'identificazione delle reazioni tardive nei

bambini con sintomi gastrointestinali ed eczema⁶⁶⁻⁶⁸. Tra i 361 bambini con EoE, 77% dei pazienti, che aveva eliminato i cibi in base ai risultati degli SPT, ha avuto la risoluzione della malattia⁴⁷⁻⁴⁹.

Per le diete di eliminazione non guidate dai test allergologici, spesso si elimina empiricamente il latte, o il latte e il grano; se non si ha una risoluzione si procede con SPT e APT (in caso di SPT negativo). Si elimineranno quindi alcuni degli alimenti positivi basandosi sulla storia alimentare e clinica del paziente. Tipicamente l'EoE è scatenata da alimenti assunti regolarmente ed in discrete quantità; alimenti assunti saltuariamente e/o in minime quantità non sono in genere responsabili¹⁷⁻⁵⁵.

Dopo 8 settimane di dieta solitamente viene fatta una EGD per verificare l'efficacia della dieta (Fig. 1). Se una dieta è efficace, cioè il paziente evita il cibo a cui è allergico, la EGD dovrebbe mostrare una riduzione degli eosinofili (< 10-15 eos / HPF) nella biopsia esofagea. L'obiettivo del trattamento dietetico è di mantenere la remissione della malattia con la dieta meno restrittiva, quindi si raccomanda una lenta reintroduzione di alimenti eliminati¹⁷⁻⁵⁵. Per alimenti ad alto rischio allergizzante come latte, soia, frumento, uova,

carni si consiglia di reintrodurre un alimento alla volta e ogni reintroduzione alimentare deve essere seguita da un EGD ripetute circa 2 mesi dopo l'introduzione di cibo^{17,55}. Più alimenti, ma di minore allergenicità, possono essere introdotti (uno ogni 2-4 settimane) prima di eseguire la verifica endoscopica. Un alimento che reintrodotta innesca una riattivazione della malattia (> 15eos/HPF), è considerato responsabile e dovrebbe essere rimosso definitivamente dalla dieta^{17,55}.

Tuttavia mantenere per lungo periodo una dieta non è facile: gli allergeni più difficili da rimuovere sono le proteine di latte e grano, perché sono presenti costantemente nelle diete della maggioranza dei bambini. Nella nostra esperienza clinica e dai dati non pubblicati, la loro rimozione non solo ha il maggiore impatto nutrizionale, ma può ridurre in modo significativo la qualità della vita dei pazienti^{17,55}. Quindi si consiglia una valutazione nutrizionale da un dietista esperto in allergia alimentare per tutti i pazienti trattati con qualsiasi tipo di diete di eliminazione prolungata^{17,55}. Con i trattamenti dietetici si ottiene la remissione della malattia con tasso di successo simile all'uso di farmaci. Soprattutto in pediatria, dove gli effetti collaterali degli steroidi sono in genere più gravi e la somministrazione del farmaco è spesso problematica, la dieta è un'opzione terapeutica interessante. Ancora più interessante è il fatto che i pochi bambini che sono stati riportati a superare veramente la malattia, sono stati tutti trattati con dieta¹. Eliminazione dietetica dovrebbe essere considerata quindi in tutti i bambini con diagnosi di EoE e negli adulti motivati, in particolare le donne a rischio di osteoporosi.

Bibliografia

- 1 Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:30-6.
- 2 Straumann A. Eosinophilic esophagitis: a bulk of mysteries. *Dig Dis* 2013;31:6-9.
- 3 Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:418-9.
- 4 Cherian S, Smith NM, Forbes DA. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. *Arch Dis Child* 2006;91:1000-4.
- 5 van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ, et al. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:47-52 e45.
- 6 Hruz P, Straumann A, Bussmann C, et al. Escalating inci-

Dilatazione esofagea

La fibrosi e le stenosi esofagee sono note complicazioni dell'EoE. La dilatazione endoscopica delle stenosi esofagee è una procedura comune eseguita negli adulti con EoE per fornire sollievo sintomatico a breve termine. Tuttavia dovrebbe essere utilizzata solo in situazioni di emergenza o solo se i pazienti hanno fallito la terapia dietetica e medica. Infatti è importante ricordare che la fragilità della mucosa esofagea è una caratteristica nota della EoE e le dilatazioni meccaniche nell'EoE sono associate ad un aumentato rischio di complicanze tra cui dolore, sanguinamento e perforazione esofagea¹⁷.

Conclusioni

L'EoE è una condizione clinico-patologica caratterizzata da sintomi di disfunzione esofagea e eosinofilia limitata all'esofago, in assenza di reflusso acido gastro-esofageo. È caratterizzata da un'inflammazione cellulare di tipo Th2 spesso scatenata da allergeni alimentari in individui predisposti geneticamente. Ci sono due principali strategie di trattamento clinico accettate per l'EoE: eliminazione dietetiche e terapia con corticosteroidi. Con l'aumento della nostra comprensione della patogenesi EoE, è logico prevedere che in futuro ci saranno opzioni più specifiche di trattamento per questa malattia in rapido aumento.

dence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1349-1350 e1345.

- 7 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 e26; quiz 21-22.
- 8 Merves J, Muir A, Modayur Chandramouleeswaran P, et al. Eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:397-403.
- 9 Sleiman PM, Wang ML, Cianferoni A, et al. GWAS identifies four novel eosinophilic esophagitis loci. *Nat Commun* 2014;5:5593.
- 10 Rothenberg ME, Spergel JM, Sherrill JD, et al. Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. *Nat Genet* 2010;42:289-91.

- 11 Kottyan LC, Davis BP, Sherrill JD, et al. Genome-wide association analysis of eosinophilic esophagitis provides insight into the tissue specificity of this allergic disease. *Nat Genet* 2014;46:895-900.
- 12 Sherrill JD, Gao PS, Stucke EM, et al. Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;126:160-5 e3.
- 13 Sherrill JD, Rothenberg ME. Genetic and epigenetic underpinnings of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:269-80.
- 14 Cianferoni A, Spergel JM. Immunotherapeutic approaches for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Immunotherapy* 2014;6:321-31.
- 15 Butz BK, Wen T, Gleich GJ, et al. Efficacy, dose reduction, and resistance to high-dose fluticasone in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014;147:324-33 e5.
- 16 Menard-Katcher P, Marks KL, Liacouras CA, et al. The natural history of eosinophilic oesophagitis in the transition from childhood to adulthood. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:114-121.
- 17 Greenhawt M, Aceves SS, Spergel JM, et al. The management of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:332-340; quiz 341-332.
- 18 Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:461-7 e5.
- 19 Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:589-96 e1.
- 20 Franciosi JP, Tam V, Liacouras CA, et al. A case-control study of sociodemographic and geographic characteristics of 335 children with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:415-9.
- 21 Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351:940-1.
- 22 Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342-63.
- 23 Liacouras CA, Spergel J, Guber LM. Eosinophilic esophagitis: clinical presentation in children. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:219-29.
- 24 Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:59-71; viii-ix.
- 25 Blanchard C, Mingler MK, Vicario M, et al. IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1292-300.
- 26 Blanchard C, Mishra A, Saito-Akei H, et al. Inhibition of human interleukin-13-induced respiratory and oesophageal inflammation by anti-human-interleukin-13 antibody (CAT-354). *Clin Exp Allergy* 2005;35:1096-103.
- 27 Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1054-9.
- 28 Blanchard C, Wang N, Stringer KF, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006;116:536-47.
- 29 Jyonouchi S, Smith CL, Saretta F, et al. Invariant natural killer T cells in children with eosinophilic esophagitis. *Clin Exp Allergy* 2014;44:58-68.
- 30 Siracusa MC, Saenz SA, Wojno ED, et al. Thymic stromal lymphopoietin-mediated extramedullary hematopoiesis promotes allergic inflammation. *Immunity* 2013;39:1158-70.
- 31 Noti M, Wojno ED, Kim BS, et al. Thymic stromal lymphopoietin-elicited basophil responses promote eosinophilic esophagitis. *Nat Med* 2013;19:1005-13.
- 32 Cianferoni A, Spergel J. The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:1463-74.
- 33 Siracusa MC, Saenz SA, Hill DA, et al. TSLP promotes interleukin-3-independent basophil haematopoiesis and type 2 inflammation. *Nature* 2011;477:229-33.
- 34 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.
- 35 Conus S, Straumann A, Simon HU. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy does not alter IL-5 receptor alpha levels in patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:269; author reply 269-70.
- 36 Conus S, Straumann A, Bettler E, et al. Mepolizumab does not alter levels of eosinophils, T cells, and mast cells in the duodenal mucosa in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:175-7.
- 37 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.
- 38 Aceves SS, Ackerman SJ. Relationships between eosinophilic inflammation, tissue remodeling, and fibrosis in eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:197-211, xiii-xiv.
- 39 Crockett SD, Sperry SL, Miller CB, et al. Emergency care of esophageal foreign body impactions: timing, treat-

- ment modalities, and resource utilization. *Dis Esophagus* 2013;26:105-12.
- 40 Desai TK, Stecevic V, Chang CH, et al. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc* 2005;61:795-801.
- 41 Maggadottir SM, Hill DA, Ruyman K, et al. Resolution of acute IgE-mediated allergy with development of eosinophilic esophagitis triggered by the same food. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1487-9, 1489 e1.
- 42 Spergel JM. Natural history of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:813-4.
- 43 Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, et al. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology* 2012;142:1451-59 e1451; quiz e1414-1455.
- 44 Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1097-102.
- 45 Rocha R, Vitor AB, Trindade E, et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. *Eur J Pediatr* 2011;170:1471-4.
- 46 Sanchez-Garcia S, Rodriguez Del Rio P, Escudero C, et al. Possible eosinophilic esophagitis induced by milk oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1155-7.
- 47 Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:336-43.
- 48 Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, et al. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:363-8.
- 49 Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL, et al. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:509-11.
- 50 Gonsalves N. Food allergies and eosinophilic gastrointestinal illness. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36:75-91, vi.
- 51 Onbasi K, Sin AZ, Doganavsargil B, et al. Eosinophil infiltration of the oesophageal mucosa in patients with pollen allergy during the season. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1423-31.
- 52 Simon D, Marti H, Heer P, et al. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE-mediated allergic airway diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1090-2.
- 53 Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:99-106; quiz 107-109, 117.
- 54 Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:269-80.
- 55 Spergel JM, Shuker M. Nutritional management of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:179-94; xi.
- 56 Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, et al. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:380-5.
- 57 Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:568-75.
- 58 Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002;122:1216-25.
- 59 Dohil R, Newbury R, Fox L, et al. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2010;139:418-29.
- 60 Aceves SS, Dohil R, Newbury RO, et al. Topical viscous budesonide suspension for treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:705-6.
- 61 Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med* 2012;367:904-12.
- 62 Turpeinen M, Pelkonen AS, Nikander K, et al. Bone mineral density in children treated with daily or periodical inhaled budesonide: the Helsinki Early Intervention Childhood Asthma study. *Pediatr Res* 2010;68:169-73.
- 63 Sorva R, Tahtela R, Turpeinen M, et al. Changes in bone markers in children with asthma during inhaled budesonide and nedocromil treatments. *Acta Paediatr* 1996;85:1176-80.
- 64 Sorva R, Turpeinen M, Juntunen-Backman K, et al. Effects of inhaled budesonide on serum markers of bone metabolism in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:808-15.
- 65 Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003;98:777-82.
- 66 Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:9-15.
- 67 Kekki OM, Turjanmaa K, Isolauri E. Differences in skin-prick and patch-test reactivity are related to the heterogeneity of atopic eczema in infants. *Allergy* 1997;52:755-9.
- 68 Spergel JM, Brown-Whitehorn T. The use of patch testing in the diagnosis of food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5:86-90.