

CONSENSUS STATEMENT SULL'ESOFAGITE EOSINOFILA IN ETÀ PEDIATRICA

2009

Coordinatore nazionale
Paola De Angelis Roma

Panel

Francesca Anibaldi (prof. Catassi) Ancona

Pietro Betalli Padova

Oswaldo Borrelli (prof. Cucchiara) Roma

Marco Brunero Novara

Tamara Caldaro Roma

Angelo Campanozzi Foggia

Luigi Dall'Oglio Roma

Paola De Angelis Roma

Gian Luigi de' Angelis Parma

Laura Di Iorio (Prof. Paone) Roma

Graziella Guariso Padova

Sandra Lucarelli (prof. Cucchiara) Roma

Alessandro Pane Roma

Lucia Quaglietta, Paola Coccorullo (prof. Staiano) Napoli

Claudio Romano Messina

Silvia Salvatore Varese

Rita Sforza Wietrzykowska, Giuseppe Morino Roma

Filippo Torroni Roma

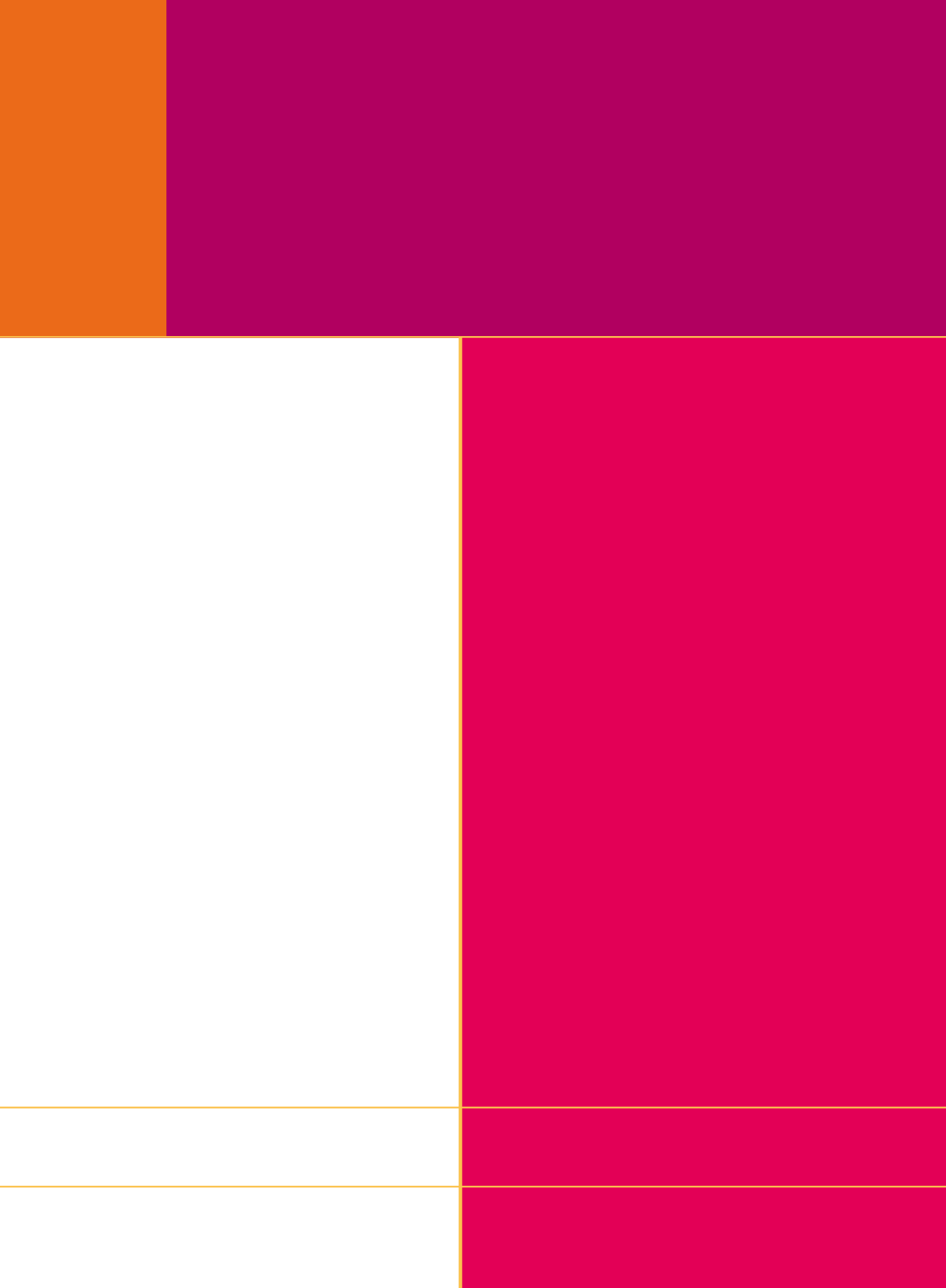
Con la collaborazione di Jonathan E. Markowitz
University of South Carolina School of Medicine

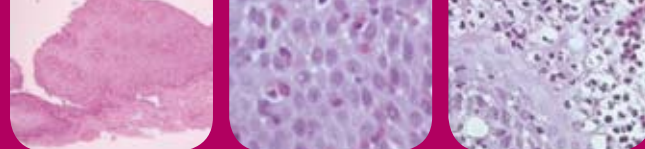
Società Italiana di Gastroenterologia
Epatologia e Nutrizione Pediatrica

Stato dell'arte e proposte di un Panel SIGENP



 SIGENP





CONSENSUS STATEMENT SULL'ESOFAGITE EOSINOFILA IN ETÀ PEDIATRICA

**Stato
dell'arte
e proposte
di un Panel
SIGENP**

2009

Coordinatore nazionale

Paola De Angelis *Roma*

Panel

Francesca Anibaldi (prof. Catassi) *Ancona*

Pietro Betalli *Padova*

Osvaldo Borrelli (prof. Cucchiara) *Roma*

Marco Brunero *Novara*

Tamara Caldaro *Roma*

Angelo Campanozzi *Foggia*

Luigi Dall'Oglio *Roma*

Paola De Angelis *Roma*

Gian Luigi de' Angelis *Parma*

Laura Di Iorio (Prof. Paone) *Roma*

Graziella Guariso *Padova*

Sandra Lucarelli (prof. Cucchiara) *Roma*

Alessandro Pane *Roma*

Lucia Quaglietta, Paola Coccorullo *Napoli*

Claudio Romano *Messina*

Silvia Salvatore *Varese*

Rita Sforza Wietrzykowska, Giuseppe Morino *Roma*

Filippo Torroni *Roma*

Con la collaborazione di Jonathan E. Markowitz

University of South Carolina School of Medicine



AREA QUALITÀ

© 2008 Area Qualità S.r.l.

Editore certificato
ISO 9001:2000
Via Comelico 3
20135 Milano
e-mail: info@areaqualita.com

Cod. ISBN 978-88-95394-03-9

*I diritti di traduzione,
di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento
totale o parziale con qualsiasi
mezzo (compresi i microfilm
e le copie fotostatiche) sono
riservati per tutti i Paesi.*

Progetto grafico e impaginazione:
Il Bozzetto di Patrizia Cella (Milano)

Finito di stampare presso
la Tipografia Vignafica di Monza
(Milano) nel mese di Giugno 2009



**Società Italiana di Gastroenterologia
Epatologia e Nutrizione Pediatrica**

Tullio Frediani

Dipartimento di Pediatria, PGRM di Allergologia Pediatrica
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Ho il piacere di aderire all'invito del Prof. Salvatore Cucchiara, Presidente della SIGENP, a presentare con lui questo Consensus Statement sulla esofagite eosinofila (EE) in età pediatrica.

Il lavoro testimonia concretamente come la SIGENP abbia intrapreso da tempo un percorso di elaborazione di linee guida utilizzabili per affrontare le varie patologie gastrointestinali e permettere di giungere a un loro inquadramento diagnostico e a una gestione terapeutica omogenea. Il Consensus Statement è stato possibile grazie all'armonica collaborazione di numerosi specialisti che hanno apportato le loro competenze in modo molto efficace. Tutti i capitoli trattati sono esaurienti seppur essenziali e il pediatra, non solo gastroenterologo, può trarne un arricchimento culturale sia per quanto riguarda i meccanismi patogenetici che i risvolti clinici della EE.

L'EE, come sottolineato dagli Autori, è un'entità complessa caratterizzata da un quadro clinico più o meno specifico, da un'istologia ben definita, ma può presentare alcuni aspetti clinici sovrapponibili ad altre patologie digestive come la malattia da reflusso gastroesofageo o da disturbi primitivi della motilità esofagea. Ne deriva quindi la necessità di una diagnosi clinica e istologica particolarmente accurata per poter giungere a un trattamento terapeutico adeguato. L'endoscopia con biopsia esofagea può essere considerata la tecnica diagnostica gold-standard per la sua alta sensibilità e specificità. Ampio spazio viene dato nel Consensus Statement all'iter diagnostico immuno-allergologico e al conseguente trattamento dietetico, ove vi sia il fondato sospetto che l'allergia alimentare giochi un ruolo fondamentale nella patologia. Tale ruolo dovrà comunque essere confermato da un test di provocazione orale con l'alimento o gli alimenti incriminati. Viene quindi efficacemente illustrato l'approccio farmacologico con gli steroidi orali o per via topica e con gli inibitori dei leucotrieni nei pazienti non responsivi alla dieta di eliminazione. Sia il pediatra sia il gastroenterologo pediatra, cui questo Consensus Statement è dedicato, troveranno agevole e soprattutto utile la lettura con aggiornamenti precisi, completi e di reale aiuto per la propria pratica quotidiana.

Prefazione pag. 2

Introduzioni pag. 4
a cura di Jonathan E. Markowitz
a cura di Paola De Angelis

capitolo **1** Epidemiologia e quadri clinici pag. 6

capitolo **2** Diagnosi differenziale pag. 8

capitolo **3** L'endoscopia pag. 10

capitolo **4** L'istologia pag. 12

capitolo **5** Esofagite eosinofila, reflusso gastroesofageo e pHmetria: quale correlazione? pag. 14

capitolo **6** L'iter diagnostico allergologico-autoimmunitario pag. 16

capitolo **7** La dietoterapia pag. 18

capitolo **8** Il ruolo delle dilatazioni esofagee pag. 20

capitolo **9** La terapia farmacologica pag. 21

capitolo **10** Esofagite eosinofila e chirurgia: l'importanza di conoscere la patologia pag. 24

Conclusioni pag. 26

Bibliografia pag. 29

Jonathan E. Markowitz

Attending Physician, Children's Center for Digestive Health Greenville Hospital System University Medical Center Greenville, South Carolina; Associate Professor of Clinical Pediatrics University of South Carolina School of Medicine - Member of NASPGHAN, AGA, and ACG

There is an old axiom that says you find only what you seek, and you seek only what you know. Although there are innumerable examples in medicine that support this statement, eosinophilic esophagitis (EE) may be one of the best. There is no doubt that each year we are finding more and more patients with EE and at least one of the reasons is the increased awareness about this disorder among pediatricians, gastroenterologists, and allergists. The rate at which our knowledge on this subject has progressed has been impressive. In just over a decade, there has been an explosion of interest in EE, and the number of publications on the subject continues to increase each year. However, despite the progress we have seen to date, a change in approach is needed if, as a medical community, we are going to unlock the most important secrets to this problem.

There have been reports detailing cases of EE that have originated from 5 of the 6 inhabited continents. Across North America and Europe, several large academic centers have developed multidisciplinary programs for the evaluation and treatment of patients with EE. However, to date the bulk of our knowledge on EE is still derived from case series and descriptive studies. From these case series, experts have been able to generate consensus opinions on diagnostic criteria, and have described some basic characteristics common to patients with EE. Despite this, there remain considerable questions about the true epidemiology of the disease, the etiologic factors, the optimal treatment regimen, and the final treatment goals.

To best answer these questions, there needs to be a collaborative effort between local, national, and international leaders in the field. In October 2007, a meeting of international thought leaders in EE occurred in the United States, coordinated with the meeting of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Just a few months later, we saw the culmination of a one-year multi-center study conducted across Italy with the goals of forming a diagnostic and therapeutic protocol based on the opinions of the Italian leaders and the best evidence in the medical literature. This study clearly demonstrates the commitment of the Italian leadership towards advancing our understanding EE. It is examples such as these that hopefully will serve as the models for future studies, and will become the seeds of even more far-reaching efforts.

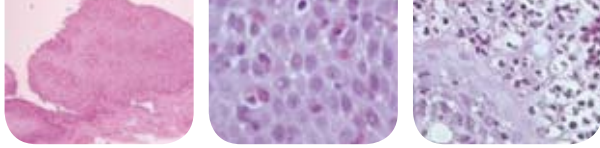
Paola De Angelis

UOC Chirurgia Endoscopia Digestiva, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS di Roma

L'esofagite eosinofila (EE) è una malattia infiammatoria cronica localizzata all'esofago, di presumibile eziopatogenesi immuno-allergica, caratterizzata da periodi di remissione clinica ed episodi di attività, durante i quali il paziente presenta sintomi o segni tipici o aspecifici talora simulanti la Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE).

Vi sono numerosi studi effettuati su popolazioni di adulti e bambini affetti da questa patologia che mostrano i complessi aspetti diagnostici e i numerosi tentativi terapeutici compiuti, senza raggiungere ancora un protocollo standardizzato comune.

La definizione più diffusa e convalidata dalla letteratura internazionale dell'EE si riferisce al numero degli eosinofili intraepiteliali e nella lamina propria dell'esofago rilevabili in biopsie esofagee prossimali, medie e distali, da effettuarsi indipendentemente dall'aspetto macroscopico della parete (\geq di 15 eosinofili/campo ad alto potere di definizione - High Power Field: HPF). Un recente



Consensus dell'American Gastroenterological Association e del NASPGHAN, basato su revisioni sistematiche della letteratura e opinioni di esperti, ha affermato che l'EE è un'entità complessa caratterizzata da un quadro clinico non sempre specifico, da un'istologia ben determinata (peak count: il numero massimo di eosinofili in un HPF, eliminate altre cause di eosinofilia esofagea, con normale reperto istologico a livello gastroduodenale) e dall'esclusione della MRGE (assenza di risposta all'inibitore di pompa protonica -IPP- fino a 2 mg/kg/die e pH-metria normale) ► **Fig. 1.**

Negli ultimi anni, anche in età pediatrica, si sta iniziando a diffondere una conoscenza più dettagliata di questa patologia, con la conseguente diagnosi precoce che permette di evitare le complicazioni più gravi, rappresentate dalle stenosi esofagee con inevitabile malnutrizione cronica. Le caratteristiche comuni e le correlazioni presenti tra l'EE e la MRGE impongono la necessità di una diagnosi precisa per distinguere i diversi trattamenti delle due patologie. È possibile, comunque, che vi sia un'interferenza, una dipendenza o una coesistenza tra le due patologie, ancora da definire: tale evidenza è testimoniata da pazienti che presentano entrambe le situazioni e beneficiano di entrambi i trattamenti.

La terapia dell'EE è variegata e complessa; una volta fronteggiata la fase iniziale della patologia diventa indispensabile prevenire gli eventuali possibili episodi di riacutizzazione, spesso molto temuti dai pazienti, soprattutto in età adolescenziale, con vari risvolti di ordine psicologico. Le dilatazioni, i farmaci e la dieta sono le opzioni più comunemente proposte; nell'ambito della terapia medica vengono utilizzati ampiamente gli IPP, i corticosteroidi sistemici e topici, e gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni. I composti "biologici" (es. anticorpi anti-IL 5) sono ancora in fase di studio.

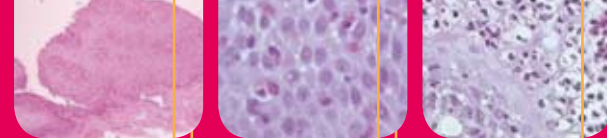
Un Panel di soci SIGENP si è riunito a Roma e ha formulato un protocollo diagnostico e terapeutico basato sui dati della letteratura più recente e sull'esperienza personale di ogni centro. Lo scopo del lavoro svolto è stato principalmente quello di dare una risposta alle difficoltà di inquadramento della patologia, alle difformità di comportamento terapeutico e alle necessità di riferimenti diagnostici omogenei.

L'applicazione di una metodologia comune anche in ambito nazionale dal primo approccio al paziente fino a tutto il follow-up, permetterà diagnosi precoci, un minor numero di complicanze e una gestione completa multidisciplinare più armonica.

Fig. 1 EE is a clinicopathological disease characterized by:

- 1 Symptoms including but not restricted to food impaction and dysphagia in adults, and feeding intolerance and GERD symptoms in children
CLINICAL SYMPTOMS OF ESOPHAGEAL DYSFUNCTION.
- 2 > or = 15 eosinophils/HPF (HIGH POWER FIELD).
- 3 Exclusion of other disorders associated with similar clinical, histological, or endoscopic features, especially GERD.
(Use of high dose proton pump inhibitor treatment up to 2 mg/kg/day or normal pH monitoring).
Appropriate treatments include dietary approaches based upon eliminating exposure to food allergens, or topical corticosteroids.

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;133:1342-1363 [3]



Epidemiologia e quadri clinici

Lucia Quaglietta – Paola Coccorullo – Annamaria Staiano

Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli "Federico II"

L'EE è una condizione patologica caratterizzata, a livello istologico, da un'isolata e severa infiltrazione eosinofila dell'esofago (≥ 15 eosinofili/HPH), la cui prevalenza ha subito un netto aumento negli ultimi 10 anni.

Storicamente l'EE è nota da più di 25 anni; tuttavia, prima del 1995, i pazienti con disfagia o sintomi apparentemente compatibili con reflusso gastroesofageo ed evidenza istologica di infiltrazione eosinofila, ricevevano quasi sempre una diagnosi di MRGE e quindi un trattamento acidosoppressivo a cui si mostravano precocemente resistenti.

Dal 1995 i gastroenterologi pediatri hanno riconosciuto che i bambini con sintomi suggestivi di MRGE e infiltrato eosinofilo alla biopsia esofagea appartengono a un gruppo eterogeneo di individui affetti da un'emergente e ben distinta entità clinica, l'EE.

L'aumento delle casistiche e la maggiore consapevolezza sia dei gastroenterologi sia dei patologi ha reso l'EE più facilmente riconoscibile, con apparente maggior numero di diagnosi nell'ultimo decennio.

È ancora misconosciuta la reale incidenza dell'EE in età pediatrica; i dati di **incidenza** più interessanti presenti in letteratura sono stati mostrati in uno studio demografico basato su una popolazione pediatrica condotto da *Noel et al* [10] tra il 2000-2003.

Gli autori hanno calcolato in questi anni un'incidenza di 1/10.000 casi all'anno, con una prevalenza di 4/10.000. L'EE risultava inoltre più frequente nel **sexso maschile** con una età media di circa 10.5 +/- 5.4 anni.

Molto poco è noto in merito alla **patogenesi** di tale condizione.

Sono tuttavia chiamati in causa diversi meccanismi che suggeriscono una disregolazione immunologica e il contributo di allergeni sia alimentari sia, secondo recenti acquisizioni in letteratura, inalanti.

Gli eosinofili sono spesso aumentati nei tessuti in caso di patologie allergiche, ma al momento non è ben chiaro il ruolo di tali cellule nell'innescare la patologia.

La cellula eosinofila presenta granuli contenenti mediatori biologicamente attivi, quali i leucotrieni, che sembrano svolgere un ruolo centrale nella contrazione delle cellule muscolari lisce.

Recenti evidenze indicano inoltre l'interleuchina 5 e 13 come molecole chiave nella patogenesi e nel perpetuarsi del danno esofageo e potrebbero rappresentare possibili target per un'eventuale futura terapia biologica.

I pazienti affetti da EE presentano una **storia familiare** o **personale** positiva per allergia nel 50-80% dei casi, con sintomi quali asma, rinite, eczema.

In uno studio condotto da *Orenstein et al* [16], su una casistica di 30 pazienti pediatriche affetti da EE, il 62% di essi presentava frequenti episodi di broncospasmo.

Inoltre, l'eosinofilia periferica e l'aumento dei livelli sierici di IgE sono riportati nel 20-60% dei casi osservati.

Ogni età può essere interessata dall'EE; l'esordio più comune avviene durante l'infanzia e l'adolescenza.

Clinicamente l'EE può presentarsi con una varietà di **quadri sintomatologici** ► **Tab. I.**

I bambini di età inferiore ai 7 anni presentano più comunemente sintomi quali dolori addominali, vomito e/o rigurgito, inappetenza, scarsa crescita.

Tab. I Sintomi e segni nei bambini e negli adulti

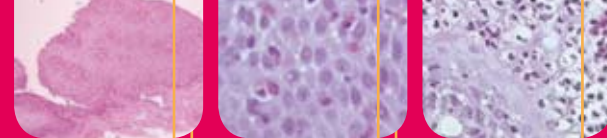
BAMBINI	ADULTI
Rifiuto del cibo	Disfagia
MRGE resistente a terapia medica	Ostruzione da bolo alimentare
MRGE resistente a terapia chirurgica	MRGE resistente a terapia medica
Ostruzione da bolo alimentare o da corpo estraneo	MRGE resistente a terapia chirurgica
Dolori addominali epigastrici	
Disfagia	
Scarso accrescimento	

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;133:1342-1363 [3]

Nei bambini di età >7 anni e negli adolescenti la sintomatologia tipica è rappresentata da disfagia, dolore toracico, *food impaction*.

Nonostante in letteratura non siano riportati dati in merito alle complicanze a lungo termine dell'EE non trattata, è probabile che i cambiamenti sintomatologici che si registrano al passaggio dall'adolescenza all'età adulta siano correlati all'infiltrazione eosinofila a tutto spessore della parete esofagea con formazione di stenosi, come recentemente suggerito da Fox.

- Il **Panel** propone di introdurre nell'iter diagnostico per EE tutti i pazienti con sintomi e segni cronici aspecifici e specifici sospetti: anoressia, rifiuto o difficoltà ad alimentarsi, disfagia, sensazione soggettiva della presenza di cibo che progredisce con difficoltà in esofago, episodi di ostruzione da bolo alimentare acuta o ricorrente, dolore retrosternale, pirosi, dolori epigastrici o toracici, stasi dell'accrescimento, ecc)



capitolo
2

Diagnosi differenziale

Filippo Torroni - Laura Di Iorio*

UOC Chirurgia Endoscopia Digestiva, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS di Roma

*Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Università degli Studi di Roma Tor Vergata

L'EE può presentare alcuni aspetti clinici sovrapponibili ad altre patologie digestive, in particolare alla **MRGE**. Da qui nasce l'esigenza di una diagnosi clinica e istologica accurata, necessaria per non incorrere in errori metodologici e terapeutici.

La MRGE, così come l'EE, può manifestarsi con vomito, rigurgito, inappetenza, calo ponderale, rifiuto del cibo e dolore retro sternale: quest'ultimo più comune nel bambino più grande. La MRGE "refrattaria" alla terapia con IPP, e soprattutto la comparsa di disfagia ai solidi con *food impaction*, è suggestiva per EE. In questi casi è necessaria un'indagine endoscopico/istologica con biopsie multiple seriate (duodeno, stomaco ed esofago distale, medio ed, eventualmente, prossimale) per dirimere il quadro.

È altresì noto che nella MRGE l'accumulo degli eosinofili in esofago è di comune riscontro anche se in concentrazione minore rispetto all'EE. Nella MRGE la pH-metria è sempre patologica mentre nell'EE risulta sempre negativa o con reflussi di breve durata, prevalentemente post-prandiali. Il riscontro di poliallergie (alimentari o inalatorie), una eosinofilia

periferica con sintomi MRGE refrattari al trattamento medico, indirizzano verso una patologia digestiva a screezio eosinofilo più che verso una patologia peptica.

Nella diagnostica differenziale il quadro endoscopico gioca un ruolo importante. Esistono, infatti, quadri endoscopici suggestivi di EE: la presenza di strie longitudinali (*linear furrows*), di fini elementi biancastri (*white specks*) e un esofago ad anelli (*ringed esophagus*) evidenziabili in tutta la lunghezza dell'esofago. Quadri diversi si osservano nell'esofagite peptica, dove sono più frequenti le erosioni e le ulcere dell'esofago distale e medio, fino alle complicanze (stenosi del terzo medio, esofago di Barrett).

Altro argomento dibattuto è relativo alle **stenosi esofagee** che possono risultare di natura peptica o infiammatoria (MICI)

► **Tab. 1**, ► **Figg. 1, 2 e 3.**

Tab. 1 Sintomi e segni nei bambini e negli adulti

MRGE
Stenosi congenite
Malattia di Crohn
Malattie del collagene
Stenosi da caustici



Fig. 1 Evidenza RX-esofagogramma di stenosi esofagea diffusa in EE



Fig. 2 Ostruzione da bolo alimentare, con sottostante stenosi esofagea eosinofila



Fig. 3 Stenosi esofagea eosinofila e rigidità della parete esofagea durante l'insufflazione

Tra i disordini gastrointestinali con **accumulo di eosinofili** ricordiamo la gastroenterite eosinofila primitiva, la sindrome ipereosinofila con interessamento gastrointestinale, l'eosinofilia associata a "infezioni parassitarie", ad "infiammazione" come nella MRGE, nella malattia celiaca e nella Malattia di Crohn e l'eosinofilia associata a neoplasie ► **Tab.2.**

Tab.2 Diagnosi differenziale di eosinofilia esofagea

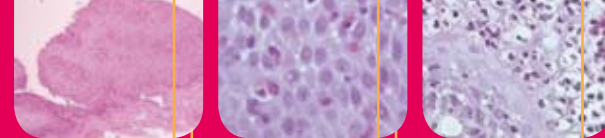
MRGE
EE
Gastroenterite eosinofila
Malattia di Crohn
Malattie del tessuto connettivo
Sindromi ipereosinofile
Infezioni
Ipersensibilità a farmaci

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;133:1342-1363 [3]

Ricordiamo infine l'**esofagite da candida** ► **Fig.4** che - come quadro macroscopico endoscopico - può mimare un'esofagite eosinofila; la presenza di fini elementi biancastri simili ai microascessi eosinofilici, può essere fuorviante ai fini diagnostici. Da qui l'importanza categorica delle biopsie esofagee a livello distale, medio e prossimale, ricercando la presenza di ife sulla biopsia.



Fig.4 Esofagite da Candida, aspetto macroscopico



L'endoscopia

Claudio Romano – Gian Luigi de' Angelis*

Dipartimento di Scienze Pediatriche Mediche e Chirurgiche, Università di Messina

*Unità di Gastroenterologia Pediatrica, Università di Parma

La diagnosi presuntiva di EE presuppone l'identificazione di un infiltrato eosinofilo nell'esofago a livello della lamina propria in pazienti sottoposti a EGDS per sintomi dispeptici o per sospetta MRGE e che, talvolta, hanno fallito un tentativo di terapia con farmaci antisecretori o IPP.

L'EGDS con biopsie esofagee può essere quindi considerata la tecnica diagnostica gold standard.

L'aspetto macroscopico della mucosa esofagea non assume in genere caratteri patognomonici e specifici nel sospetto di EE rispetto a quello evidenziato nella esofagite da MRGE o acido-correlata ▶ **Fig. 1**.



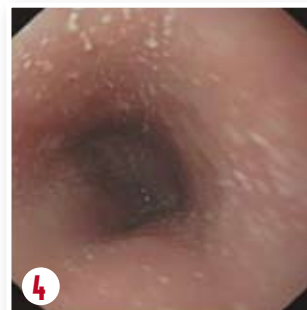
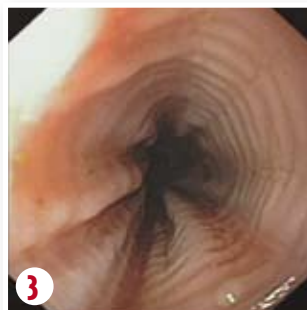
Fig. 1 Quadro macroscopico aspecifico di esofagite distale/cardite

In pazienti con sintomi dispeptici e sospetto clinico di EE, l'aspetto macroscopico della mucosa esofagea può apparire normale anche in presenza di un significativo infiltrato eosinofilo o evidenziare un modesto **eritema** e una aspecifica **friabilità** superficiale (compatibile con grado I di Savary o classe A della Classificazione di Los Angeles).

In talune circostanze un'attenta osservazione dell'endoscopista può consentire di evidenziare quadri macroscopici fortemente suggestivi e specifici per EE.

Fox et al [23] segnalano che la presenza di immagini equivalenti a **solchi lineari** o **anelli** nel corpo esofageo con moderata o severa esofagite (esofago trachealizzato) rappresenti un quadro patognomonico nel sospetto di EE ▶ **Figg. 2,3 e 4**.

Tale condizione si accompagna a importanti alterazioni della motilità e peristalsi esofagea e giustifica la disfagia che talvolta rappresenta il "sintomo guida". La presenza di **placche biancastre** aderenti sulla mucosa esofagea, media e distale, sembra correlarsi alla presenza



Figg. 2,3 e 4 Quadri macroscopici suggestivi di esofagite eosinofila (striature longitudinali, anelli-trachealizzazione, punteggiatura biancastra)

di ascessi o di significativa infiltrazione di eosinofili a livello della sottomucosa; tali placche si possono estendere in aree circoscritte - o interessare vaste aree - specialmente del terzo distale dell'esofago.

La superficie della mucosa può apparire inoltre iperemica, granulosa, congesta, ma lesioni a carattere ulcerativo sono rare. In genere, la localizzazione del processo infiammatorio interessa sia l'esofago prossimale che quello distale, a differenza dell'esofagite da MRGE che invece interessa prevalentemente la regione distale.

L'esofago di piccolo-calibro rappresenta una condizione associata alle fasi più avanzate di EE, secondario a una stenosi del lume correlato all'infiammazione a prevalente componente eosinofila, alla deposizione di collagene e alla conseguente fibrosi.

Tale condizione si associa al rischio di episodi di **bolo carneo** che talvolta rappresentano una reale complicanza o emergenza.

Non vi è evidenza dell'utilità di una valutazione del tratto digestivo inferiore o di colonscopia in un paziente affetto da EE, se non relativamente alla diagnosi differenziale (es. gastroenterite eosinofila).

È utile eseguire almeno 5 prelievi biotici (1-2 per porzione esofagea) ► **Fig. 5** per raggiungere una sensibilità diagnostica del 90-100%.



Fig. 5 Biopsie multiple esofagee

Il **Panel** propone la seguente classificazione endoscopica di EE*:

- Grado I** - - - -> eritema e friabilità della mucosa, accentuazione del disegno vascolare
- Grado II** - - - -> solcature lineari verticali
- Grado III** - - - -> placche biancastre
- Grado IV** - - - -> anelli e trachealizzazione
- Grado V** - - - -> ulcere

*NB: ● alla valutazione del grading bisogna aggiungere il reperto della stenosi (per esempio, grado III + stenosi)

- sono raccomandabili biopsie nell'esofago medio, distale e a livello gastrointestinale
- sono sufficienti 2 biopsie per sezione

L'istologia

Alessandro Pane - Angelo Campanozzi*

UOC Chirurgia Endoscopia Digestiva, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS di Roma

*Clinica Pediatrica, Università di Foggia

La diagnosi di EE si basa anche sull'evidenza istologica di eosinofili che infiltrano l'epitelio squamoso della mucosa esofagea e, malgrado non vi sia ancora un *Consensus* sull'argomento, i dati disponibili oggi in letteratura indicano che un numero di eosinofili ≥ 15 per campo (High Power Field: HPF) rappresenti la diagnosi istologica di EE da correlare poi al contesto clinico. Anche la presenza di microascessi eosinofili, pur non essendo presenti un numero minimo di 20 eosinofili per campo HPF, è considerata sufficiente per effettuare la diagnosi.

Ngo et al [28] hanno recentemente descritto tre pazienti con eosinofilia esofagea >50 eo/HPF risoltasi con terapia medica rivolta alla MRGE.

È comunque importante sottolineare che anche l'esofagite da MRGE si caratterizza per un aumentato numero di eosinofili infiltranti la mucosa ma, in questo caso, il numero di cellule è generalmente inferiore (<10 HPF). Il differente numero di eosinofili in grado di differenziare tra EE ed esofagite da reflusso è molto più evidente quando le biopsie sono prelevate dalla mucosa dell'esofago prossimale: viene quindi raccomandato che le biopsie provengano anche dall'esofago medio. Altre caratteristiche istologiche utili, ma non indispensabili per la diagnosi istologica di EE, sono l'iperplasia della zona basale, l'allungamento delle papille, la stratificazione in superficie degli eosinofili con aggregati o microascessi (aggregati di 4 o più eosinofili contigui) e la fibrosi della lamina propria ► **Fig. 1 A-B-C.**

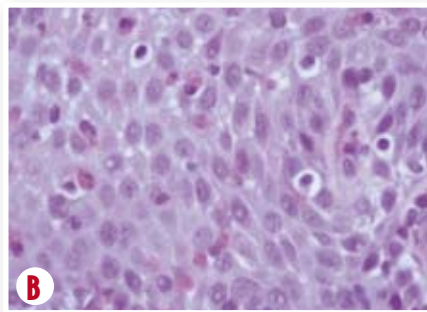
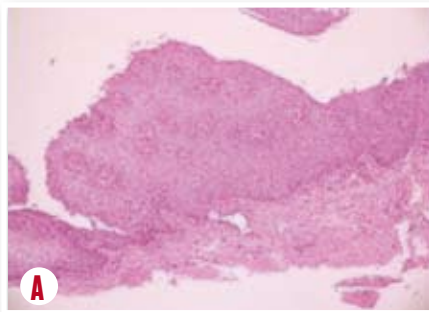


Fig. 1 A-B Infiltrazione eosinofila a diverso ingrandimento (40X-20X)

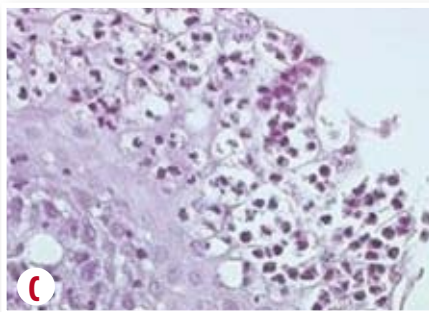


Fig. 1 C Microascessi eosinofili (20 X)

Per gentile concessione di Paola Francalanci, Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma

Non esistono dati sufficientemente suffragati che permettano di individuare un'istologia tipica dell'esofagite eosinofila, ovvero il *cut-off* nel conteggio degli eosinofili nella biopsia esofagea. Nella mancanza di prove *evidence-based*, dobbiamo affidarci alla letteratura e, più precisamente, alla più ampia casistica pediatrica attualmente disponibile, pubblicata da *Liacouras et al*, ovvero di 381 pazienti con EE osservati nell'arco di 10 anni (età 9.1 ± 3.1 aa); in 312 erano osservati sintomi da RGE, in 69 disfagia. Venivano eseguite biopsie esofagee multiple osservando la seguente distribuzione nel conteggio degli eosinofili: prossimale: 23.3 ± 10.5 /HPF; distale: 38.7 ± 13.3 /HPF. Ciò viene derivato utilizzando come *cut-off* i valori estremi della curva di distribuzione osservata nel lavoro sopra citato.

Ulteriore elemento istologico di discriminazione nei confronti delle altre forme di esofagite (essenzialmente le forme peptiche) è l'iperplasia delle cellule dello strato epiteliale basale, che viene determinato mediante valutazione quantitativa (ibridazione in situ di anticorpo monoclonale anti-Ki67 o MIB-1).

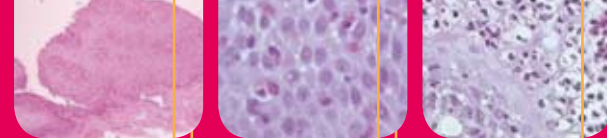
Secondo quanto rilevato da un recente lavoro di *Steiner SJ et al* [29], in una popolazione pediatrica di 57 soggetti (di cui 27 con riscontro pH-metrico-endoscopico di esofagite peptica e 30 con riscontro istologico-clinico di esofagite eosinofila), era possibile evidenziare una diversa proliferazione dello strato basale.

Questo indice è stato definito come normale per strato basale <25% dello spessore dell'epitelio esofageo, lieve per 26-50%, moderato per 51-75% e grave >75%. Nei pazienti con esofagite eosinofila la severità dell'iperplasia dello strato basale appariva essere significativamente maggiore rispetto ai pazienti con esofagite peptica ($p < 0,001$).

Nei casi di dubbia interpretazione, pertanto, la metodica di quantificazione della proliferazione dello strato basale può essere un utile indice di discriminazione diagnostica.

Sulla base di questi dati, il **Panel** propone il seguente grading istologico relativo all'infiltrazione eosinofila:

Esofago prossimale	Lieve: tra 20 e 30 eosinofili /HPF
	Media: tra 30 e 40 eosinofili /HPF
	Grave: più di 40 eosinofili /HPF
Esofago distale	Lieve: tra 25 e 35 eosinofili /HPF
	Media: tra 35 e 45 eosinofili /HPF
	Grave: più di 45 eosinofili /HPF.



Esofagite eosinofila, reflusso gastroesofageo e pHmetria: quale correlazione?

Tamara Caldaro - Silvia Salvatore*

UOC Chirurgia Endoscopia Digestiva, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS di Roma
*Pediatria, Università dell'Insubria di Varese

Il rapporto tra reflusso gastroesofageo (RGE) ed EE non è ancora completamente chiarito e risulta complicato dall'ampio spettro e dalla possibile sovrapposizione clinica, endoscopica e istologica dei pazienti con EE, dalla variabile risposta terapeutica (in particolare dalla limitata risposta ai PPI) e dal possibile ruolo del reflusso debolmente acido e non acido sul quale i dati sono ancora scarsi. Proprio la presenza a livello delle biopsie esofagee (esofago medio-distale) di un intenso infiltrato eosinofilo, non correlato a pH-metria patologica e associato alla mancata risposta clinico-istologica alla terapia (medica e chirurgica) per RGE sono stati gli elementi che avevano fatto sospettare, circa vent'anni fa, l'esistenza di una "nuova patologia" esofagea nella quali le basi molecolari e il protocollo diagnostico-terapeutico necessitavano di strutturazione. La relazione tra la densità dell'infiltrato eosinofilo esofageo e l'indice di reflusso (acido) (R.I., percentuale di tempo in cui il pH risulta <4 durante la registrazione) è stata valutata da *Steiner et al* [37] in un'ampia casistica di bambini e ragazzi (numero totale 305; età media 7.4 anni; range 1-17.6 anni) sottoposti a biopsie esofagee e pH-metria per la persistenza di vomito, piroso retrosternale, *food impaction* e disfagia. In base all'entità dell'infiltrato eosinofilo sono stati identificati 5 gruppi di pazienti: gruppo I e II con 0 eosinofili (Eos)/High Power Field (HPF) e, rispettivamente, senza e con alterazioni istologiche; gruppo III con 1-5 Eos/HPF; gruppo IV con 6-20 Eos/HPF e gruppo V con Eos >20/HPF (pazienti con EE). L'esposizione acida è risultata maggiore (con R.I. medio \pm DS 5.96 \pm 1,53%) nel gruppo III, cioè nei pazienti con modesto numero di eosinofili mentre solo nel 10% dei casi si è riscontrato un R.I. patologico nei pazienti con infiltrato superiore a 20/HPF ed EE. In altri 21 bambini con EE (\geq 15 Eos/HPF), *Lim et al* [38] riportano normali pH-metrie, senza alcuna correlazione con la presenza endoscopica di *white specks*. Una pH-metria normale per esposizione acida, ma con una rilevante alcalinizzazione esofagea (espressa come percentuale di tempo con pH esofageo tra 7 e 8 e

>8) e un ridotto numero di reflussi lunghi rispetto ai controlli, è stata riportata da *Sant'Anna et al* [39] in un piccolo numero (nove) di bambini canadesi con EE ► **Tab. I.**

Come possibile spiegazione della significativa presenza di reflusso alcalino, gli autori hanno ipotizzato

Tab. I Risultati della pH-metria in pazienti con EE e in controlli

Parametro pH-metria	EE (n=9)	Controls (n=200)	Matched controls (n=48)
N° episodi pH <4 >5'	0.4 (0.5)	1.9 (3.5)	1.7 (2.6)
Reflusso più lungo (pH <4)	4.4 (2.7)	10.1 (11.5)	10.6 (12.0)
% Total time pH <4.0	1.8 (1.2)	3.9 (5.1)	3.9 (4.4)
% Total time pH >7.0<8.0	48.4 (14.5)	7.8 (11.1)	15.7 (17.5)
% Total time pH >8.0	19.0 (17.3)	0.5 (2.3)	0.9 (1.6)

nell'EE sia un'aumentata deglutizione di saliva sia un aumentato stimolo delle ghiandole submucosali esofagee che producono bicarbonato. Non è attualmente noto se le molecole rilasciate dagli eosinofili (Major Basic Protein - MBP - ed *Eosinophilic Cationic Protein* -

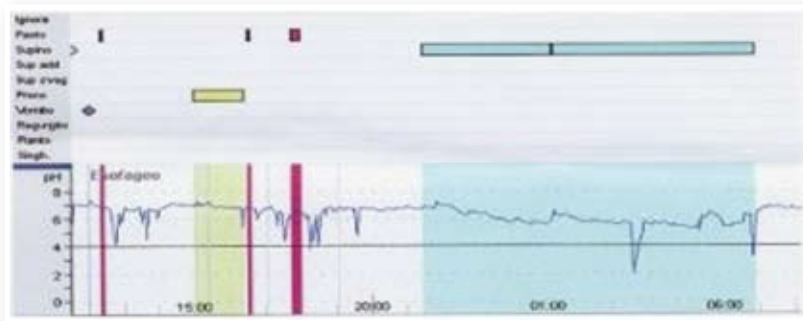


Fig. 1 Normale pH-metria in paziente con EE

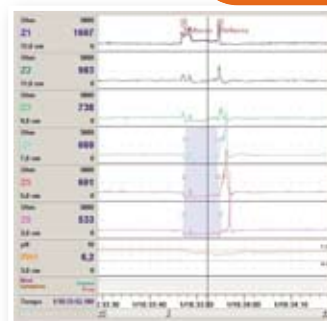


Fig. 2 pH-impedanzometria dello stesso paziente: RGE debolmente acido, pH 6.2

ECP) possano giocare un ruolo nell'aumento del pH. La presenza di un basso numero di reflussi acidi lunghi e il ridotto valore medio del reflusso più lungo in pazienti con EE suggerirebbe persino la presenza di una miglior (o stimolata) *clearance* esofagea nell'EE rispetto ai controlli. Così l'infiltrato eosinofilo non ridurrebbe la motilità esofagea nonostante la presenza di restringimento del lume, la disfagia e l'impatto del cibo, riportato rispettivamente, in questa casistica, nel 33%, 66% e 50% dei pazienti. Il mantenimento di un'adeguata peristalsi esofagea è stato recentemente confermato da *Remedios et al* [40] in adulti con EE. La pH-metria è risultata normale nel 58% dei casi (14 pazienti), mentre i restanti 10 soggetti con pH-metria patologica (e quindi con EE e concomitante reflusso gastroesofageo patologico), sottoposti a manometria esofagea, hanno mostrato, in 8 casi, un'incontinenza dello sfintere esofageo inferiore e, solo in un caso, aperistalsi probabilmente favorita dall'infiammazione eosinofila evolutasi in fibrosi.

In base ai dati attualmente pubblicati, l'EE non appare pertanto correlata al reflusso acido, pur potendo coesistere le due condizioni nel 10% dei pazienti nei quali si è ipotizzato che il reflusso patologico fosse secondario all'infiammazione determinata dall'intenso infiltrato eosinofilo. Nell'EE la pH-metria risulta quindi utile per individuare i pazienti con coesistente reflusso acido patologico che necessitano di uno specifico protocollo terapeutico (terapia dell'EE associata con PPI) e di *follow-up*. Viceversa, l'EE va sempre sospettata in un paziente con reflusso acido che non risponde alla terapia con PPI. L'avvento della pH-impedanzometria ha permesso di studiare gli episodi di RGE debolmente acidi e alcalini ► **Fig. 1** e **2**. *Rosen et al* [41] avevano ipotizzato che, poiché gli antigeni alimentari contribuiscono all'eziopatogenesi dell'EE, si potessero riscontrare in questi pazienti frequenti episodi di reflusso di materiale alimentare nel periodo post-prandiale (visualizzati come RGE alcalino). Nella rivalutazione retrospettiva di esami pH-impedanzometrici di pazienti con EE, con MRGE e con un gruppo di controllo - al contrario - si è evidenziato che i soggetti con EE non presentavano un aumentato numero di RGE alcalini, né una maggiore percentuale di RGE estesi alla porzione prossimale dell'esofago rispetto ai controlli. Anche la percentuale di tempo di esposizione della mucosa esofagea al materiale refluito risultava simile nei due gruppi. Ulteriori studi pH-impedanzometrici saranno necessari per contribuire a chiarire la fisiopatologia dell'EE e la sua eventuale relazione con il reflusso non acido e alcalino. L'influenza degli eosinofili sulla motilità e clearance esofagea e sul tono dello sfintere esofageo inferiore dovrà essere altresì approfondita.

L'iter diagnostico allergologico-autoimmunitario

Sandra Lucarelli - Francesca Anibaldi*

UOC Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

* U.O. di Gastroenterologia Pediatrica, Università Politecnica delle Marche

L'EE è una malattia infiammatoria cronica localizzata all'esofago la cui eziologia è ancora sconosciuta. Molti studi sembrano confermare come l'**allergia alimentare** giochi un ruolo significativo nella sua patogenesi. L'ipersensibilità agli alimenti può essere mediata sia da un meccanismo immunologico di tipo I, che vede in causa IgE specifiche per un determinato allergene alimentare sia da una reazione di tipo IV, cellulo-mediata, cosiddetta ritardata.

Tuttavia, alcuni autori non la considerano l'unica causa e sottolineano come altri possibili meccanismi allergici e immunologici possano giocare un ruolo importante nello sviluppo dell'esofagite eosinofila.

È importante sottolineare, ad esempio, come l'inalazione di **aereoallergeni** possa contribuire allo sviluppo o alla recrudescenza dell'esofagite eosinofila.

Recenti studi suggeriscono un'associazione tra la risposta infiammatoria eosinofila nelle vie aeree e la risposta infiammatoria a livello della mucosa esofagea. La teoria più accreditata sembra essere quella che ipotizza che l'antigene a livello intratracheale venga sospinto mediante il movimento ciliare verso l'esofago ove indurrebbe la reazione infiammatoria. Si è visto che pazienti con anamnesi per asma e/o rinocongiuntivite allergica, mantenuti a dieta costantemente per tutto l'anno, presentavano una ripresa sia clinica sia istologica di malattia nei periodi di esposizione ai pollini verso cui erano sensibilizzati e beneficiavano del simultaneo trattamento per l'allergia alimentare e per l'asma e/o rinite allergica.

Gli Skin prick test e gli Skin patch test, verso trofo e aereoallergeni, sono pertanto adatti a identificare possibili antigeni implicati nella patogenesi dell'EE ► **Figg. 1 e 2**.

Altri autori, inoltre, considerano l'EE un sottogruppo delle enteropatie eosinofile e, come tale, caratterizzato alla base da una **componente immuno-mediata**, causata da un difetto della risposta immunologica ancora sconosciuta.



Fig. 1 Skin prick test

Fig. 2 Skin patch test



Il **Panel** propone il seguente iter diagnostico allergologico/autoimmunitario per effettuare le indagini prioritarie in un paziente sospetto:

1. ANAMNESI FAMILIARE PER:

- allergie alimentari
- rinite e/o congiuntivite allergica
- asma
- patologie autoimmuni

2. ANAMNESI PERSONALE PER:

- manifestazioni cliniche (dermatite atopica, sintomi gastrointestinali, sintomi respiratori) in relazione all'assunzione di uno o più alimenti (quantità dell'alimento necessario allo scatenamento della reazione, alimento cotto o crudo, presunto tempo intercorso tra l'assunzione dell'alimento e la comparsa del sintomo)
- patologie autoimmuni

3. ESAMI DI LABORATORIO:

- eosinofilia periferica (ipereosinofilia presente generalmente nel 25-40% dei pazienti affetti)
- livelli di IgE sieriche (iperIgE presente generalmente nel 20-50% dei pazienti affetti)

4. TEST ALLERGOLOGICI:

Skin prick test verso trofo e aereoallergeni con estratti allergenici uniformi per tutti i Centri coinvolti.

Allergeni da utilizzare come pannello standard:

- alimenti: caseina, alfa-lattalbumina, beta-lattoglobulina, soia, riso, frumento, mais, uovo (albume e tuorlo), carni (bovina, pollo), pesce (merluzzo), crostacei, vegetali (pomodoro, patata), cacao, arachidi, nocciole;
- inalanti: acari della polvere, graminacee, composite, parietaria, olivo;
- eventuali altri allergeni suggestivi per la storia clinica.

La lettura verrà effettuata dopo 15 minuti valutando il diametro medio del pomfo che verrà considerato positivo se superiore a 3 mm rispetto al controllo negativo.

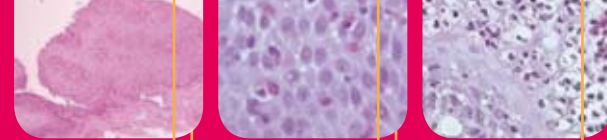
Prick by prick con l'alimento fresco (latte vaccino, uovo, vegetali eventualmente coinvolti). La lettura è identica a quella per i prick test.

Dosaggio IgE specifiche (CAP-RAST) verso gli allergeni risultati positivi al prick o se al paziente non è possibile sospendere la terapia antistaminica.

Patch test (dai 6 mesi di vita) **verso aereo e trofoallergeni** (latte vaccino, uovo, frumento, soia, riso, acari della polvere o eventuali altri allergeni sulla base della storia clinica).

I cibi freschi vengono posti su Finn Chambers (Merck o FIRMA) e posizionati nello spazio interscapolo-vertebrale al di sopra della spina della scapola. Il patch viene mantenuto in sede per 48 ore e la lettura viene effettuata dopo 20 minuti dalla sua rimozione.

La reazione verrà considerata positiva e classificata con + per eritema e papule isolate, ++ per eritema e papule, +++ per eritema e vescicole.



La dietoterapia

Giuseppe Morino - Rita Sforza Wietrzykowska - Graziella Guariso*

Dietologia Clinica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS di Roma
*Gastroenterologia, Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Padova

L'EE rappresenta una patologia di non facile diagnosi e trattamento legata a meccanismi immunoallergici in cui l'alimentazione gioca un ruolo fondamentale: pur non avendo al momento certezze sul ruolo patogenetico dei singoli alimenti nello sviluppo delle lesioni esofagee, la presenza di test cutanei e/o esami ematochimici specifici positivi per allergia per trofoallergeni, pongono questi test alla base di un percorso diagnostico e terapeutico.

Sul piano diagnostico, i vari studi ritengono fondamentale escludere quegli alimenti per i quali vi sia una **positività** ai test: se gli alimenti sono in numero **<10**, si consiglia una dieta di eliminazione oligoantigenica per 3 mesi. Al termine di questo periodo appare utile effettuare una nuova biopsia che definirà l'andamento delle lesioni e, di conseguenza, l'importanza di proseguire la dieta (una normalizzazione del reperto istologico di eosinofili indicherà l'alimento escluso come un fattore importante nello sviluppo della patologia, mentre la persistenza di un reperto patologico escluderà l'alimento presunto come fattore causale principale o indicherà la necessità di una dieta elementare).

Nel caso di **negatività** ai test e/o in presenza di una **positività** a un numero di alimenti **>10**, appare invece utile ricorrere a una dieta elementare per 8 settimane, seguita dalla ripetizione della biopsia.

I fattori implicati nella decisione della dietoterapia sono rappresentati dalla qualità di vita del paziente e della famiglia, dalla diagnosi "reale" di allergia alimentare, dalla fase dello sviluppo del paziente e dal grado di malnutrizione cronica. Nella valutazione nutrizionale, che precede la somministrazione di una dieta di esclusione, devono essere quantificati precisamente i fabbisogni nutrizionali globali per ogni paziente (calorie-vitamine-micro e macronutrienti).

La dieta ipoallergenica

Il riscontro di allergie specifiche a singoli alimenti (se in numero non >10) pone l'indicazione a diete ipoallergeniche prive di tali alimenti. Nel caso di bambini piccoli - di età inferiore a un anno - può essere utile, in ogni caso, ripartire da una formula a ridotta allergenicità (idrolisato "spinto" piuttosto che dieta elementare) per integrare gradualmente con alimenti meno allergizzanti (mais, riso, agnello, coniglio, pera, banana). Nei bambini più grandi in cui vi sia stato il riscontro di singole positività per alimenti di minore importanza nutrizionale (per esempio, frutta e verdura), può essere utile - per il primo periodo - escludere alimenti maggiormente allergizzanti come latte vaccino, uovo, grano.

La dieta elementare

Si caratterizza per un apporto nutrizionalmente adeguato attraverso l'uso di alimenti ad assai ridotta allergenicità: nel caso specifico, data l'elevata importanza dell'allergia nei meccanismi patogenetici e la necessità di avere apporti calorici e in nutrienti adeguati, è preferibile ricorrere a formule a base di aminoacidi, con apporti lipidici (presenza di MCT) e in carboidrati (assenza di lattosio) adeguati e facilmente digeribili. La dieta elementare può essere somministrata per os o per SNG: nel caso di importante disfagia e/o stenosi è preferibile l'uso di quest'ultima via, eventualmente associata a terapia medica (fluticasone

propionato ecc.). L'uso di altre formule (soia, riso, idrolisati) non appare adeguata in questa patologia. La possibilità poi di avere formule elementari liquide, nutrizionalmente complete, a base di aminoacidi di sintesi con un apporto elevato di MCT, senza lattosio e senza glutine, ma maggiormente palatabili in quanto aromatizzate, ne permette l'uso anche nei bambini più grandi.

Il challenge

Dopo un periodo di 3 mesi di dieta ipoallergenica, e/o dopo 8 settimane di dieta elementare, in presenza di un reperto bioptico negativo, si potrà effettuare il **Test di provocazione orale**: la reintroduzione può essere effettuata con un alimento a settimana, iniziando da quelli meno allergizzanti (mais, riso, agnello, coniglio, pera, banana) e comunque negativi per tutti i test allergometrici. Dopo l'introduzione di almeno 4 alimenti - e comunque dopo 8 settimane dall'inizio del challenge - è utile ripetere le biopsie esofagee: nel caso di biopsia nuovamente positiva è necessario escludere gli alimenti introdotti per altri 2 mesi e ripetere quindi la biopsia.

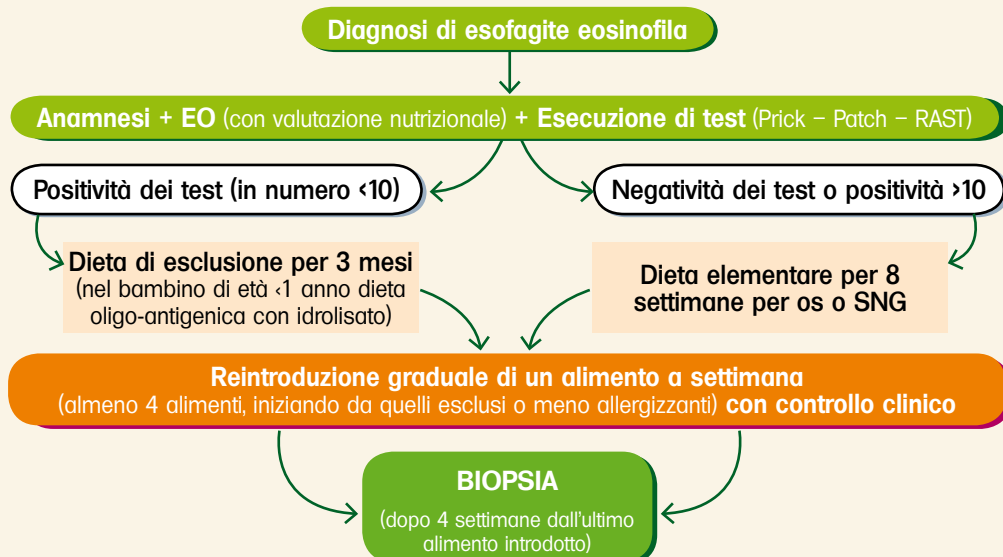
In corso di reintroduzione alimentare, e in assenza di sintomatologia, un aumento modesto di eosinofili permette un atteggiamento prudente di controlli clinici, con eventuale anticipo di biopsia, senza escludere gli alimenti introdotti - soprattutto in bambini più grandi - in cui un atteggiamento troppo restrittivo potrebbe provocare reazioni psicologiche negative.

Un atteggiamento egualmente prudente di osservazione clinica, **senza intervento dietetico restrittivo**, può essere indicato in soggetti con forte positività di test per aeroallergeni e/o in adolescenti con scarsa o assente sintomatologia.

Nel caso del paziente negativo a tutti i test allergologici vi è invece l'indicazione per una dieta libera, associata a prednisone, per indurre la remissione, fluticasone dipropionato e/o montelukast nel mantenimento.

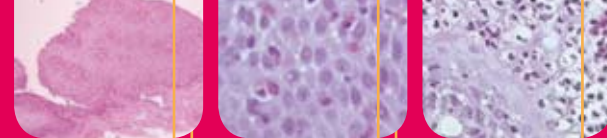
Il **Panel** propone il seguente percorso dietetico nei pazienti con EE

PERCORSO DIETETICO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO



Non si pone netta indicazione alla dietoterapia nei:

- pazienti con test alimentari negativi, positività per aeroallergeni e di età >2 anni, non malnutriti
- pazienti adolescenti, con test negativi, asintomatici



Il ruolo delle dilatazioni esofagee

Pietro Betalli

Clinica Chirurgica Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Padova

Da quanto emerge dalla letteratura, il ruolo delle dilatazioni esofagee nei pazienti adulti e pediatrici affetti da EE non è ancora ben definito e, al momento attuale, non esistono linee guida chiare e standardizzate. Fino a 5-6 anni fa in letteratura si riteneva che nell'EE, pur essendo spesso assenti stenosi esofagee ben visibili all'endoscopia, l'esofago presentasse un calibro ristretto responsabile dei problemi di disfagia segnalati dai pazienti. Per questo motivo veniva suggerito di eseguire sempre e comunque empiriche dilatazioni dell'esofago: queste manovre avrebbero sicuramente determinato un miglioramento della sintomatologia clinica. Nel 2003, Fox [55] esprime un concetto che cerca di modificare questo atteggiamento piuttosto invasivo. Secondo l'Autore, infatti, la disfagia nei pazienti affetti da esofagite eosinofila può dipendere dalla presenza di stenosi fibrotiche, anche se in moltissimi pazienti non sono evidenziabili chiare stenosi all'endoscopia. L'Autore sospetta che gli episodi di *food impaction* dipendano più da un problema di dismotilità esofagea che da vere e proprie stenosi organiche del lume esofageo. Sulla scia di queste affermazioni sono stati pubblicati alcuni report nei quali le dilatazioni dell'esofago vengono riferite piuttosto rischiose per l'elevato pericolo di perforazione e di scarsa utilità nella stragrande maggioranza dei casi. Potter [56] nel 2004, analizzando la propria casistica di 29 pazienti seguiti nell'arco di 4 anni, conclude che le dilatazioni esofagee siano indicate solo nei pazienti con ripetuti episodi di *food impaction*. Queste devono essere eseguite con massima cautela e con *bougies* di piccolo calibro. Con l'introduzione del trattamento farmacologico, in ogni caso, le dilatazioni hanno assunto un ruolo marginale nel trattamento dell'esofagite eosinofila, e andrebbero effettuate nei pazienti con disfagia persistente nonostante la terapia medica. Kaplan [57] ribadisce quanto affermato da Potter: nell'EE esiste un elevato rischio di perforazione dell'esofago durante le dilatazioni. Prima di prendere in considerazione ogni trattamento più invasivo vengono perciò suggerite almeno 8 settimane di terapia medica. Gli autori raccomandano, in conclusione, di eseguire dilatazioni esofagee solo nei pazienti che non rispondono alla terapia medica o che presentano stenosi francamente ostruenti il lume esofageo. Anche Liacouras [58], nel 2006, ribadisce l'elevato rischio di perforazione esofagea durante le dilatazioni dei pazienti affetti da esofagite eosinofila. Sostiene inoltre che la dilatazione meccanica sia più efficace della dilatazione pneumatica e che, molto spesso, la semplice introduzione dello strumento attraverso la stenosi esofagea sia sufficiente per ottenere benefici nei bambini affetti da esofagite eosinofila. Da quanto emerso dall'analisi della letteratura più recente possiamo affermare che le dilatazioni esofagee non siano sempre necessarie nei pazienti affetti da esofagite eosinofila. Queste manovre dovrebbero essere eseguite solo quando sono presenti stenosi esofagee ben riconoscibili, non transitabili dall'endoscopio, allo scopo di risolvere la disfagia acuta e di permettere l'esecuzione di biopsie diagnostiche. La dilatazione va inoltre eseguita con dilatatori tipo Savary (e filo guida) e non deve essere mai particolarmente "spinta" (calibro massimo consigliato Savary 11) per l'elevato rischio di provocare perforazioni esofagee.

Il **Panel** propone dilatazioni esofagee in caso di stenosi esofagee da EE ben riconoscibili, non transitabili dall'endoscopio, con dilatatori di tipo semirigido (Savary, previo filo guida); calibro massimo consigliato Savary 11 mm di diametro

La terapia farmacologica

Osvaldo Borrelli

UOC Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Terapia Steroidea

I corticosteroidi inibiscono la sintesi e la secrezione di citochine che influenzano la crescita, la differenziazione e l'attivazione degli eosinofili.

I bambini affetti da EE non responsivi alla dieta di eliminazione, o che non possono tollerare i trattamenti dietetici, traggono beneficio dalla somministrazione per via sistemica o topica dei corticosteroidi.

Gli **steroidi sistemici** sono generalmente utilizzati nelle fasi di acuzie, mentre gli steroidi topici sono impiegati nel controllo a lungo termine della sintomatologia.

Liacouras et al [59] hanno trattato 21 bambini affetti da EE con terapia corticosteroidica orale per 1 mese, osservando una significativa risposta clinica già dopo una settimana.

In uno studio retrospettivo su 39 bambini affetti da EE lo stesso gruppo ha successivamente documentato l'efficacia degli steroidi sistemici nell'induzione della remissione sia clinica che istologica.

In corso di terapia con metilprednisolone (1.5 mg/kg/die; dose massima 40 mg) il numero degli eosinofili per HPF si riduceva da una media di 33.5 ± 9.5 a una media di 0.9 ± 0.6 . Sei mesi dopo la sospensione della terapia il numero degli eosinofili ritornava ai valori documentati prima della terapia (28.7 ± 5.8).

Clinicamente, 27 dei 29 bambini con sintomi acido-correlati, e tutti i pazienti con disfagia, erano diventati asintomatici in corso di terapia, per ripresentare la stessa sintomatologia in 6 mesi dalla sospensione del trattamento.

In un tentativo di ridurre l'esposizione agli steroidi, l'uso dei **corticosteroidi per via topica** come alternativa al trattamento per l'EE è stato riportato per la prima volta da *Faubion et al* [61]. Il fluticasone dipropionato e il betametasone spray venivano somministrati per os con un dosatore ai pazienti con EE.

I soggetti non inalavano, ma deglutivano lo steroide, così da utilizzare l'azione antinfiammatoria topica sulla mucosa esofagea.

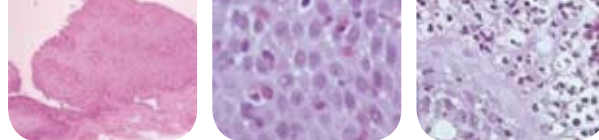
Da allora, molti altri studi (su oltre 70 bambini e adulti) hanno riportato trattamenti riusciti con steroidi topici, in particolare fluticasone dipropionato.

In uno studio retrospettivo su 20 bambini *Noel et al* [62] hanno documentato come quelli non-allergici avessero un'eccellente risposta al fluticasone dipropionato, a differenza dei pazienti in cui era identificabile un'allergia: questi ultimi, infatti, mostravano una parziale risposta nel 20% e nessuna risposta nel 20% dei casi.

Gli autori quindi suggerivano che quei pazienti con EE non responsivi alla terapia dietetica, sebbene in presenza di allergie identificabili, potessero presentare una riduzione della risposta al trattamento con fluticasone.

Questi dati differiscono da quelli riportati da *Teitelbaum et al* [63] in uno studio prospettico in cui tutti i pazienti trattati con fluticasone hanno presentato una risoluzione della sintomatologia, anche se precedentemente non responsivi alla dieta di eliminazione.

Recentemente, *Konikoff et al* [64] hanno valutato l'efficacia del fluticasone dipropionato in uno studio doppio-cieco, placebo-controllato. Trentasei bambini sono stati randomizzati a ricevere fluticasone dipropionato (800 µg/die, in 2 somministrazioni) o placebo,



per un periodo di 3 mesi. Il 50% (10/20) dei pazienti trattati con fluticasone ha mostrato una remissione istologica, rispetto al 9% (1/11) dei soggetti trattati con placebo, con una risposta maggiore nei pazienti non allergici.

Inoltre, la risoluzione della sintomatologia è stata riportata nel 67% degli individui in terapia con fluticasone, rispetto al 27% dei pazienti in terapia con placebo.

La terapia con fluticasone dipropionato è molto attraente, perché solo l'1% del farmaco viene assorbito per via sistemica e si sottopone a un rapido metabolismo epatico.

Il più importante effetto collaterale è l'infezione da *Candida* a livello orale e esofageo, trattata con successo con fluconazolo.

Inoltre, la deglutizione del fluticasone dipropionato sembra rappresentare un'importante alternativa alla terapia nutrizionale, poiché non prevede formule scarsamente palatabili, e non richiede un'alimentazione attraverso un sondino nasogastrico, mostrando - allo stesso tempo - efficacia e un buon profilo di sicurezza.

Come per i cortisonici sistemici, è importante evidenziare come, in tutti gli studi di *follow-up*, la sospensione della terapia con fluticasone dipropionato si associ alla ricomparsa in un periodo di 6 mesi sia della sintomatologia clinica sia della eosinofilia tissutale a livello della mucosa esofagea.

Paragonando l'efficacia della somministrazione sistemica di corticosteroidi (prednisone) a quella topica (fluticasone) in un trial pediatrico randomizzato che ha interessato 80 pazienti, *Schaefer et al* [69], nel 2008, hanno concluso che non vi siano differenze significative sulla risoluzione dei sintomi, sulla percentuale delle recidive cliniche e sul tempo delle stesse.

Recentemente è stato riportato l'utilizzo della budesonide topica in 2 bambini che non avevano tollerato la terapia con fluticasone dipropionato.

Entrambi i pazienti sono stati sottoposti a terapia con budesonide sciroppo (500 mg; 2 volte/die) miscelata con zuccheri in modo da ottenere una sospensione viscosa. Un paziente ha presentato una completa remissione clinica e istologica, mentre l'altro ha riportato un miglioramento clinico in assenza di una normalizzazione dell'eosinofilia tissutale.

Trattamenti potenziali

La documentazione emersa negli ultimi anni di un gruppo di pazienti non responsivi alla terapia steroidea ha spinto all'utilizzo di altre forme di terapia antinfiammatoria.

Attwood et al [66] hanno descritto l'utilizzo del montelukast nella terapia della EE.

Il montelukast è un inibitore selettivo dei recettori D4 dei leucotrieni ed è utilizzato con successo nella terapia dell'asma.

Sempre in questi studi *Attwood et al* hanno trattato 8 pazienti adulti iniziando con un dosaggio di 10 mg/die, per incrementare la dose in base alla tolleranza individuale e al controllo della sintomatologia, fino a un massimo di 100 mg/die.

Dopo aver ottenuto il controllo clinico, il dosaggio è stato ridotto a un livello di mantenimento (compreso tra 20 e 40 mg/die).

Sette pazienti hanno mostrato una remissione clinica anche in assenza di una modificazione della eosinofilia tissutale.

Negli ultimi anni evidenze sperimentali hanno chiarito il ruolo chiave della IL5 nella patogenesi dell'EE, suggerendo un suo utilizzo come possibile target terapeutico.

In modelli murini, anticorpi monoclonali anti-IL5 hanno mostrato notevole efficacia nell'inibizione dello sviluppo di una EE sperimentale.

Nell'uomo il mepolizumab, anticorpo umanizzato anti-IL5, è stato utilizzato con successo in 4 pazienti con sindrome ipereosinofilica, suggerendo un suo potenziale efficacia nella EE. Studi su larga scala che prevedono l'utilizzo del mepolizumab sono attualmente in corso.

Infine, *Blanchard et al* [68] hanno documentato in un modello sperimentale murino le potenzialità terapeutiche di un anticorpo anti-IL13 nelle patologia infiammatoria aerea ed esofagea, correlata all'attività eosinofilica, suggerendo un suo potenziale utilizzo nel trattamento della EE nell'uomo.

Il Panel propone:

- corticosteroidi per via sistemica (prednisone o metilprednisolone 1.5 mg/kg/die in due somministrazioni per 2-4 settimane, poi a scalare 10 mg/settimana): per indurre la remissione clinica in caso di stenosi esofagee severe e grave flogosi a livello istologico
- corticosteroidi per via topica: fluticasone dipropionato in puff deglutiti (>30 kg 250 mcg per 2 volte/die; <30 kg 125 mcg per 2 volte/die) in caso di pazienti in cui non si sia identificata una chiara allergia alimentare, in soggetti positivi ad aero allergeni, in pazienti con test ed anamnesi negativa per allergie. Cicli di 3 - 6 mesi, ripetibili
- inibitori di LT per controllare i sintomi

Esofagite eosinofila e chirurgia: l'importanza di conoscere la patologia

Marco Brunero - Luigi Dall'Oglio*

Divisione di Chirurgia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Maggiore della Carità di Novara

*UOC Chirurgia Endoscopia Digestiva, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS di Roma

L'EE è ormai ufficialmente riconosciuta come patologia emergente, ancora sottostimata. È importante, anche per il chirurgo, conoscerne bene le caratteristiche per porre una diagnosi adeguata e non incorrere in errori terapeutici gravi: la patologia va pertanto adeguatamente affrontata in équipe con specialisti dedicati (gastroenterologo, pediatra, allergologo, dietista e chirurgo pediatra).

La diagnosi differenziale va posta attentamente con la MRGE, gastroenterite eosinofila primitiva, infezioni parassitarie, Malattia di Crohn e neoplasie. La diagnosi di EE si pone quando si è in presenza di un quadro clinico talvolta caratteristico, altre volte aspecifico, di biopsie esofagee con eosinofili \geq a 15/HPF, pH-metria negativa (utile ove possibile impedenzometria per reflussi alcalini), scintigrafia con rallentato svuotamento gastrico e resistenza a un trattamento antiacido (IPP).

Il trattamento è *non chirurgico* e, come precedentemente descritto, si avvale di terapia cortisonica (per os e inalatoria) nonché dietetica (eliminazione di alimenti allergizzanti o dieta semielementare-elementare).

Lo spazio riservato al trattamento chirurgico è limitato solo a casi molto particolari in cui l'infiammazione locale da eosinofili si sovrappone ad altre patologie che ne complicano il decorso.

Sempre più evidente appare inoltre la necessità di individuare con chiarezza la *Sindrome da overlap*: EE e MRGE coesistenti, o MRGE con EE secondaria o anche EE con MRGE conseguente ► **Fig. 1.**



Fig. 1 Quadro endoscopico overlap EE-MRGE

Secondo *Liacouras et al* (1998) l'1% dei pazienti pediatrici con MRGE è affetto da EE; secondo *Fox VL et al* (2002), il 6% dei pazienti con esofagite è affetto da EE.

La più evidente difficoltà interpretativa è legata alla presenza contemporanea di EE con eosinofilia mucosale esofagea marcata, ben oltre il *cut-off* individuato specifico dell'esofagite peptica, e MRGE concomitante con tutte le sue possibili complicanze.

In letteratura sono presenti varie segnalazioni in cui l'ipereosinofilia è associata a patologie di interesse chirurgico quali diverticolo esofageo, perforazione spontanea dell'esofago, anello di Schatzkis, acalasia esofagea.

L'infiammazione della parete esofagea con infiltrato eosinofilo massivo potrebbe comportare un rallentamento della *clearing* con un aumento del tempo di contatto tra l'acido gastrico e la mucosa esofagea, con incremento del reflusso acido. A volte l'incontinenza dello sfintere esofageo inferiore è primaria, con evidenza di ernia jatale da scivolamento: qualora il paziente fosse resistente al trattamento medico e sviluppasse complicanze gravi (esofago di Barrett, stenosi esofagea recidivante) un trattamento chirurgico del reflusso potrebbe essere risolutivo ► **Fig. 2A-B-C-D.**

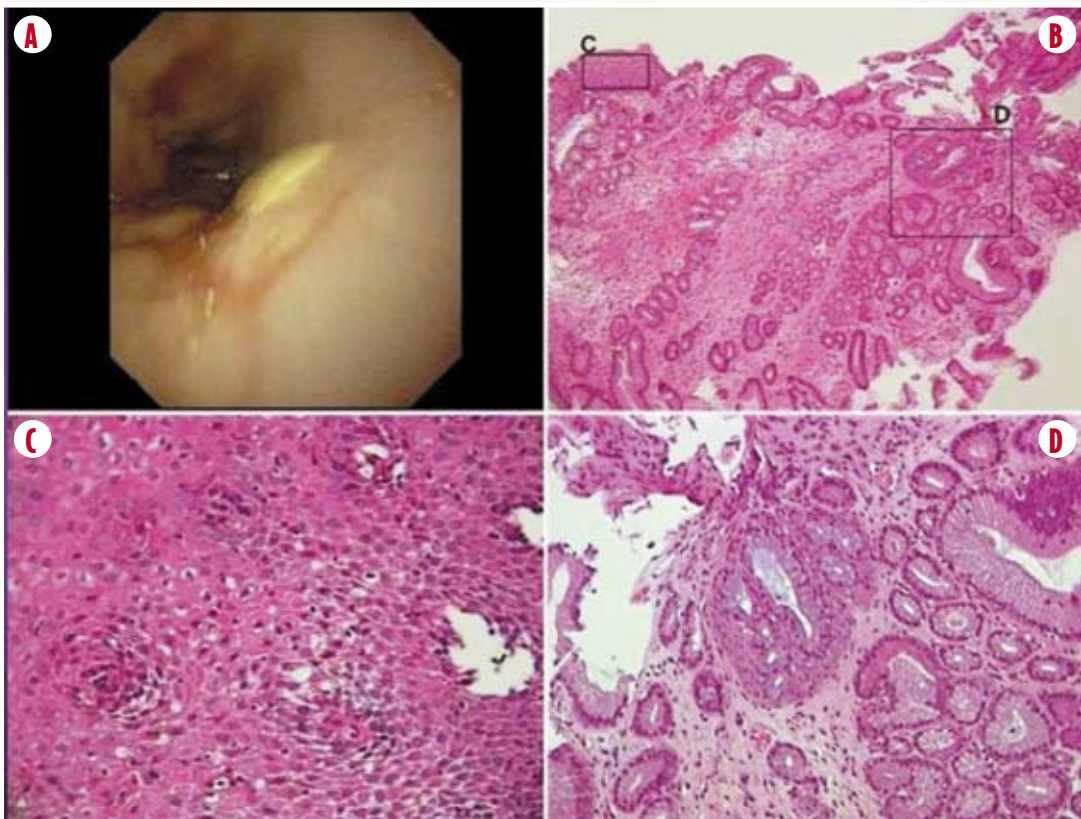


Fig. 2A-B-C-D Esofagite eosinofila ed esofago di Barrett

Per gentile concessione di Paola Francalanci, Anatomia Patologica,
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma

Ogni caso, per la sua singolarità, va diligentemente valutato e discusso da un'équipe di specialisti dedicati; lo spazio riservato al trattamento chirurgico è sempre comunque molto ridotto, ma da considerare attentamente in casi selezionati.

Il **Panel** propone la plastica antireflusso a quei pazienti con EE con grave MRGE concomitante, che non migliora con il trattamento medico

Paola De Angelis

UOC Chirurgia Endoscopia Digestiva, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS di Roma

In conclusione, appare ormai evidente che l'EE rappresenti una patologia complessa, la cui diagnosi non è solo istologica, ma si avvale di valutazioni globali cliniche e strumentali e necessita di essere rivisitata durante tutto il *follow-up*, in funzione delle eterogenee risposte individuali ai trattamenti effettuati. Sintetizzando le proposte del Panel, si pone indicazione all'esecuzione di **EGDS con biopsie multiple** nei pazienti che presentino caratteristiche cliniche sospette di EE; il quadro endoscopico suggestivo di EE comprende friabilità, strie longitudinali, placche biancastre, esofago ad anelli.

Le biopsie devono essere effettuate **a livello di tutto l'esofago** per la diagnosi istologica e per l'esclusione di esofagite peptica, infettiva o autoimmune e **a livello gastroduodenale** per escludere la gastroenterite eosinofila.

Effettuata la diagnosi clinica e istologica di EE - e inquadrato il paziente dal punto di vista anamnestico (familiarità o anamnesi personale immunoallergologica) anche al fine di escludere una MRGE primitiva - è possibile effettuare un ciclo di terapia con IPP per 8 settimane, verificandone la risposta, oppure una **pH-metria** delle 24 ore (meglio, ormai, la **pH-impedenzometria**). Contemporaneamente, il paziente deve essere introdotto nell'**iter diagnostico allergologico**, per l'identificazione di un possibile allergene implicato (IgE sieriche, eosinofilia periferica; prick test per aeroallergeni e trofoallergeni con estratti allergenici; prick by prick con l'alimento fresco; dosaggio IgE specifiche verso gli allergeni risultati positivi al prick o, se il paziente è in terapia antistaminica; patch test con estratti freschi verso aereo e trofoallergeni).

Se viene identificato l'allergene alimentare presumibilmente in causa si può iniziare una **dieta di esclusione** mirata per 3 mesi, in pazienti con meno di 10 allergeni identificati; nei soggetti con positività superiore ai 10 allergeni, e quando non è stato identificato l'allergene nel paziente con grave malnutrizione o disfagia, può essere proposta una **dieta elementare** per 8 settimane, con successiva reintroduzione graduale di alimenti, seguita da controlli endoscopici seriati per mettere in evidenza eventuali alterazioni esofagee macroscopiche e istologiche. Una **dieta libera** può rimanere un'alternativa nell'ipotesi che non sia implicato nell'etiopatogenesi un trofoallergene, bensì un aeroallergene.

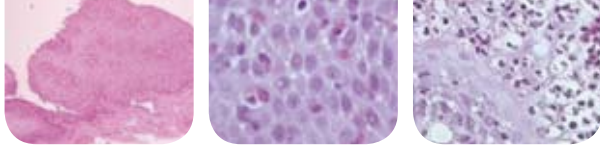
La **dietoterapia** nell'EE è considerata dalla maggioranza degli studiosi un presidio efficace in molti pazienti pediatrici: decidendo di proporre una dieta specifica, bisogna però sempre confrontarsi con la qualità di vita del bambino e della sua famiglia.

La **terapia farmacologica** per l'EE comprende numerose opzioni, da scegliere in base all'andamento clinico, alle alterazioni anatomiche e al grado di interessamento flogistico istologico.

I **PPI** vengono usati in fase diagnostica (resistenza a PPI: sospetta EE), in caso di concomitante GERD secondario alla dismotilità causata dalla EE (infiltrazione eosinofila coinvolgente mucosa, sottomucosa fino alla tonaca muscolare) o in corso di corticoterapia sistemica.

I **corticosteroidi** migliorano significativamente la sintomatologia e l'eosinofilia mucosale esofagea, con recidive a distanza dalla sospensione farmacologica.

Gli steroidi **sistemici**, nonostante gli effetti collaterali, conservano un ruolo nell'emergenza: nei pazienti con una disfagia grave, malnutrizione severa, impossibilità ad assumere alimenti per os, scialorrea, intensa flogosi esofagea con stenosi serrate: si consiglia alla diagnosi un ciclo di 2-4 settimane di prednisone o metilprednisolone.



I corticosteroidi **topici** (fluticasone dipropionato spray deglutito, budesonide sospensione orale viscosa) sono stati introdotti nella terapia di mantenimento con interessanti risultati per l'efficacia clinica e istologica, per i limitati effetti collaterali (sovrainfezioni micotiche a livello oro-esofageo, tipo *Candida*), anche se il beneficio tende a scomparire dopo la sospensione.

Allo scopo di alleviare i sintomi senza modificare l'eosinofilia mucosa, nella sintomatologia disfagica persistente sono stati proposti gli inibitori selettivi del recettore D4 dei leucotrieni (**montelukast** 10mg/die la sera).

La terapia biologica ha già offerto promettenti risultati, ma deve essere ancora approvata per protocolli definitivi nell'EE. L'interleuchina 5 (IL-5) è una citochina regolatoria di vari processi associati alla presenza di eosinofili, implicata nella patogenesi dell'EE sperimentale nei topi, al centro dell'interesse scientifico per la realizzazione della terapia con mepolizumab (anticorpi umanizzati contro l'IL-5), ancora in fase di verifica per la terapia iniziale e di mantenimento dell'EE.

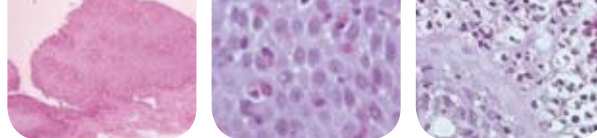
Nel *follow-up* il paziente prosegue la dieta di esclusione dell'allergene o agli allergeni responsabili della flogosi, quando identificati. In caso di assenza di presunta causa, rimane utile la programmazione di cicli di fluticasone dipropionato, in puff deglutiti, da associare ad anti-leucotrieni per il controllo dei sintomi.

L'**endoscopia** con biopsie esofagee multiple rappresenta l'indagine diagnostica più utile per verificare la reale remissione della malattia. Non è sempre considerata indispensabile, soprattutto nel paziente asintomatico, salvo durante le fasi di riacutizzazione clinica o nel *follow-up* a lungo termine, per mettere in evidenza eventuali alterazioni causate dalla flogosi cronica. È invece sicuramente importante che venga effettuata un'endoscopia dopo 8 settimane di dieta elementare e dopo 3 mesi di dieta di esclusione/oligoantigenica, per pianificare i successivi passi terapeutici. Se si evidenzia un'istologia negativa per abnorme infiltrato eosinofilo, è possibile una reintroduzione degli alimenti, ripetendo l'EGDS 4 settimane dopo la reintroduzione dell'ultimo, considerando attentamente la sintomatologia clinica. Se l'istologia risulta ancora positiva per infiltrazione eosinofila si dovrebbe proporre nuovamente una dieta elementare per altre 8 settimane, reintroducendo successivamente gli alimenti in base all'andamento clinico.

Le **dilatazioni esofagee**, considerate molto rischiose data la fragilità della parete esofagea affetta dalla malattia, devono essere ormai programmate soltanto per permettere l'esecuzione, in caso di stenosi esofagea serrata, di prelievi biotici e quindi per formulare una diagnosi istologica, oltre che per risolvere la disfagia acuta e consentire il passaggio, attraverso l'esofago, di saliva e alimenti liquidi prima di iniziare la terapia corticosteroidica di attacco.

L'EE è una malattia cronica che necessita di terapie di lunga durata, che devono essere adattate al singolo paziente in base al quadro clinico, alle condizioni generali e nutrizionali, alla *compliance* personale e familiare e anche agli aspetti psicologici rilevati.

Dieta e farmaci antinfiammatori sono al momento i presidi terapeutici più utilizzati, pur non esistendo alcun trial randomizzato controllato che comprovi la maggior efficacia dell'uno rispetto all'altro trattamento. Il ruolo primario della terapia rivolta verso questa patologia rimane l'approccio nei confronti delle **acuzie** e la prevenzione delle **complicanze**, oltre che il mantenimento della remissione clinica. È sempre opportuno definire, durante tutto il decorso della malattia, non soltanto in fase diagnostica, l'entità della **MRGE** coesistente, pre-esistente o conseguente l'EE, per poterla fronteggiare anche, se necessario, con la **chirurgia**.



Tab. I Quesiti irrisolti

- Incidenza/prevalenza in Italia
- Etiologia e patogenesi
- Eterogeneità delle manifestazioni cliniche endoscopiche (distinti meccanismi fisiopatologici o diversi stadi della stessa patologia?)
- Correlazione con la malattia da reflusso gastroesofageo (due entità indipendenti o correlate?)
- Metodo di scelta per l'identificazione di allergeni implicati
- Biomarkers non invasivi attendibili di attività
- Prognosi
- Gestione dei pazienti asintomatici con eosinofilia mucosale persistente
- Eticità del *challenge* orale durante il *follow-up*
- Terapia a lungo termine, di mantenimento
- Eosinofilia mucosale legata alla MRGE

La nostra attenzione è diretta verso l'osservazione della storia naturale di cui si conosce troppo poco per trarre conclusioni definitive. In particolare non è noto quanto, nel paziente asintomatico, la flogosi cronica eosinofila persistente possa predisporre a quadri pre-neoplastici. Non è a tal punto possibile definire i tempi esatti del monitoraggio endoscopico-istologico e la sua utilità. La ricerca futura dovrebbe essere focalizzata sulla prevalenza della malattia, sugli esiti a lungo termine e sul migliore approccio diagnostico e terapeutico.

L'EE, oggi sempre meglio diagnosticata e nota nonostante la persistenza di numerosi quesiti irrisolti ▶ **Tab. I**, richiama numerose professionalità mediche - allergologi, gastroenterologi, patologi, internisti, pediatri, otorinolaringoiatri e chirurghi - che dovrebbero essere coinvolte nell'obiettivo comune di raggiungere la gestione multidisciplinare più completa del paziente affetto ▶ **Fig. I**.

Fig. I Reclutamento dei pazienti da introdurre nella diagnostica per EE

IDENTIFICAZIONE DEI PAZIENTI AFFETTI

A **Pazienti con sintomi/segni SPECIFICI**
disfagia (*food impaction*), scialorrea;
paziente atopico con MRGE resistente ai PPI

B **Pazienti con sintomi/segni ASPECIFICI**
vomito, rigurgito, rifiuto dell'alimentazione,
dolore retrosternale, epigastrico,
toracico (non cardiaco), piroisi,
scarso accrescimento, malnutrizione cronica

C **Pazienti sottoposti a EGDS per altri motivi**
quadri macroscopici sospetti

**EGDS
+
BIOPSIE**

Introduzione

- 1 **Markowitz JE, Liacouras CA.** Eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin N Am* 2003;32:949-966
- 2 **Noel RJ, Tipnis NA.** Evidence-based guidelines for the management of EE are not currently available. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006 Jul;70(7):1147-53
- 3 **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;133:1342-1363
- 4 **Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E et al.** Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198-1206
- 5 **De Angelis P, Markowitz JE, Torroni F et al.** Pediatric eosinophilic esophagitis: towards early diagnosis and best treatment. *Digestive and Liver Disease* 2006;38:245-51
- 6 **Sant'Anna A, Rolland S, Fournie JC et al.** Eosinophilic esophagitis in children: symptoms, histology and pH probe results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:373-377
- 7 **Gupte AR, Draganov PV.** Eosinophilic esophagitis. *World J Gastroenterol* 2009 Jan;7;15(1):17-24

Epidemiologia e quadri clinici

- 8 **Rothenberg ME, Mishra A, Collins MH, Putnam PE.** Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:891-894
- 9 **Winter HS, Madara JL, Stafford RJ et al.** Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1982;83:818-823
- 10 **Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME.** Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351:940-1
- 11 **Rothenberg ME.** Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:11-28
- 12 **Mishra A, Hogan S, Brandt E, Rothenberg ME.** An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest* 2001;107:83-90
- 13 **Mishra A, Rothenberg ME.** Intratracheal IL-13 induces eosinophilic esophagitis by an IL-5, eotaxin-1, and STAT6-dependent mechanism. *Gastroenterology* 2003;125:1419-1427
- 14 **Schmid-Grendelmeier P, Altnauer F, Fischer B et al.** Eosinophils express functional IL-13 in eosinophilic inflammatory disease. *J Immunol* 2002;169:1021-1027

- 15 **Liacouras CA.** Eosinophilic esophagitis in children and adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003 Nov-Dec;37 Suppl 1:S23-8
- 16 **Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C et al.** The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1422-30
- 17 **Cheung KM, Oliver MR, Cameron DJ et al.** Esophageal eosinophilia in children with dysphagia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:498-503
- 18 **Khan S, Orenstein SR, Di Lorenzo C et al.** Eosinophilic esophagitis: strictures, impactions, dysphagia. *Dig Dis Sci* 2003;48:22-29
- 19 **Fox VL, Nurko S, Teitelbaum JE et al.** High-resolution EUS in children with eosinophilic "allergic" esophagitis. *Gastrointestinal Endosc* 2003;57:30-36
- 20 **Vanderheyden AD, Petras RE, DeYoung BR, Mitros FA.** Emerging eosinophilic (allergic) esophagitis: increased incidence or increased recognition? *Arch Pathol Lab Med* 2007 May;131(5):777-9
- 21 **Prasad GA, Talley NJ, Romero Y et al.** Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2007 Dec;102(12):2627-32

Diagnosi differenziale

- 22 **De Angelis P, Morino G, Pane A et al.** Eosinophilic esophagitis: management and pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 2008 Apr;9(5):731-40. Review

L'endoscopia

- 23 **Fox VL, Nurko S et al.** Eosinophilic esophagitis: it's not just kid's stuff. *Gastrointest Endosc* 2002;56(2):260-70
- 24 **N.S. Mann, J.W. Leung.** Pathogenesis of esophageal rings in eosinophilic esophagitis. *Medical Hypotheses* 2005;64:520-3
- 25 **Anned A.** A novel endoscopic appearance of idiopathic eosinophilic esophagitis. *Endoscopy* 2000;32(6): S33
- 26 **Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q et al.** Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006;64:313-319

L'istologia

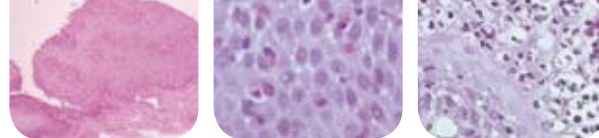
- 27 **Dahms BB.** Reflux esophagitis: sequelae and differential diagnosis in infants and children including eosinophilic esophagitis. *Pediatr Dev Pathol* 2004;7(1):5-16
- 28 **Ngo P, Furuta GT, Antonioli DA et al.** Eosinophils in the esophagus-peptic or allergic eosinophilic esophagitis? Case series of three patients with

esophageal eosinophilia. *Am J Gastroent* 2006;101:1666-70

- 29 **Steiner SJ, Kernek KM, Fitzgerald JE.** Severity of basal cell hyperplasia differs in reflux versus eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006 May;42(5):506-509
- 30 **Lee RG.** Marked eosinophilia in esophageal mucosal biopsies. *Am J Surg Pathol* 1985;9:475-479
- 31 **Walsh SV, Antonioli DA, Goldman H et al.** Allergic esophagitis in children: a clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol* 1999;23:390-396
- 32 **Parfitt JR, Gregor JC, Suskin NG et al.** Eosinophilic esophagitis in adults: distinguishing features from gastroesophageal reflux disease. A study of 41 patients. *Modern Pathology* 2006;19:90-96
- 33 **Rodrigo S, Abboud C, Oh D et al.** High intraepithelial eosinophil counts in esophageal squamous epithelium are not specific for eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2008 Feb;103(2):435-42

Esofagite eosinofila, reflusso gastroesofageo e pH-metria: quale correlazione?

- 34 **Winter HS, Madara JL, Stafford RJ et al.** Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1982;83:818-823
- 35 **Landres RT, Kuster GG, Strum WB.** Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978;74:1298-1301
- 36 **Walsh SV, Antonioli DA, Goldman H et al.** Allergic esophagitis in children. *Am J Surg Pathol* 1999;23:390-396
- 37 **Steiner SJ, Gupta SK, Croffie JM et al.** Correlation between number of eosinophils and Reflux Index on same day esophageal biopsy and 24 hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 2004;99:801-805
- 38 **Lim JR, Gupta SK, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Molleston JP et al.** White specks in the esophageal mucosa: an endoscopic manifestation of non-reflux eosinophilic esophagitis in children. *Gastrointest Endosc* 2004;59(7):835-8
- 39 **Sant'Anna AM, Rolland S, Fournet JC et al.** Eosinophilic esophagitis in children: symptoms, histology and pH probe results. *JPGN* 2004;39:373-377
- 40 **Remedios M, Campbell C, Jones DM et al.** Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 2006;63:3-12
- 41 **Rosen R, Furuta GT et al.** Role of acid and nonacid reflux in children with eosinophilic esophagitis compared with patients with gastroesophageal reflux and control patients. *JPGN* 2008;46:520-523



L'iter diagnostico allergologico-autoimmunitario

- 42 **Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA.** The use of skin prick test and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:363-368
- 43 **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;95:336-343
- 44 **Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA.** Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003;98:777-782

La dietoterapia

- 45 **Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH et al.** Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: An 8-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:731-8
- 46 **Ferguson DD, Foxx-Orenstein E.** Eosinophilic esophagitis: an update. *Diseases of the esophagus* 2007;20:2-8
- 47 **Furuta GT, Straumann et al.** Review article: the pathogenesis and management of eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:173-82
- 48 **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 Sep;4(9):1097-102
- 49 **Liacouras CA.** Eosinophilic esophagitis: treatment in 2005. *Curr Opin Gastroenterology* 2006;22:147-152
- 50 **Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA.** Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003 Apr;98(4):777-82
- 51 **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 Oct;95(4):336-43
- 52 **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; Feb;119(2):509-11

Il ruolo delle dilatazioni esofagee

- 53 **Langdon DE.** Congenital esophageal stenosis, corrugated ringed esophagus, and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1572-75
- 54 **Vasiliopoulos S.** The small-caliber esophagus: an unappreciated cause of dysphagia for solids in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2002;55:99-106
- 55 **Fox VL.** High-resolution EUS in children with eosinophilic "allergic" esophagitis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003;57 (1):30-36
- 56 **Potter JW.** Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrointestinal Endoscopy* 2004;59:355-61
- 57 **Kaplan M.** Endoscopy in eosinophilic esophagitis: "feline" esophagus and perforation risk. *Clin Gastroenterology and Hepatology* 2003;1:433-437
- 58 **Liacouras CA.** Eosinophilic esophagitis: treatment in 2005. *Current Opinion in Gastroenterology* 2006;22 147-52

La terapia farmacologica

- 59 **Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K et al.** Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:380-385
- 60 **Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E et al.** Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198-206
- 61 **Faubion W, Perrault J, Burgart L et al.** Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:90-93
- 62 **Noel RJ, Putnam PE, Collins MH et al.** Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:568-575
- 63 **Teitelbaum et al.** Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterol* 2002;122:1216-1225
- 64 **Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C et al.** A randomized, double-blind placebo controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol* 2006;131:1381-1391
- 65 **Aceves SS, Dohil R, Newbury RD et al.** Topical viscous budesonide suspension for treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:705-706
- 66 **Attwood SEA, Lewis CJ, Bronder CS et al.** Montelukast eosinophilic esophagitis:

a novel treatment using. *Gut* 2003;52:181-185

- 67 **Garrett JK, Jameson SC, Thomson B et al.** Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:115-9
- 68 **Blanchard C, Mishra A, Saito-Akei H et al.** Inhibition of human interleukin-13-induced respiratory and esophageal inflammation by anti-human-interleukin-13 antibody (CAT-354). *Clin Exp Allergy* 2005;35:1096-1103
- 69 **Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP et al.** Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(2):165-73

Esofagite eosinofila e chirurgia: l'importanza di conoscere la patologia

- 70 **Furuta GT, Straumann A.** Review article: the pathogenesis and management of eosinophilic esophagitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2006;24(2),173-182
- 71 **Meckelemburg I, Weber C, Folwaczny C.** Spontaneous recovery of dysphagia by roptur of an esophageal diverticulum in eosinophilic esophagitis. *Dig.Dis.Sci* 2006 Jul;51(7):1241-2
- 72 **Prasad GA, Arora AS.** Spontaneous perforation in the ringed esophagus. *Dis. Esophagus* 2005;16(6):406-9
- 73 **Sgouros SN, Bengel C, Mantides A.** Schatzki's rings are not associated with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006 Mar;63(3):535-6
- 74 **Segundo GR.** Esophageal achalasia and eosinophilic esophagitis. *J Pediatr (Rio J)* 2005Mar-Apr;81-2:185-6
- 75 **Ngo P, Furuta GT, Antonioli DA, Fox VL.** Eosinophils in the esophagus - peptic or allergic eosinophilic esophagitis? Case series of three patients with esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol* 2006 Jul;101 (7):1666-70
- 76 **Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Mateos-Rodriguez JM et al.** Overlap of reflux and eosinophilic esophagitis in two patients requiring different therapies: a review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008 Mar 7;14 (9):1463-6
- 77 **Franecalanci P, De Angelis P, Minnei F et al.** Eosinophilic esophagitis and Barrett's esophagus: an occasional association or an overlap disease? Esophageal 'double trouble' in two children. *Digestion* 2008;77(1):16-9. Epub 2008 Feb 4

