Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

04/2013 • 3-16

Esofagite eosinofila in età pediatrica

a cura della Commissione Allergia Alimentare della SIAIP

Giovanna Monti[1], Maria Carmen Verga[2], Loredana Chini[3], Enza D'Auria[4], Iride Dello Iacono[5] (*coordinatore*), Piercarlo Poli[4], Giovanni Simeone[6], Giovanni Traina[7]

Parole chiave: Esofagite Eosinofila (EoE), EoE trascrittoma, infiltrato eosinofilo esofageo, terapia dietetica, cortisonici

ABSTRACT

L'esofagite eosinofila (Eosinophilic Esophagitis - EoE) è una patologia emergente, i cui tassi di incidenza e di prevalenza hanno subito un netto incremento negli ultimi dieci anni sia in età adulta che pediatrica, sebbene con notevoli differenze tra le diverse popolazioni studiate, il che è verosimilmente legato alle non univoche capacità dei Centri di porre precocemente e correttamente la diagnosi di malattia. Per tale motivo, la Commissione Allergia Alimentare della SIAIP ha considerato importante fare una revisione della letteratura onde fornire informazioni e raccomandazioni che possano aiutare i pediatri nella diagnosi e cura di tale patologia.

Strategia di ricerca ed analisi della letteratura

I membri della Commissione Allergie Alimentari della SIAIP hanno effettuato l'aggiornamento della ricerca bibliografica seguendo una metodologia di selezione gerarchica.

Per prima cosa sono state ricercate le sintesi di evidenze, Linee Guida evidence-based e Revisioni sistematiche.

Ricerca delle Linee Guida

1. GIMBE (Gruppo Italiano di Medicina Basata sel-le Evidenze); Getting evidence; BD Linee Guida: NICE, SIGN, National Guideline Clearinghouse, CMA Infobase, NZ Guideline Group, PNLG
2. PubMed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed; PubMed Clinical Queries

Stringa di ricerca: "Eosinophilic esophagitis children"
Limiti: Guideline, Practice Guideline, Child: birth-18 years

Ricerca delle Revisioni Sistematiche

1. Cochrane Library; Database of Systematic Reviews (DARE);
2. PubMed Clinical Queries.

[1] Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino; [2] Pediatra di Famiglia, ASL Salerno; [3] Unità Dipartimentale di Gastroenterologia Pediatrica e di Pediatria Specialistica, Università di Roma Tor Vergata; [4] Clinica Pediatrica-Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano; [5] UOS Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli, Benevento; [6] Pediatra di Famiglia ASL Brindisi - Distretto di Mesagne; [7] Dipartimento di Pediatria - Ospedale S. Corona, Garbagnate Milanese

giovanna.monti@email.it

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Stringa: "Eosinophilic esophagitis children"
Limiti: Review, Systematic Reviews, published in the last 5 years, Child: birth-18 years
La ricerca degli studi primari è stata limitata agli anni successivi alle ricerche bibliografiche delle RS. Nei casi in cui non era disponibile una RS metodologicamente valida, la ricerca degli studi primari è stata fatta a partire dal 2003.

Ricerca degli Studi Primari

MEDLINE attraverso il motore di ricerca PubMed.
Stringa: "eosinophilic esophagitis AND therapy"
Limiti: published in the last 5 o 10 years, Child: birth-18 years; RCT; Clinical Trials
Sono stati inclusi i trials controllati randomizzati o quasi-randomizzati in cui fosse presente il confronto con diverso trattamento.
Sono anche stati ricercati i case report degli ultimi 5 anni.
Due autori (GS e MCV), in modo indipendente, hanno effettuato la ricerca e selezionato i lavori.
L'analisi qualitativa ha valutato la metodologia, la conduzione, i risultati e la validità esterna.
L'analisi e la valutazione delle Linee Guida è stata fatta in base ai seguenti criteri minimi di validità: multidisciplinarietà del panel, ricerca delle evidenze, grading delle raccomandazioni.
L'analisi delle Revisioni Sistematiche è stata fatta utilizzando lo strumento validato AMSTAR (*Assessment of Multiple Systematic Reviews*) [1 2].
Per gli Studi Randomizzati sono stati utilizzati i criteri di valutazione per gli studi d'intervento delle *Users' Guide to the Medical Literature* [3], completati con l'analisi per altri eventuali bias mediante lo strumento validato della *Cochrane Collaboration* denominato "*Assessment of Risk of Bias*" [4].
Le indicazioni relative agli esami diagnostici ed agli interventi terapeutici è stata fatta considerando la maggiore o minore qualità metodologica degli studi.
La presente pubblicazione costituisce un articolo espositivo aggiornato.

Storia ed epidemiologia

Le alterazioni esofagee sono conseguenza soprattutto di una disfunzione dello sfintere esofageo inferiore, responsabile del mantenimento di un ampio gradiente di pH. Tale disfunzione, che può condurre ad una Malattia da Reflusso Gastro-Esofageo (MRGE) ed alle sue sequele [5], è ciò che domina nella storia delle patologie esofagee, sia dell'adulto che del bambino.
L'identificazione di infiltrati eosinofili nell'esofago, tessuto normalmente privo di queste cellule, risale agli anni '80 [6], ma è all'inizio degli anni '90 che furono descritti i primi casi di adulti con disfagia associata istologicamente ad una predominante infiltrazione eosinofila. Si riconobbe immediatamente che tale condizione era differente dalla MRGE e fu etichettata come Esofagite Eosinofilica Idiopatica [7 8].
Pochi mesi dopo Kelly et al. riportarono una serie di bambini allergici che soffrivano di sintomi molto gravi di MRGE refrattari alla terapia medica o chirurgica. Questi pazienti pediatrici presentavano anch'essi un'importante infiltrazione eosinofilica dell'esofago e rispondevano ad una dieta ipoallergenica [9]. Studi successivi hanno dimostrato che queste due differenti presentazioni cliniche erano, probabilmente, due facce della stessa malattia che fu poi definita **Esofagite Eosinofila**.
L'esofagite eosinofila (EoE) è una malattia infiammatoria cronica localizzata all'esofago, di presumibile eziopatogenesi immuno-allergica, che mostra un'alternanza di periodi di remissione clinica e di episodi di attività. Essa è un'entità caratterizzata, dal punto di vista istologico, da una severa eosinofilia esofagea (> di 15-20 eosinofili/campo HPF in biopsie esofagee prossimali, medie e distali) e da sintomi secondari ad una disfunzione dell'esofago.
In passato si utilizzava, per indicarla, l'acronimo "EE" che, tuttavia, i gastroenterologi interpretavano spesso come "Esofagite Erosiva". Ciò può aver condotto, negli anni, ad una confusione non solo terminologica, ma anche di corretta definizione diagnostica della malattia, la quale, oggi, deve essere più appropriatamente indicata come "EoE".
L'incidenza annuale della malattia varia in relazione alla provenienza geografica della popolazione inclusa, da 1,6 nuovi casi /100.000 bambini /anno in Danimarca a 8 nel Regno Unito e da 0,7 a 10 negli Stati Uniti [10]. In uno studio retrospettivo che ha riesaminato campioni di biopsie esofagee ottenuti tra il 1983 e il 1992, è stato dimostrato un incremento medio annuo dell'incidenza di EoE del 17% (95% CI 9,7%, 25%) [10]. Allo stesso modo, un aumento medio annuo del 12% dell'incidenza di EoE (95% CI 0%, 25%) è stato dimostrato in uno studio retrospettivo di coorte, basato sui casi di EoE tratti da un database per la patologia tenuto nel triennio 2000-2003 [10].
Anche la prevalenza riportata è diversa a seconda delle regioni geografiche, con tassi che variano da

0,2 casi/100.00 bambini nel Regno Unito a 8,9 casi in Australia a 43 casi/100.000 bambini negli USA [10]. Due studi hanno riportato un incremento temporale dei tassi di prevalenza nel corso del periodo in esame, e uno ha dimostrato un aumento significativo di prevalenza dell'EoE dal 2000 al 2003, con un incremento medio annuo del 56% (95% CI 25%, 96%). La prevalenza era più elevata nei bambini con ostruzione da bolo alimentare o disfagia (63-88%). La prevalenza globale era del 3,7% (95% CI: 2,4%, 5,1%) nella Esofagogastroduodenoscopia (EGD) eseguita per qualunque indicazione, del 24% (95% CI: 19%, 28%) nelle diagnosi di malattia esofagea con alterazione istologica, del 2,3% (95% CI: 1,0%, 3,6%) nella malattia celiaca e del 2,6% (95% CI: 1,2%, 4,1%) nella EGD dei pazienti con dolori addominali.
Tutti gli studi basati su popolazione ed inclusi nella revisione sistematica hanno riportato una predominanza del sesso maschile (range 54-83%) [10].
Le età media/mediana al momento della diagnosi variano dai 6 ai 10,5 anni nei vari studi. Al contrario, l'età media al momento della diagnosi, in un unico studio che ha valutato la prevalenza della EoE nei bambini con impatto da bolo alimentare, era di 10,1 anni. La malattia viene diagnosticata nel 6,5% dei pazienti che vengono sottoposti ad endoscopia per sintomi del tratto gastrointestinale superiore, nel 10% di quelli con disfagia non ostruttiva e fino al 50% dei pazienti con arresto del bolo alimentare. Inoltre, una diagnosi di EoE viene posta nell'1% dei pazienti pediatrici con sintomi di MRGE, nell'8-10% dei bambini con sintomi di MRGE non responsivi agli anti-acidi e nell'1,6-6% dei pazienti pediatrici con esofagite [10].

Patogenesi

È stata ipotizzata una predisposizione genetica alla malattia, proprio sulla base di numerose segnalazioni di una prevalenza molto più elevata nel sesso maschile e nei soggetti di razza caucasica oltre che nei familiari di soggetti affetti [11 12]. Inoltre, l'aumentato rischio di EoE tra fratelli risulta drammatico, quando comparato con altre affezioni. Ad esempio, si è stimato che il rischio di ricorrenza nei fratelli di pazienti con EoE è molto più elevato ($\lambda s = \sim 80$) se comparato con altre malattie atopiche che condividono un pattern di ereditarietà familiare, come ad esempio l'asma ($\lambda s = \sim 2$) [13]. Tuttavia il confronto tra i casi familiari e quelli sporadici non ha mostrato alcuna differenza nel quadro istopatologico esofageo e nei profili di espressione genica [14]. Poiché, tuttavia, la predisposizione genetica e la storia familiare hanno, con ogni probabilità, un ruolo significativo nella suscettibilità alla EoE, una dettagliata storia familiare va raccolta allorquando ci si trovi di fronte ad un sospetto di questa affezione.
Alla base della patologia sembra esserci un'alterata espressione genica, approssimativamente di 574 geni c.d. "EoE trascrittoma", che risulta fortemente correlato con i livelli di infiltrazione eosinofila dell'esofago. Il gene maggiormente espresso nell'esofago di pazienti con EoE è quello che induce il fattore chemiotattico degli eosinofili, l'eotassina-3 (CCL26), che è sovraespresso 53 volte in più in campioni bioptici di pazienti con EoE comparati con biopsie di soggetti normali [15]. L'eotassina-3, appartenente alla famiglia eotassinica delle chemochine. CC, attraverso il suo recettore CCR3, attiva a valle la proteina di segnale G la quale guida la chemiotassi e l'attivazione eosinofilica. La terapia steroidea, in particolare i glucocorticoidi orali, normalizza in maniera efficace l'espressione genica di oltre il 98% del "EoE trascrittoma" [16], il che sta ad indicare la natura dinamica e reversibile della disregolazione genica. Alcuni studi hanno posto l'accento sulla IL-13 quale molecola di segnale in grado di alterare l'espressione globale del gene dell'epitelio esofageo [16]. Il complesso di differenziazione epidermica (EDC) situato sul cromosoma umano 1q21 costituisce un insieme di geni che regola la differenziazione terminale e la formazione dell'epitelio corneo [17]. Mutazioni di diversi geni EDC, incluso il gene filaggrina (FLG), sono in grado di determinare varie malattie della cute [17]. FLG è espresso anche nelle cellule epiteliali dell'esofago ma è inibito nella risposta dalla IL-13 in vivo [18]; la perdita dell'espressione di FLG con secondario difetto della barriera epidermica, è stato dimostrato in pazienti con Dermatite Atopica (AD) che frequentemente si associa alla EoE [19]. Tuttavia, non sono state riscontrate significative differenze nella espressività di FLG tra i soggetti atopici e non atopici affetti da EoE [19], il che suggerirebbe una funzione alternativa della filaggrina nel regolare la struttura dell'epitelio esofageo umano.
Periostina (POSTN) rappresenta il gene di un'altra molecola chiave che spiega la resistenza agli steroidi nei pazienti con EoE. La periostina, molecola di adesione cellulare che regola la deposizione della matrice extracellulare, è notevolmente incrementata, approssimativamente di 52 volte, in pazienti con EoE; benché la terapia glucocorticoidea sia in grado di ridurre una

significativa parte di tale sovraespressione di POSTN, pur tuttavia essa resta più elevata in pazienti trattati con glucocorticoidi [20]. La periostina è espressa nell'epitelio basale e nelle papille dell'esofago [20], il che suggerisce un suo ruolo rilevante nel determinare la fibrosi della lamina propria.
Il TGF-β, espresso da eosinofili e mastociti nelle biopsie di pazienti con EoE, può inoltre indurre una rilevante sovraregolazione della espressione di POSTN nei fibroblasti esofagei, il che rende ragione dell'evoluzione fibrotica in pazienti con EoE [20]. Considerato il ruolo della IL-13, ben documentato in altre malattie atopiche, come ad esempio l'asma e la Dermatite atopica, è ragionevole speculare che la sua produzione in risposta ad allergeni inalanti o alimentari possa predisporre i soggetti ad altre comorbidità TH2, tra cui la EoE.
Sono state identificate numerose varianti genetiche di rischio di EoE che hanno dato luogo al "genome-wide association study" (GWAS). Tra i geni candidati al rischio di EoE, è stato identificato quello per la linfopoietina timica stromale (TSLP); biopsie di pazienti con EoE hanno mostrato una elevata espressione di questo gene. TSLP costituisce una citochina regolatrice delle cellule dendritiche, in grado di indurre una risposta cellulo-mediata T helper di tipo 2, analogamente a quanto si riscontra in altre condizioni atopiche [21].
Tutte queste acquisizioni genetiche e patogenetiche si sono rivelate molto utili per una migliore comprensione dei meccanismi alla base della EoE, benché la ricerca sia ancora molto attiva per l'individuazione di ulteriori meccanismi causali [22]. In questo senso, molto promettenti sono i dati riguardanti il ruolo della IL-13 che, attraverso un meccanismo epigenetico (acetilazione dell'istone H3 del promoter CCL26 è in grado di regolare l'espressione di eotassina da parte dell'epitelio esofageo [23] (Fig.1).

Esofagite eosinofila ed atopia

L'EoE è considerata una manifestazione di Allergia Alimentare a patogenesi mista, IgE e cellulo-mediata [24]. La storia personale di atopia è riscontrabile in una percentuale variabile dal 14 al 100% degli studi e la storia familiare di atopia si riscontra dal 7 al 38% degli studi [25].

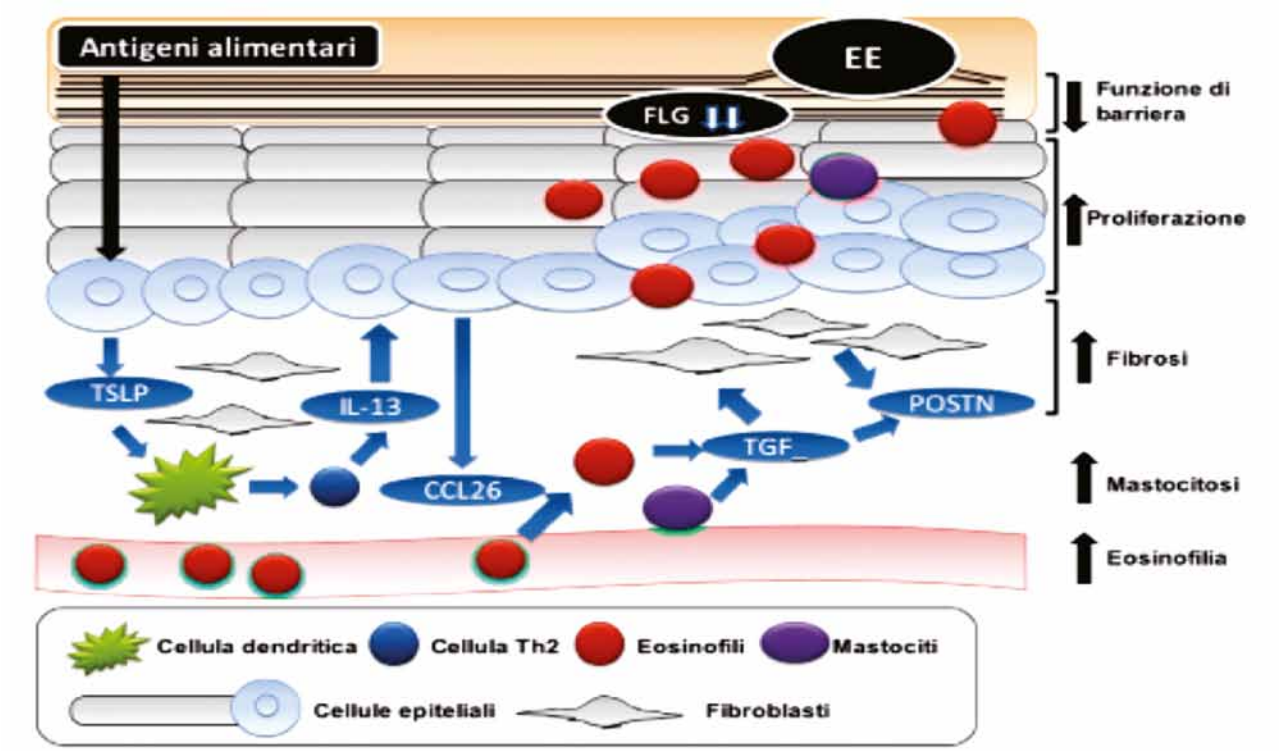

Fig. 1. La patogenesi molecolare della EoE (da Berni Canani et al., 2011 [49]).

Nei bambini con EoE sono state segnalate reazioni allergiche acute IgE-mediate da alimenti, anche anafilattiche, soprattutto nei confronti di arachide, latte e uovo [26].
La maggior parte dei pazienti risulta sensibilizzata a trofo- e/o pneumo-allergeni, con positività degli SPT e/o delle sIgE e i bambini presentano un tasso di sensibilizzazione per alimenti più elevato rispetto agli adulti [11 26-30].
Nel sottogruppo di pazienti SPT e RAST negativo per allergeni alimentari e inalatori, sembra essere stata dimostrata una produzione locale di sIgE ed un aumento delle cellule FcεRI-positive a livello della mucosa esofagea [31 32].
Anche gli aeroallergeni sono stati recentemente implicati nella patogenesi dell' EoE.
È stato riportato un elevato tasso di sensibilizzazione per allergeni indoor e outdoor, sia in pazienti adulti che pediatrici. In particolare, nel 44-86% dei pazienti è stata rilevata una positività delle sIgE e nel 71-93% una positività degli SPT [28].
Sono stati anche riportati numerosi casi di sindrome allergica orale legata a cross-reattività con allergeni pollinici [30-33].
È stata segnalato che la EoE possa essere indotta dalla immunoterapia orale con latte vaccino e uovo [34 35].
Nel 2007 Wang analizzò retrospettivamente i dati di 234 bambini con EoE (età media 7,3 anni) giunti all'osservazione dal 1998 al 2004, allo scopo di indagare l'eventuale stagionalità delle nuove diagnosi di malattia. Queste risultarono significativamente inferiori nel periodo invernale (dicembre-febbraio) rispetto a quelle poste negli altri periodi dell'anno (che tra loro non mostravano invece differenze significative). I pazienti diagnosticati in inverno presentavano inoltre un infiltrato eosinofilico esofageo minore rispetto a quello riscontrato nelle biopsie dei pazienti con diagnosi estiva ($p = 0,0025$) o autunnale ($p = 0,013$), ma non primaverile [36].
Uno studio analogo, nel 2009, fu eseguito in una popolazione di adulti e dimostrò che il picco delle diagnosi di EoE cadeva nei mesi di aprile e maggio, con differenze significative ($p < 0,001$) rispetto ai restanti mesi dell'anno. Le diagnosi prevalevano in primavera-estate rispetto al periodo autunno-inverno ($p = 0,019$) [37].
Sempre nel 2009, Spergel et al. [11], in uno studio condotto su 562 bambini con diagnosi accertata di EoE, riscontrarono che 46 presentavano variazioni stagionali della malattia, con peggioramento in primavera e in autunno legato alla polluzione dei pollini verso cui erano sensibilizzati. Tutti i 46 pazienti erano affetti da asma e/o rinocongiuntivite e, tranne uno, seguivano una dieta restrittiva essendo stato documentato un ruolo primario dell'AA nella patogenesi della malattia. La dieta non era stata interrotta nel periodo di polluzione pollinica. In 30 di essi fu possibile documentare anche la recrudescenza istologica della malattia con una normalizzazione in inverno ed in estate o in seguito alla terapia per le allergie respiratorie (corticosteroidi per via inalatoria – non ingoiati – o endonasali, antistaminici, anti-LT, beta-due agonisti short- and long-acting).
Recentemente è stato segnalato un caso di EoE trattato con immunoterapia per acari della polvere di casa [38].
È possibile ipotizzare che gli allergeni inalatori possano avere un ruolo complementare nella immunopatogenesi dell'EoE. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per meglio definirne il ruolo nella comparsa e/o nella esacerbazione della malattia e per comprendere quali possano essere le strategie di terapia e di prevenzione, ivi inclusa l'immunoterapia specifica [25].

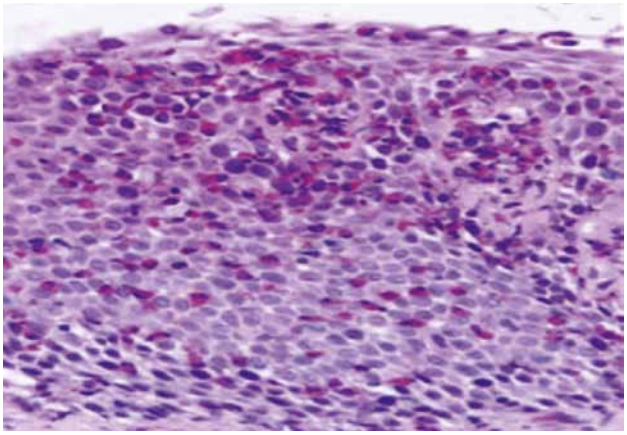

Fig. 2. Quadro istologico di esofagite eosinofila (da Liacouras et al., 2011 [25], mod.).

La diagnosi

Negli ultimi 15 anni i pediatri operanti nei vari ambiti specialistici (gastroenterologia, allergologia e immunologia, pneumologia, otorinolaringoiatria) hanno iniziato ad includere l'EoE nella diagnostica differenziale di alcune forme cliniche di loro competenza,

riconoscendo a questa malattia una rilevanza crescente. Il conseguente aumento delle diagnosi rispetto al passato e la natura cronica della malattia hanno contribuito all'incremento della prevalenza dell'EoE in età pediatrica.
Anche gli studi e le pubblicazioni scientifiche sull'argomento si sono moltiplicati, fornendo dati nuovi in merito alla patogenesi, agli aspetti clinici e anatomopatologici, alla terapia e alla storia naturale dell'EoE. Un aspetto importante, emerso negli anni, è **la natura cronica della malattia** e la possibile evoluzione verso complicanze quali disfagia importante, stenosi o restringimenti del calibro dell'esofago, rotture esofagee. Questo rende fondamentale la **diagnosi precoce dell'EoE**, soprattutto nell'infanzia.
Porre una diagnosi di certezza non è tuttavia agevole. L'EoE è un'entità clinico-patologica che coinvolge esclusivamente l'esofago, che può essere interessato in tutta la sua lunghezza, e che dal punto di vista **clinico** si manifesta con sintomi e/o segni secondari ad una disfunzione esofagea, mentre dal punto di vista **istologico** presenta un infiltrato infiammatorio a componente eosinofila predominante (se pure non esclusiva).
Nel 2007 furono pubblicate le prime **Raccomandazioni per la diagnosi e la terapia** formulate sulla base della revisione della letteratura [39] ed il Simposio identificato come Linee Guida dell'*American Gastroenterology Association* (AGA) [40] che stabilirono **i tre criteri su cui basare la diagnosi di EoE**:

1. **sintomi clinici di disfunzione esofagea** (definita come disfagia, ostruzione da bolo alimentare, bruciore retrosternale, rigurgiti, dolore toracico, difficoltà nell'alimentazione, scarso accrescimento, nausea o vomito);
2. **riscontro in almeno un campione bioptico di almeno 15 EOS/hpf (High Power Field)**;
3. **mancanza di risposta istologica a 6-8 settimane di trattamento con inibitori di pompa protonica (PPIs) ad alte dosi** o **normale pHmetria dell'esofago distale**.

Quest'ultimo punto era volto a differenziare l'EoE dalla MRGE, con cui l'EoE entra maggiormente in diagnosi differenziale nel bambino, soprattutto nella prima infanzia, e in alcuni pazienti adulti.
L'aver definito questi criteri ha senz'altro contribuito ad una maggiore uniformità diagnostica tra i diversi Centri e tra i diversi autori di pubblicazioni scientifiche, rendendo anche più confrontabili i risultati degli studi [41].

In seguito, ulteriori problematiche relative alla diagnosi dell'EoE, sono state affrontate nella **Consensus Conference del 2011** [25], pubblicata al fine di integrare e aggiornare quella precedente del 2007.
In sintesi:

- **Ad oggi non è stato identificato alcun segno o sintomo patognomonico dell'EoE**. I sintomi clinici dell'EoE in età pediatrica sono aspecifici e variano con l'età, rendendo, da un lato imprescindibile la diagnosi differenziale con altre forme cliniche che possono coinvolgere l'esofago o che possono mimare i sintomi dell'EoE e dall'altro impossibile una diagnosi esclusivamente clinica di malattia. Per la conferma diagnostica deve essere infatti sempre eseguito un esame endoscopico e bioptico, che resta il cardine diagnostico dell'EoE.
- **La dimostrazione di un infiltrato eosinofilo in esofago non è comunque condizione sufficiente per diagnosticare l'EoE**. Il dato istologico deve sempre accompagnarsi ad un quadro clinico suggestivo. Una eosinofilia esofagea può essere presente anche in altre condizioni patologiche che possono coinvolgere l'esofago (Tab. I), e che debbono essere considerate nella diagnosi differenziale se pure in un piccolo sottogruppo di pazienti con EoE, l'infiltrato eosinofilo dell'esofago può essere **inferiore** nei diversi prelievi **alla dose-soglia di 15 EOS/hpf**, pur essendo presenti in esofago altri chiari segni di flogosi a componente eosinofila, quali microascessi o prodotti di degranulazione dell'EOS.

Tab. I. Condizioni patologiche associate ad una eosinofilia esofagea.

EoE
Malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE)
Malattie eosinofile gastrointestinali (EGIDs)
Malattia celiaca
Malattia di Crohn
Infezioni, infestazioni
Sindrome ipereosinofila
Acalasia
Ipersensibilità ai farmaci
Vasculiti
Pemfigoide vegetante
Malattie connettivali
Graft-versus-host disease

- **La diagnosi differenziale con il MRGE**, basata sulla mancata risposta ai PPIs o sulla normalità della pHmetria esofagea, **non è sempre così agevole e scontata.** È stato identificato infatti nel tempo un sottogruppo di pazienti (adulti e bambini) con infiltrato eosinofilo dell'esofago ≥ 15 EOS/hpf e con pHmetria normale che risponde dal punto di vista clinico ed istologico ai PPIs ***(PPI-responsive esophageal eosinophilia)***. Non è chiaro se si tratti di pazienti affetti da una MRGE che non è stato possibile documentare tramite la pHmetria o se si tratti invece di pazienti affetti da una EoE realmente responsiva ai PPIs, grazie ad una potenziale azione antinfiammatoria di questi farmaci.

La clinica

Per quanto riguarda i **sintomi clinici**, il lattante e il bambino in età prescolare spesso presentano difficoltà di alimentazione, con sintomi pressoché sovrapponibili a quelli della MRGE, mentre i bambini in età scolare hanno più frequentemente vomito o sintomi dolorosi. La disfagia è un sintomo predominante invece negli adolescenti e negli adulti (Tab. II).

Le caratteristiche cliniche della EoE possono evolvere nel corso degli anni. Sintomi quali il dolore addominale o la pirosi gastrica possono persistere ed essere riferiti costantemente nel tempo, mentre vomito o disfagia possono presentarsi sporadicamente (es. 1-2 volte al mese).

Tutti i pazienti con sintomi suggestivi di EoE dovrebbero essere sottoposti ad una attenta anamnesi inerente le abitudini alimentari e le modalità di deglutizione. Bambini e adolescenti con EoE infatti adottano spesso strategie atte a compensare le alterazioni della funzionalità esofagea e buona parte di tali meccanismi compensatori potrebbe sfuggire (Tab. III).

Ad oggi non è stato prodotto uno score condiviso e validato per la diagnosi clinica di EoE, né per la **diagnosi differenziale con la MRGE**, la più importante nei primi anni di vita.

Il 40-90% dei bambini con EoE presenta **segni e/o sintomi di atopia** (asma, rinite allergica, dermatite atopica) e questo riscontro può essere di ausilio diagnostico, unitamente alla **storia familiare di atopia**, anch'essa presente in un'elevata percentuale di casi.

Opportune valutazioni dovrebbero essere infine effettuate in presenza di segni indicativi di **altre malattie che potrebbero coinvolgere l'esofago** (per esempio, la malattia di Crohn o la gastroenterite eosinofila), o che possano mimare i sintomi dell'EoE (es. una acalasia o una MRGE).

Tab. II. Sintomi e segni dell'EoE nel bambino.

TIPICI
Nel lattante sono sovrapponibili a quelli del MRGE, ma non rispondono alle terapie mediche e chirurgiche specifiche per il MRGE:
• Rigurgiti, vomiti, talora ruminazione • Eruttazioni, singhiozzo • Senso di ripienezza post-prandiale e inappetenza secondaria • Bruciore, dolore che causano agitazione, pianto a distanza o durante il pasto e infine rifiuto ad alimentarsi • Crisi di iperestensione del collo, con inarcamento e "irrigidimento" del corpo (Sindrome di Sandifer) • Ematemesi, melena, anemia ferro-priva (per sanguinamento secondario all'esofagite) • Riduzione della crescita ponderale o perdita di peso
Nel bambino (1ª – 2ª infanzia) è presente una sintomatologia più importante:
• Vomiti con frequente presenza di muco nel materiale vomitato • Dolore retrosternale / epigastrico / addominale • Anoressia e precoce senso di sazietà • Riduzione della crescita ponderale
Nella 3ª infanzia, nell'adolescenza e in età adulta prevalgono i sintomi ostruttivi:
• Disfagia per i solidi e difficoltà nell'alimentazione • Arresto del bolo alimentare • Dolore retrosternale / epigastrico / addominale • Vomito • Anoressia e precoce senso di sazietà
ATIPICI
• Flogosi ricorrenti alte e basse vie aeree • Laringiti ricorrenti/croniche • Crisi asmatiche recidivanti • Broncopolmoniti recidivanti, ab ingestis

(da Liacouras et al., 2011 [25], mod.).

Esame endoscopico e bioptico

Rappresenta il cardine diagnostico dell'EoE, ma non è sufficiente se non supportato da un quadro clinico suggestivo e se non vengono escluse altre cause di esofagite in diagnosi differenziale.

Il **quadro endoscopico dell'EoE** si caratterizza per il rilievo di una grave esofagite prossimale, media e/o distale, con eritema, edema, friabilità della mucosa e ulcerazioni; possono essere visibili macroscopicamente "chiazze" biancastre (microascessi eosinofili) o immagini attribuibili ad una esofagite cronica ("anelli" esofagei, stenosi esofagea e/o "solchi" longitudinali,

Tab. III. Sintomi associati all'EoE e meccanismi di compenso.

Disfagia e difficoltà nell'alimentazione
Meccanismi di compenso: i pazienti evitano di assumere cibi fibrosi e "voluminosi" (es. carne, ciambelle...) e tagliano il cibo in piccoli pezzi; ammorbidiscono il cibo bevendo molta acqua durante il pasto o lo miscelano a liquidi prima di ingerirlo, o lo "lubrificano" passandolo nel burro; masticano molto a lungo e prolungano molto il tempo del pasto.
Arresto del bolo alimentare
Meccanismi di compenso: i pazienti cercano di far progredire il cibo bevendo molta acqua durante il pasto, alzando le mani sopra la testa o compiendo saltelli fintantoché non avvertono il passaggio del cibo dall'esofago allo stomaco.
Dolore retrosternale o epigastrico
Meccanismi di compenso: i pazienti evitano gli alimenti che aggravano il dolore, come quelli molto voluminosi e fibrosi, l'alcool o le bevande acide.

(da Liacouras et al., 2011 [25], mod.).

secondari al grave danno tissutale con retrazione cicatriziale – Tab. IV).
Nessuna di queste anomalie è tuttavia patognomonica dell'EoE, potendo essere riscontrata anche in altre forme di esofagite. Nel caso in cui vi sia un fondato sospetto clinico, il riscontro di una qualsiasi di tali anomalie endoscopiche supporta la diagnosi di EoE ma non consente di porla con assoluta certezza.
Il 10-30% circa dei pazienti ha inoltre un quadro endoscopico normale, rendendo fondamentale l'esame istologico.
Come già detto, un esame endoscopico normale non esclude la presenza di una EoE: è sempre necessario procedere **all'esame istologico dei pezzi prelevati** per il riscontro di un **infiltrato eosinofilo**.
L'esofago è l'unico tratto dell'intestino in cui gli EOS normalmente sono assenti, per cui la presenza di queste cellule è sempre segno di patologia. L'EoE si caratterizza per la presenza di un infiltrato eosinofilo predominante (se pure non esclusivo) a livello della mucosa esofagea. Gli EOS sono intraepiteliali, raccolti in clusters, e peripapillari; è presente un aumento dell'altezza delle papille e un ispessimento della zona basale, molto più pronunciato che nei pazienti con MRGE (Tab. V).
Poiché spesso l'infiltrato eosinofilo è discontinuo, sono necessari più prelievi bioptici a livello dell'esofago prossimale, medio e distale per poter cogliere la presenza delle cellule e poter eseguire un corretto conteggio.
La Consensus del 2011 raccomanda l'esecuzione di 2-4 biopsie, seppure sembrerebbero ottimali per la diagnosi almeno cinque prelievi.
In uno studio condotto su 30 bambini con EoE non responsiva a terapia con PPIs ad alte dosi per 8 settimane, il valore-soglia di 15 EOS/hpf ha mostrato infatti una sensibilità crescente con l'aumento del numero dei prelievi bioptici (sensibilità dell'84%, 97% e 100% per la diagnosi di EoE qualora fossero eseguiti rispettivamente 2, 3 e 6 prelievi bioptici).
È bene eseguire nel bambino prelievi anche in sede duodenale e nell'antro gastrico, al fine di escludere altre cause di infiltrato eosinofilo dell'esofago. Come già sottolineato in precedenza, una eosinofilia esofagea non è infatti appannaggio esclusivo dell'EoE, in quanto riscontrabile anche in altre condizioni patologiche che possono interessare l'esofago (Tab. I).
La diagnosi differenziale più importante, in età adulta ma soprattutto nell'età pediatrica, è quella con la MRGE e dal punto di vista istologico le due forme

Tab IV. Caratteristiche radiologiche ed endoscopiche della EoE.

Stenosi isolata (prossimale o distale)
Restringimento longitudinale (calibro dell'esofago piccolo o stretto)
Tagli longitudinali (esofago "a carta crespa")
Essudati biancastri
Solchi lineari o linee verticali
Anelli esofagei fissi (anelli ondulati o trachealizzazione dell'esofago)
Anelli esofagei transitori (pieghe feline o felinizzazione dell'esofago)

(da Liacouras et al., 2011 [25], mod.).

Tab. V. Caratteristiche istologiche dell'EoE.

Eosinofilia mucosa
Microascessi eosinofili
Stratificazione superficiale degli eosinofili
Granuli eosinofili extracellulari
Desquamazione epiteliale
Iperplasia della zona basale
Allungamento delle papille
Edema intercellulare
Fibrosi subepiteliale / sclerosi-fibrosi della lamina propria
Mastocitosi e degranulazione dei mastociti
Linfociti CD81 e linfociti B

(da Liacouras et al., 2011 [25], mod.).

presentano alcune differenze, ma anche sovrapposizioni che non sempre rendono agevole il compito del clinico.
Per quanto riguarda la **sede dell'infiltrato EOS**, una caratteristica distintiva tra le due forme risiede nel fatto che nella MRGE è coinvolto generalmente solo l'esofago distale, mentre nell'EoE esso è presente anche in quello medio e prossimale.
Per quanto riguarda **l'entità dell'infiltrato EOS**, pur mantenendo valido nella Consensus del 2011 il limite dei 15 EOS/hpf, al di sotto del quale la diagnosi di EoE è improbabile e al di sopra del quale si può parlare di EoE, nessuno studio prospettico ha potuto in realtà identificare l'esatto "numero-soglia" di EOS/hpf che consenta di porre la diagnosi di EoE con elevata specificità e sensibilità e che consenta di discriminare l'EoE dalle altre forme di eosinofilia esofagea.
Peraltro, pazienti ritornati asintomatici dopo terapia, hanno mostrato comunque un infiltrato EOS in esofago. L'assenza di sintomi a fronte di un'infiammazione attiva è particolarmente problematica, in quanto non è chiaro se la flogosi persistente possa causare nel tempo la comparsa di complicazioni quali la formazione di stenosi; questo dato suggerisce inoltre la necessità di ripetere sempre l'esame endoscopico dopo la terapia (farmacologica e/o dietetica) anche qualora vi sia la totale remissione della sintomatologia clinica.

Altre caratteristiche istologiche dell'EoE

Sembrano maggiormente associate alla diagnosi di malattia la **fibrosi della lamina propria** (presente nei reperti istologici di bambini e adulti con EoE in percentuale significativamente più elevata rispetto a quelli con MRGE) e la **fibrosi subepiteliale**, che ha mostrato di rispondere al trattamento con corticosteroidi topici o Abanti-IL5 (mepolizumab).
Anche i **microascessi EOS** e la **stratificazione superficiale degli EOS**, l'**iperplasia della zona basale, la desquamazione epiteliale**, la presenza di **granuli eosinofili** extracellulari (perossidasi, MBP, neurotossine di derivazione eosinofila) sono maggiormente associati alla diagnosi di malattia.
L'anatomopatologo deve, pertanto, indicare con attenzione la presenza o meno di ciascuno di questi reperti e l'eventuale miglioramento o scomparsa dopo terapia.
Considerata, comunque, l'estrema variabilità dell'infiltrato tra un'area e l'altra della mucosa esofagea, è stato proposto che gli EOS vengano contati nel prelievo bioptico in cui si rileva la maggiore densità di cellule (valore di "picco").
In alcuni studi è stato riscontrato nei reperti bioptici di bambini con EoE un **infiltrato mastocitario**, più importante di quello osservato in pazienti con MRGE, oltre che la presenza di **cellule FcεRI-positive** e di **linfociti B**, assenti nelle biopsie dei controlli sani.

Altri esami strumentali e di laboratorio

Diversi esami strumentali e di laboratorio sono stati valutati in numerosi trials, ma per nessuno di questi è stata dimostrata una sufficiente predittività diagnostica.

Ph manometria esofagea

Nei bambini con EoE solitamente è normale e questo dato è fondamentale per discriminare l'esofagite dell'EoE da quella secondaria al reflusso presente nel MRGE. In questi pazienti infatti non sono stati osservati reflussi acidi in esofago, a differenza di quanto rilevato nei bambini affetti da malattia da reflusso GE.
Impedenzometria Multicanale Intraluminale (IMI) è una tecnica in grado di registrare il transito del bolo esofageo e il reflusso in esofago di contenuto gastrico non acido, come è tipicamente quello post-prandiale, tamponato dalla presenza del cibo nello stomaco.
Essa può essere **associata alla pH-metria (IMI-pH)** o alla **Manometria Esofagea (IMI-EM)**, fornendo informazioni più dettagliate sulla funzionalità dell'esofago.

Ecografia Esofagea Endoscopica (EUS)

Nei bambini con EoE l'EUS ha mostrato un aumentato spessore degli strati della mucosa e della muscolare propria dell'esofago, non evidenziata nei bambini con MRGE e nei controlli.

Rx transito EGD

Nella 1ª – 2ª infanzia è per lo più normale.
Nella 3ª infanzia, nell'adolescenza e in età adulta possono essere visibili stenosi secondarie all'aumento di spessore e/o alla retrazione cicatriziale della parete esofagea (Tab. IV).

Eosinofilia ematica (EOS > 300-350/mm^3)
È stata riscontrata nel 40-50% dei pazienti pediatrici con EoE e sembra correlare con l'eosinofilia tissutale (r = 0,68), a differenza di quanto rilevato in merito ai livelli ematici di **proteina cationica EOS (ECP)**, che pur

diminuendo dopo terapia con budesonide topico non appaiono correlati con il grado di eosinofilia tissutale.

Citochine

Pazienti con EoE e allergia alimentare mostrano livelli aumentati e rilascio spontaneo da parte delle cellule dendritiche di IL-5 e IL-13, indicatori indiretti della presenza e del grado di flogosi tissutale.
Anche i livelli di IL-15 sembrano più elevati in questi pazienti e decrescono dopo terapia.

IgE totali

Aumentati livelli di IgE totali (IgE > 114 KU/L) sono riportati in numerosi studi e sono stati riscontrati nel 50-60% dei pazienti con EoE, con livelli più elevati in quelli che risultano sensibilizzati a pneumo- e/o trofo-allergeni.

La terapia

La terapia dell'esofagite eosinofila si basa attualmente su tre interventi: la dieta, i corticosteroidi e gli inibitori di pompa protonica.

La terapia dietetica

La dieta costituisce il cardine della terapia dell'EoE [25] e porta alla quasi completa risoluzione sia dei sintomi clinici che delle alterazioni istologiche; in uno studio è stato dimostrato anche un benefico effetto sulla reversibilità della fibrosi esofagea [42].
3 regimi alimentari si sono dimostrati efficaci, sebbene il primo in misura maggiore:

1. dieta esclusiva con formule a base di aminoacidi;
2. dieta basata su test allergologici;
3. dieta basata sull'eliminazione dei più probabili allergeni alimentari.

Il primo studio sul ruolo dell'allergia alimentare (AA) nell'EoE in età pediatrica fu pubblicato nel 1995 da Kelly che dimostrò l'efficacia di una dieta elementare (formula di aminoacidi, in aggiunta alla quale erano concessi solo mais, mela e liquidi chiari; durata mediana 17 settimane) in 10 bambini affetti da EoE. Di essi, 8 ottennero la totale remissione dei sintomi clinici e 2 un consistente miglioramento. Tutti mostrarono la normalizzazione del quadro istologico. In tutti i bambini i challenges orali, eseguiti separatamente per gli alimenti eliminati, mostrarono una recidiva dei sintomi [9].
Successivamente, in uno studio su 381 casi pediatrici di EoE , Liacouras valutò l'efficacia di 2 diversi regimi dietetici.
I bambini con SPT e APT positivi vennero sottoposti a dieta di eliminazione. Di questi il 56% (75/132) presentò una totale regressione della sintomatologia e una normalizzazione del quadro istologico.
Gli altri 172 bambini, 115 SPT e APT negativi e 57 SPT e APT positivi ma che non avevano risposto alla dieta di eliminazione, furono sottoposti a dieta elementare con formula di AAs esclusiva, con unica concessione in aggiunta alla formula dei succhi di uva e mela.
Nel 97% dei bambini fu osservata una completa regressione della sintomatologia, con totale normalizzazione del quadro istologico dopo 4-5 settimane di dieta.
La reintroduzione degli alimenti, uno nuovo ogni 5 giorni, dimostrò per molti di essi una recidiva clinica e/o istologica di malattia. Solo 3 pazienti mostrarono di aver acquisito nel tempo la tolleranza nei confronti degli alimenti precedentemente eliminati a causa di tali recidive, a distanza di 31-46 mesi e 26/160 (16%) non riuscirono a reintrodurre alcun alimento, continuando ad assumere la sola formula di AAs [27].
Da allora altri studi hanno dimostrato che una percentuale elevata di pazienti raggiunge una remissione clinico-istopatologica in risposta ad una dieta elementare, oligoantigenica o comunque restrittiva [25 43 44].
Poiché i dati disponibili suggeriscono che difficilmente si sviluppa tolleranza spontanea, anche dopo diete prolungate, non sono consigliate le terapie desensibilizzanti. In alcuni pazienti l'eliminazione di alimenti riconosciuti come *offending* potrebbe continuare indefinitamente.
È molto importante che nella scelta del regime dietetico si tenga conto dello stile di vita del paziente, della sua compliance e delle risorse della sua famiglia.
È inoltre fortemente raccomandata la consulenza di un nutrizionista per assicurare un adeguato apporto di calorie, macronutrienti, vitamine e micronutrienti.

La terapia medica: i corticosteroidi

La somministrazione di **corticosteroidi per via sistemica** non è consigliata nella terapia di base dell'EoE e debbono essere prescritti solo nelle complicanze gravi, come disfagia severa, perdita di peso e nei pazienti ospedalizzati. Anche in questi casi non ne è raccomandato l'uso a lungo termine. I corticosteroidi per via sistemica, rispetto ai cortisonici topici deglutiti, non comportano un maggior controllo dei sintomi né la diminuzione dell'infiltrazione eosinofila, mentre il numero e la gravità degli eventi avversi è significativamente maggiore [45].

I **corticosteroidi topici** inducono remissione della patologia, anche se sono stati descritti casi di resistenza con mancata risposta istologica.
Le dosi consigliate dei vari steroidi sono elencate in Tabella VI.
Se si escludono le micosi locali, le terapie a breve termine non comportano rilevanti eventi avversi.
Fino al 2007 la terapia corticosteroidea si basava sull'uso del fluticasone; studi successivi hanno dimostrato l'efficacia della soluzione viscosa di budesonide, con qualche evidenza anche sulla reversibilità della fibrosi esofagea.
In considerazione delle possibili ricadute, dell'infiammazione esofagea e delle complicanze della patologia, quando non trattata, è raccomandato continuare la terapia corticosteroidea anche dopo la remissione clinico-patologica.
Lo schema a lungo termine deve essere individualizzato per ogni paziente ed, oltre al controllo degli eventi avversi, nei bambini andrà attentamente monitorata la crescita staturale.

La terapia medica: gli Inibitori di Pompa Protonica (Proton Pump Inhibitors – PPIs)

Nell'update [25] delle raccomandazioni del 2007 [39], si ribadisce che proprio la mancata risposta clinico-patologica alla terapia con PPIs, in pazienti con sintomi compatibili ed eosinofilia esofagea isolata, costituisce un criterio per la diagnosi di EoE, pur essendo nota anche una forma di ***PPI-responsive esophageal eosinophilia.***

Tab. VI. Dosi raccomandate dei corticosteroidi per l'EoE.

Corticosteroidi topici deglutiti	Dose iniziale
Fluticasone (spruzzato da inalatore e deglutito)	Adulti: 440-880 mcg * 2/die
	Bambini: 88/440 mcg * 2-4/die (fino ad un massimo dose adulti)
Budesonide (come sospensione viscosa)	Bambini < 10 anni: 1 mg/die
	Bambini > 10 anni e adulti: 2 mg/die
Corticosteroidi sistemici	
Per casi severi (stenosi esofagea, perdita di peso, ospedalizzazione)	
Prednisone	1-2-mg/kg

La dose raccomandata per escludere la diagnosi di MRGE o di una forma PPI-responsive è, negli adulti, 20-40 mg per 1 -2 volte/giorno per 8-12 settimane, mentre nei bambini è 1 mg/kg/dose per 2 volte/giorno, fino alla dose massima raccomandata negli adulti.
Sebbene l'effetto terapeutico dei PPIs sia essenzialmente riconducibile al blocco della secrezione acida, è tuttavia possibile che si esplichi anche mediante altri meccanismi.
Anche nelle forme di EoE non responsive i PPIs possono dare comunque un beneficio nell' alleviare i sintomi di una eventuale MRGE secondaria, ma non sono efficaci in monoterapia e non costituiscono il trattamento di prima scelta per i pazienti con EoE.
Non è neanche raccomandata la monoterapia con PPIs a lungo termine dopo la remissione: l'unico studio, metodologicamente debole perché retrospettivo e senza gruppo di controllo, avrebbe dimostrato solo il controllo della sintomatologia, ma non la regressione delle alterazioni istologiche [46]. Resterebbe, quindi, da valutare l'effetto della persistente infiammazione eosinofila sul rischio di complicanze gravi (stenosi, rottura esofagea ecc.).

Altre terapie mediche: sodio cromoglicato, antileucotrieni, farmaci biologici, farmaci immunosoppressivi

La terapia con sodio cromoglicato, antileucotrieni, immunosoppressori (azatioprina o 6-mercaptopurina) non è raccomandata per la mancanza di effetti terapeutici, clinici ed istologici, e in rapporto ai potenziali eventi avversi.
I trials clinici sui farmaci anti-IL-5, reslizumab [47] e Mepolizumab [48], anti- IL-13 ed anti-eotassina, sembrano dimostrare una buona efficacia nel ridurre l'eosinofilia esofagea, ma non nel controllo dei sintomi; si tratta comunque di studi di scarsa qualità metodologica e sponsorizzati dalle ditte produttrici.

Bibliografia

1. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. *Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews.* BMC Med Res Methodol 2007;7:10.
2. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. *AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews.* J Clin Epidemiol 2009;62:1013-20.

3 Guyatt G, Rennie D, Meade M, et al.: *Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice.* J Med Libr Assoc 2002;90:483.

4 Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [updated March 2011].* Chichester: Wiley-Blackwell 2011.

5 Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, et al. *Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences.* Allergy 2012;67:477-90.

6 Kato M, Kephart GM, Talley NJ, et al. *Eosinophil infiltration and degranulation in normal human tissue.* Anat Rec 1998;252:418-25.

7 Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, et al. *Esophageal eosinophilia with dysphagia, a distinct clinicopathologic syndrome.* Dig Dis Sci 1993;38:109-16.

8 Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, et al. *Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings [in German with English abstract].* Schweiz Med Wochenschr 1994;124:1419-29.

9 Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, et al. *Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid -based formula.* Gastroenterology 1995;109:1503-12.

10 Soon IS. *Incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children: systematic review and meta-analysis.* JPGN 2013, in press.

11 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.

12 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.

13 Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. *Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy.* J Allergy Clin Immunol 2006;118:1054-9.

14 Collins MH, Blanchard C, Abonia JP, et al. *Clinical, pathologic, and molecular characterization of familial eosinophilic esophagitis compared with sporadic cases.* Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:621-9.

15 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.

16 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.

17 Weidinger S, Illig T, Baurecht H, et al. *Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations.* J Allergy Clin Immunol 2006;118:214-9.

18 Blanchard C, Stucke EM, Burwinkel K, et al. *Coordinate interaction between IL-13 and epithelial differentiation cluster genes in eosinophilic esophagitis.* J Immunol 2010;184:4033-41.

19 O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, et al. *Filaggrin in atopic dermatitis.* J Allergy Clin Immunol 2009;124:R2-

20 Blanchard C, Mingler MK, McBride M, et al. *Periostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses.* Mucosal Immunol 2008;1:289-96.

21 Ziegler SF. *The role of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in allergic disorders.* Curr Opin Immunol 2010;22:795-9.

22 Rothenberg ME, Spergel JM, Sherrill JD, et al. *Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis.* Nat Genet 2010;42:289-91.

23 Lim EJ, Blanchard C et al. *Epigemnetic regulation of the IL-13-induced human eotaxin-3 gene by CBP-mediated histone 3 acetylation.* J Biol Chem 2011;288:13193-204.

24 Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. *ICON: food allergy.* J Allergy Clin Immunol 2012;129:906-20.

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

26 Spergel J, 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.

27 Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. *Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children.* Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:1198-206.

28 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.

29 Collins MH, Blanchard C, Abonia JP, et al. *Clinical, pathologic, and molecular characterization of familial eosinophilic esophagitis compared with sporadic cases.* Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:621.

30 Erwin EA, James HR, Gutekunst HM, et al. *Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis.* Ann Allergy Asthma Immunol 2010;104:496-502.

31 Vicario M, Blanchard C, Stringer KF, et al. *Local B*

cells and IgE production in the oesophageal mucosa in eosinophilic oesophagitis. Gut 2010;59:12-20.

32 Yen EH, Hornick JL, Dehlink E, et al. *Comparative analysis of FcepsilonRI expression patterns in patients with eosinophilic and reflux esophagitis.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;51:584-92.

33 Roy-Ghanta S, Larosa DF, Katzka DA. *Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis.* Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:531-5.

34 Sánchez-García S, Rodríguez Del Río P, Escudero C, et al. *Possible eosinophilic esophagitis induced by milk oral immunotherapy.* J Allergy Clin Immunol 2012;129:1155-7.

35 Ridolo E, De Angelis G, Dell'Aglio P, et al. *Eosinophilic esophagitis after specific oral tolerance induction for egg protein.* American College of Allergy, Asthma & Immunology doi:10.1016/j.anai.2010.10.010 2011.

36 Wang FY, Gupta SK, Fitzgerald JF. *Is there a seasonal variation in the incidence or intensity of allergic eosinophilic esophagitis in newly diagnosed children?* J Clin Gastroenterol 2007;41:451-3.

37 Almansa C, K Murli, Buchner AM, et al. *Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults.* Am J Gastroenterol 2009;104: 828-33.

38 Ramirez R, Jacobs RL. *Eosinophilic esophagitis treated with immunotherapy to dust mites.* J Allergy Clin Immunol 2013;132:503-4. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.053

39 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.

40 Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. *First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium 2007.* Gastroenterology 2007;133:1342-63.

41 Sperry SL, Shaheen NJ, Dellon ES. *Toward uniformity in the diagnosis of eosinophilic esophagitis (EoE): the effect of guidelines on variability of diagnostic criteria for EoE.* Am J Gastroenterol 2011;106:824-32.

42 Abu-Sultaneh SM, Durst P, Maynard V, et al. *Fluticasone and food allergen elimination reverse sub-epithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis.* Dig Dis Sci 2011;56:97-102.

43 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.

44 Spergel J, 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.

45 Elliott EJ, Thomas D, Markowitz JE. *Non-surgical interventions for eosinophilic esophagitis.* The Cochrane Library 2012, Issue 3.

46 Levine J, Lai J, Morris E, et al. *Conservative long-term treatment of children with eosinophilic esophagitis.* Ann Allergy Asthma Immunol 2012;108:363-6.

47 Spergel J, Rothemberg 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.

48 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.

49 Berni Canani R, Cosenza L, Nocerino R, et al. *I nuovi scenari delle allergie alimentari in età pediatrica.* Prospettive in Pediatria 2011;41:173-9.

Take Home Messages

(da Liacouras 2011- modificata)

COSA SAPPIAMO

1. L'esofagite eosinofila (EoE) è una malattia infiammatoria cronica localizzata all'esofago, di presumibile eziopatogenesi immuno-allergica
2. Essa è un'entità caratterizzata, dal punto di vista istologico, da una severa eosinofilia esofagea (> di 15-20 eosinofili/campo HPF in biopsie esofagee prossimali, medie, distali) e da sintomi secondari ad una disfunzione dell'esofago
3. La diagnosi si basa sui seguenti 3 criteri:
   a. **sintomi clinici di disfunzione esofagea** (definita come disfagia, ostruzione da bolo alimentare, bruciore retrosternale, rigurgiti, dolore toracico, difficoltà nell'alimentazione, scarso accrescimento, nausea o vomito)
   b. riscontro in almeno un campione bioptico di almeno 15 EOS/hpf (*High Power Field*)
   c. **mancanza di risposta istologica a 6-8 settimane di trattamento con inibitori di pompa protonica (PPIs) ad alte dosi** o **normale pHmetria dell'esofago distale**.
4. Gli PPS non sono indicati in monoterapia e non costituiscono il trattamento terapeutico di prima scelta.
5. La terapia dell'esofagite eosinofila si basa attualmente sui seguenti interventi: la dieta, i corticosteroidi e gli inibitori di pompa protonica.
6. Tra gli interventi dietetici efficaci ricordiamo la dieta a base di amminoacidi, la dieta basata sui risultati di test allergologici e quella basata sull'eliminazione dei più comuni allergeni alimentari.
7. La somministrazione di **corticosteroidi per via sistemica** non è consigliata nella terapia di base dell'EoE e deve essere prescritta solo nelle complicanze gravi, come disfagia severa, perdita di peso e nei pazienti ospedalizzati.
8. Tra gli steroidi topici vi è un efficacia maggiore della soluzione viscosa di budesonide rispetto al fluticasone.

COSA NON SAPPIAMO

1. La fisiopatologia dell'**esofagite eosinofila PPI-responsiva**.
2. Biomarker e sostanze molecolari che ci possano aiutare nella diagnosi di esofagite eosinofila.
3. L'accuratezza predittiva terapeutica degli skin prick test e dei patch test nei soggetti con esofagite eosinofila.
4. L'importanza di trattare soggetti asintomatici con eosinofilia esofagea isolata.
5. La storia naturale dell'esofagite eosinofila con il tasso di complicanze.