

Le enteropatie eosinofile

Martina Fornaro

UOC Pediatria e Neonatologia, Ospedale Generale Provinciale, AST di Macerata

Enrico Valletta

UOC Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni-L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì

I disturbi eosinofili a localizzazione gastrointestinale (*Eosinophilic Gastrointestinal Disorders, EGID*) comprendono un gruppo di patologie croniche, accomunate dalla presenza di un infiltrato eosinofilo, limitato alla mucosa o esteso alla muscolare o alla sierosa. La localizzazione dell'infiltrato può interessare singoli tratti del sistema gastrointestinale oppure essere diffuso, determinando sintomi variabili a seconda della sede ovvero una disfunzione complessiva d'organo. L'esatta incidenza di queste patologie è poco nota; negli Stati Uniti la prevalenza pediatrica è 5,3/100.000 per l'esofagite eosinofila (EoE) e 1,6/100.000 per la colite eosinofila (EoC), con una maggiore frequenza tra i ceppi caucasici rispetto agli afro-americani e agli asiatici, del sesso femminile rispetto a quello maschile (57,7% vs 42,3% per l'EoE; 66,2% vs 33,8% per la EoC). La più nota di queste patologie è sicuramente l'EoE, per la cui diagnosi e trattamento sono ormai disponibili linee guida largamente condivise. Per le altre – le “non-EoE EGID” – la definizione e la classificazione risultano tuttora meno precise. Attualmente si è concordi nell'individuare le forme “non-EoE EGID” in base al tratto gastroenterico prevalentemente colpito dall'infiltrato infiammatorio eosinofilo (gastrite eosinofila, enterite eosinofila e colite eosinofila).

Spesso le EGID si accompagnano ad atopia e autoimmunità. Nel tratto gastrointestinale gli eosinofili sono normalmente presenti a livello della lamina propria della mucosa, con un ruolo nei meccanismi di difesa immunitaria, in particolare contro le infestazioni parassitarie e nelle allergie alimentari, aumentando e venendo attivati in caso di infiammazione. Nei casi di EGID, l'esame istologico rileva un elevato numero di eosinofili attivati, con segni di degranolazione, attivazione delle mastcellule, produzione di citochine (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, TGF), chemochine (CCL 26), mediatori lipidici (leucotrieni, fattore attivante le piastrine), neuromediatori (sostanza P, polipeptide vasoattivo intestinale) e induzione di una risposta immune di tipo Th2. Gli allergeni alimentari sono possibili fattori scatenanti il processo infiammatorio, in particolare per l'esofagite eosinofila, anche se l'associazione con allergie o atopia è presente solo nel 64% circa dei pazienti affetti. Aspetti di coinvolgimento dell'autoimmunità renderebbero queste patologie eosinofile assimilabili alla categoria delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI).

Clinica e diagnosi

Esofagite eosinofila (EoE)

Comunemente considerata un'entità rara, negli ultimi anni l'incidenza della EoE è aumentata significativamente, anche per la maggior attenzione alla diagnosi. È una delle più frequenti patologie esofagee, la maggior causa di esofagite cronica dopo la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) e la causa più frequente di disfagia e ostruzione da bolo alimentare (*food impaction*) nei bambini e nei giovani adulti. L'incidenza della EoE è 5,1/100.000/anno, la prevalenza circa 29,5 casi/100.000 abitanti, anche se è opinione comune che questi numeri ne sottostimino la reale frequenza. È più comune nei maschi che nelle femmine (3:1), con un'età media all'esordio di 8,6 anni. È presente in tutti i gruppi etnici.

La patogenesi risiede nella suscettibilità ad allergeni che scatenano una risposta allergica di tipo non-IgE mediato, con la produzione di IL-5, IL-13, eotassina-1 e -3 e determinano un infiltrato infiammatorio eosinofilo nella mucosa esofagea. Circa il 7% dei pazienti affetti da EoE ha un parente con EoE con un'elevata ricorrenza nei gemelli omozigoti (58%) e dizigoti (36%). Recentemente è stato descritto un primo locus genetico responsabile di EoE, il 5q22 (*Thymic Stromal Lymphopoietin, TSLP gene*), coinvolto nel meccanismo pro-infiammatorio di tipo *T-helper* e già associato ad altre patologie allergiche. È spesso presente un'eosinofilia periferica > 700 cell/mm³. In circa il 50% dei casi sono presenti anche altri sintomi allergici, come asma, eczema, rinite allergica. Gli allergeni sono prevalentemente di tipo alimentare, in particolare latte, avena, soia e uova (più raramente si tratta di aeroallergeni ambientali), ma la malattia può manifestarsi anche in soggetti senza storia di atopia.

L'infiltrato infiammatorio è limitato all'esofago e determina sintomi le cui caratteristiche variano in relazione all'età [Tabella 1]. Nei bambini più piccoli prevalgono la difficoltà ad alimentarsi, il vomito, il rigurgito, la scarsa crescita; nei bambini più grandi e negli adolescenti sono frequenti l'epigastralgia, la disfagia, la tosse notturna e l'impatto alimentare. Meno frequenti sono l'ematemesi e la malnutrizione. Molti pazienti adottano meccanismi compensatori che permettono loro di minimizzare gli effetti dell'alterata motilità esofagea: si alimentano lentamente, masticano molto a lungo, lubrificano il bolo bevendo abbondantemente dopo ogni boccone, deglutiscono ripetutamente per facilitare il progredire del cibo e, soprattutto, evitano gli alimenti che avvertono come più difficili da deglutire. Possibili complicanze sono la stenosi esofagea, l'ernia iatale e la perforazione esofagea.

Non esistono test diagnostici specifici e il sospetto può non essere immediato. Spesso la storia è di indagini (anche endoscopiche) ripetute nel tempo o di errate diagnosi di malattia da reflusso. I prick-test cutanei (per alimenti, ma anche per inalanti) sono in grado di predire solo il 13% dei casi con risposta clinica alla dieta di eliminazione e l'affidabilità dei test allergometrici sembra ridursi progressivamente con l'età del paziente. In ogni caso, i test allergologici da soli non sono sufficienti per la diagnosi ed è quindi necessario effettuare un'EGDS nel corso della quale siano correttamente effettuate le biopsie della mucosa esofagea. Macroscopicamente, l'aspetto endo-

Tabella 1. Manifestazioni cliniche di EGID

Esofagite eosinofila	Prima infanzia: vomito, nausea, rigurgito, irritabilità, disturbi dell'alimentazione, malnutrizione. Seconda infanzia e adolescenti: sintomi simil-MRGE, ritardo di crescita, tosse notturna, disfagia, impatto alimentare, ematemesi
Gastrite eosinofila	Nausea, vomito, epigastralgia, dispepsia, ematemesi/melena, sintomi simil-stenosi del piloro
Gastroenterite eosinofila	Nausea, vomito, dolore addominale, diarrea scarsa crescita, perdita di peso, malassorbimento, sanguinamento, sintomi occlusivi, invaginazione, perforazione, ascite, distensione addominale
Colite eosinofila	Dolore addominale, tenesmo, diarrea ± mucoematica, volvolo, invaginazione, perforazione

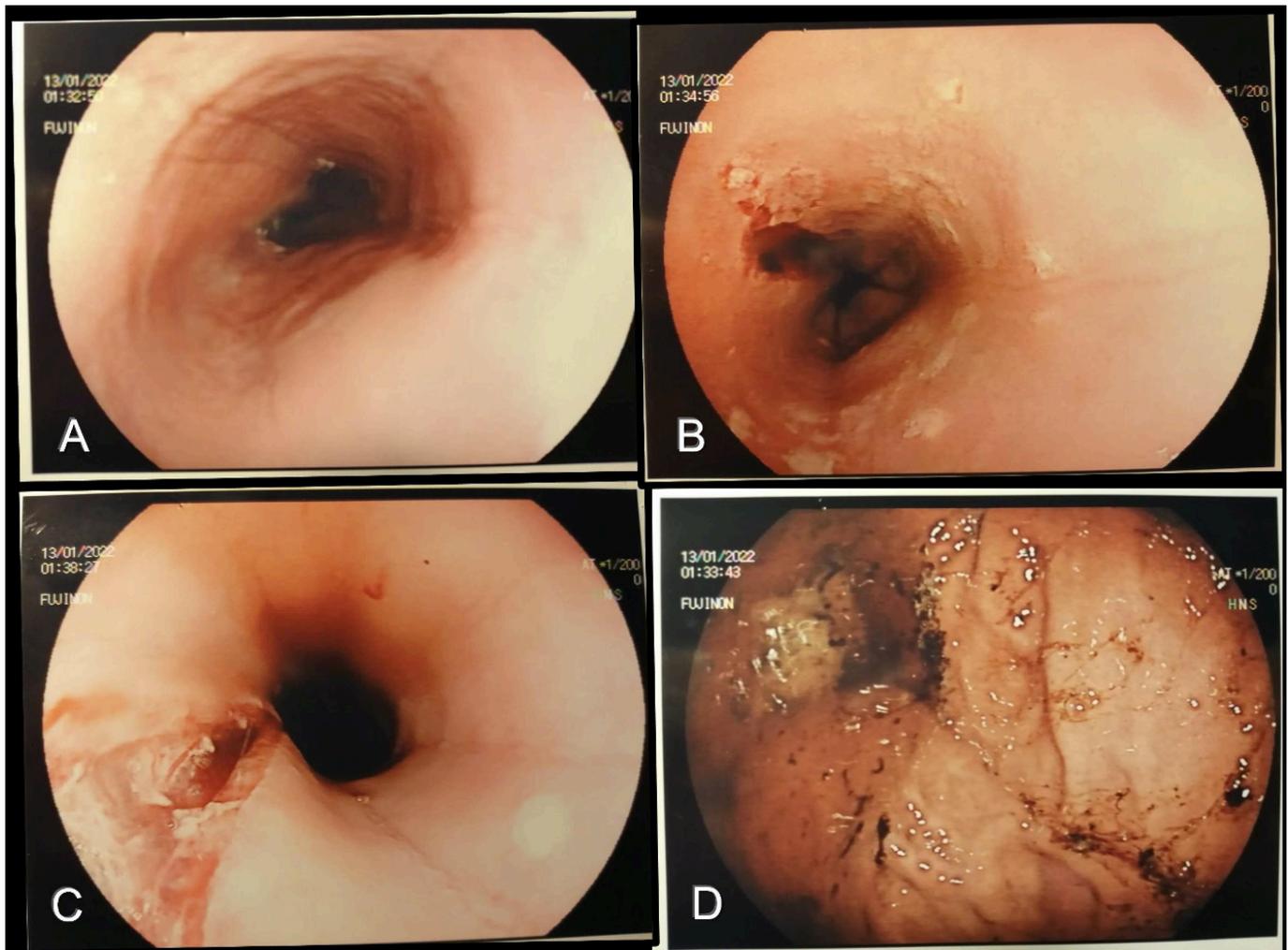


Figura 1. Esofagoscopia in un caso di EoE. Anelli circonfenziali (A), lacerazione della mucosa (B,C) e multiple erosioni a fondo fibrinoso (D). (da Fernicola et al. Quaderni acp 2022;29:177-9).

scopico può essere molto suggestivo con immagini di “esofago trachealizzato”, striature longitudinali o lineari (80%), anelli mucosali (64%), riduzione di calibro del lume (28%), placche e/o essudato (16%), stenosi (12%) [Figura 1]. Lo score EREFS (*Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score*) considera 5 aspetti principali della mucosa – edema, anelli, essudato, solchi e stenosi – e consente di dare uniformità alla descrizione dei reperti facilitando la diagnosi differenziale tra EoE e altre patologie esofagee [Figura 2; Tabella 2].

In un terzo dei casi l'aspetto macroscopico della mucosa è normale ed è quindi fondamentale effettuare comunque le biopsie che devono essere multiple (da due a quattro) e prelevate a più livelli dell'esofago (prossimale e distale). Il corretto campionamento include anche biopsie gastriche e duodenali. L'eosinofilia non è esclusiva dell'EoE e, per la diagnosi differenziale, le linee guida dell'ESPGHAN indicano i criteri corretti: l'infiltrato eosinofilo deve essere denso ma irregolare, usualmente associato a microascessi o degranulazione cellulare e la conta cellulare deve essere ≥ 15 eosinofili/per campo ad alto ingrandimento (hpf). La relazione tra MRGE ed EoE resta controversa: le due patologie potrebbero semplicemente sovrapporsi, l'EoE potrebbe favorire la MRGE per una inadeguata peristalsi esofagea o la MRGE potrebbe concorrere alla patogenesi dell'EoE erodendo l'epitelio e aumentando il rischio di sensibilizzazione alimentare. Non sempre le indagini pH-impedenzometriche valgono a discriminare le due patologie. Oltre a questo, l'esofagite eosinofila responsiva a inibitori di pompa protonica (*PPI-responsive eosinophilic esophagitis*) è tipica di un sottogruppo distinto di pazienti che presenta caratteristiche cliniche e istologiche suggestive di EoE ma che ha, al contempo, una

Tabella 2. Diagnosi differenziale dei disordini eosinofilici gastrointestinali

Esofago	<ul style="list-style-type: none"> - Malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE) - Infezioni (HSV, candida) - Acalasia - Malattia di Crohn - Connettiviti - Sindrome iper-eosinofila - Ipersensibilità a farmaci. - Eosinofilia esofagea responsiva a PPI - Celiachia - Penfigo - Vasculite - Neoplasie
Stomaco	<ul style="list-style-type: none"> - Infezione da H. pylori - Malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) - Connettiviti - Sindrome iper-eosinofila
Intestino/colon	<ul style="list-style-type: none"> - Infezioni parassiti: ascaris, trichuris, schistosomiasi, Enterobius vermicularis, Giardia lamblia, anisakis) - Malattie infiammatorie croniche intestinali - Connettiviti - Neoplasie (linfomi, carcinoidi) - Sindrome iper-eosinofila - Vasculiti

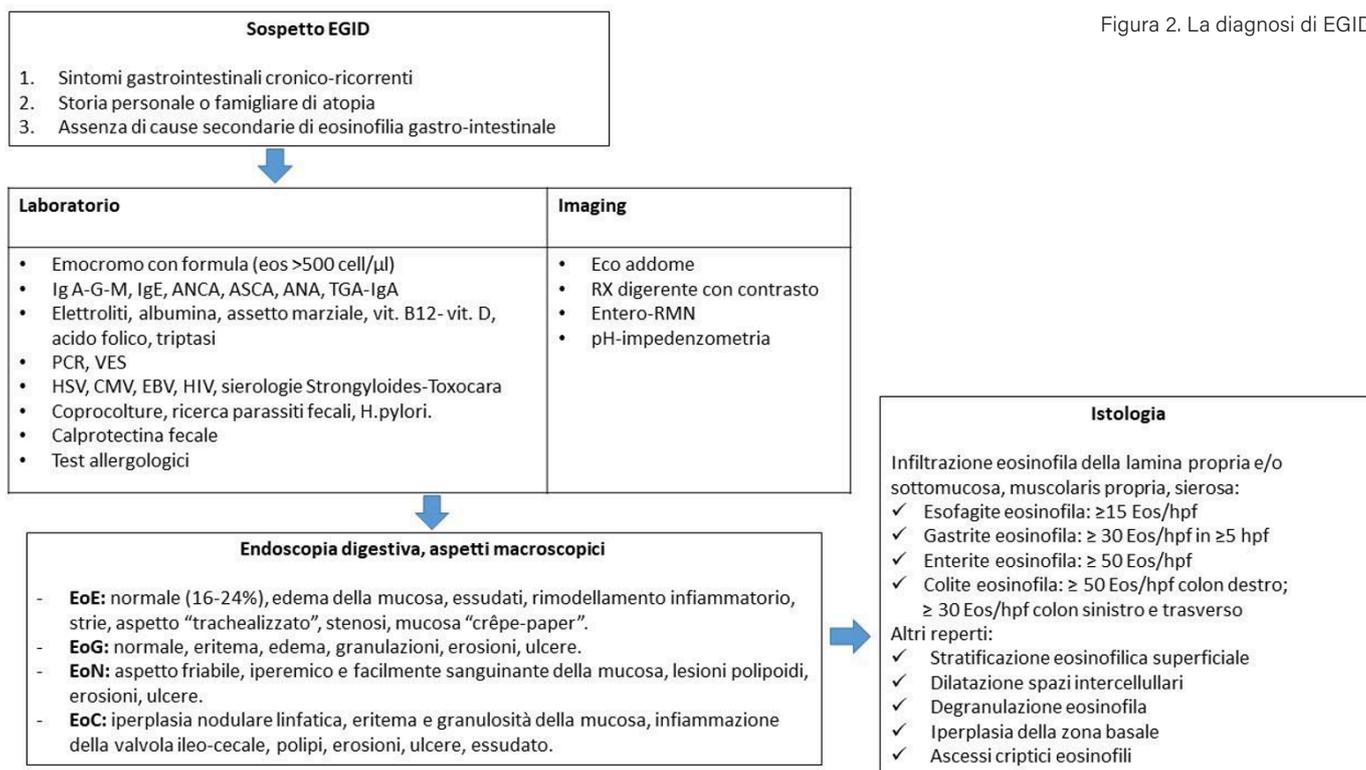


Figura 2. La diagnosi di EGID.

risposta clinica e una regressione completa dell'infiltrato eosinofilo esofageo in trattamento con PPI, pur in assenza di evidenze clinico-strumentali di una MRGE [Box 1].

Gastrite eosinofila

La gastrite eosinofila (EoG) è la seconda più comune forma di EGID, con una prevalenza di circa 6,3/100.000 individui e una predominanza femminile. In età pediatrica è associata in quasi il 60% dei casi a una condizione allergica. Le principali manifestazioni cliniche [Tabella 1] sono epigastralgia, nausea, vomito e sazietà precoce; in adolescenti femmine sono segnalati casi di stenosi del piloro e ulcere giganti isolate. Può esserci eosinofilia periferica, ipoalbuminemia e anemia sideropenica. L'endoscopia digestiva può mettere in evidenza noduli della mucosa gastrica, eritema ed erosioni fino ad ulcere ma anche – nella maggior parte dei casi – una mucosa del tutto normale. L'Eosinophilic Gastritis Reference Score (EG-REFS) è utile per stabilire il livello di gravità delle lesioni e per impostare il successivo follow up. All'esame istologico deve essere presente un infiltrato eosinofilo denso (≥ 30 eosinofili per campo ad alto ingrandimento, in ≥ 5 campi) associato a criptite e/o ascessi eosinofili nella mucosa gastrica, ma anche a livello della sottomucosa e della muscolaris mucosa. C'è, talora, fibrosi dello stroma della lamina propria con alterazioni del microcircolo e trombosi.

Enterite eosinofila

È un raro disordine infiammatorio, caratterizzato dalla presenza di infiltrato eosinofilo nel piccolo intestino che causa malassorbimento e un'enteropatia protido-disperdente. Può essere coinvolto anche lo stomaco, con i sintomi già discussi.

Box 1. Eosinofilia esofagea responsiva ai PPI.

Condizione clinicamente e istologicamente compatibile con EoE ma che risponde positivamente al trattamento con PPI, con riduzione dell'infiltrato eosinofilo, in assenza di evidenze clinico-strumentali di una MRGE. Attualmente è controverso se si tratti di un sottogruppo specifico di pazienti con pattern infiammatorio diverso.

La prevalenza è approssimativamente di 5,1/100.000 individui, ed è più comune nei bambini di età inferiore ai 5 anni. Il 52% dei pazienti pediatrici ha una storia di allergia. Alcune manifestazioni cliniche, come dolore e/o distensione addominale, sono aspecifiche; altre, invece, dipendono dalla prevalente localizzazione dell'infiammazione: diarrea, malassorbimento con anemia e ipoalbuminemia come effetto dell'enteropatia protido-disperdente, ascite e perdita di peso, sono tipiche di una malattia diffusa del piccolo intestino. Talvolta, possono comparire complicanze come ostruzione e/o perforazione intestinale. Così come per altri disordini eosinofili, a eccezione dell'EoE, non ci sono criteri definiti per la diagnosi, che si basa su una costellazione di sintomi e di reperti isto-patologici. Gli esami di laboratorio evidenziano nel 20-80% dei pazienti un'eosinofilia nel sangue periferico, può esserci ipoalbuminemia, anemia sideropenica secondaria anche a sanguinamenti occulti. In circa i due-terzi dei pazienti c'è un incremento delle IgE. La diagnosi differenziale [Tabella 2] include lo screening infettivologico (EBV e CMV, parassiti, *Giardia lamblia*, anisakia), autoimmunitario (celiachia e malattie infiammatorie croniche intestinali) e l'esclusione di patologie di interesse oncologico. L'esame del fluido ascitico, se presente, mostra un'ipereosinofilia. L'imaging (ecografia e/o RMN addome) può mostrare l'assottigliamento delle pareti intestinali e/o restringimenti irregolari del lume intestinale. L'esame endoscopico non rileva elementi specifici: la mucosa può apparire friabile, iperemica e facilmente sanguinante con lesioni polipoidi, erosioni e, occasionalmente, ulcere. Le biopsie – almeno 4-5 campioni – devono essere prelevate da stomaco e intestino, sia che la mucosa appaia normale o alterata. Se le lesioni sono localizzate nella muscolare o nella sottosierosa, può essere necessario ottenere le biopsie in laparoscopia, utili anche per escludere una neoplasia. Per la diagnosi istopatologica nell'adulto, è stato proposto il cut-off di > 50 eosinofili per campo, mentre non ci sono indicazioni precise per l'età pediatrica.

Colite eosinofila

Raro disordine, la cui prevalenza stimata è di 2,1/100.000 individui, senza distinzione di genere. In età pediatrica è associato ad atopìa nel 52% dei casi diagnosticati, ma può non esserci

Tabella 3. Terapia e indicazioni di trattamento

Farmaci	Indicazioni	Schema di trattamento
Dieta (dieta di eliminazione di 6 alimenti, dieta elementare)	Prima linea di trattamento	8-12 settimane
Prednisone	Prima linea per induzione della remissione	20-40 mg/die oppure 0,5-1 mg/kg/die per 2 sett. quindi scalo in 6-8 sett.
	Mantenimento per EGID cortico-dipendenti	5-10 mg/die
Budesonide	Prima linea per induzione della remissione	Età < 10 anni: 0,5 mg/die (max 4 mg) Età > 10 anni: 2 mg/die (diviso in 2 dosi) (max 4 mg) nei pazienti
Fluticasone propionato	Mantenimento per EGID cortico-dipendenti	Bambini: 88-440 mcg/2-4 vv/die Adolescenti: 440-880 mcg/2 vv/die
Sodio cromoglicato	Risparmiatore di steroide, adiuvante	100-300 mg/die (10 settimane-1 anno)
Montelukast	Risparmiatore di steroide	5-10 mg/die
Ketotifene	Risparmiatore di steroide	2-4 mg/die
Azatioprina	Risparmiatore di steroide	2-2,5 mg/die
Dupilumab	EGID refrattarie: miglioramento clinico/endoscopico/istologico studi di fase 2 (EoG) e di fase 3 (EoE).	300 mg /settimana
Reslizumab	EGID refrattarie	
Mepolizumab	EGID refrattarie	
Omolizumab	EGID refrattarie	
QAX576	EGID refrattarie	
RPC4046	EGID refrattarie: studi di fase 2 in EoE: miglioramento clinico/endoscopico/istologico	180-360 mg/settimana
Lirentelimab	Efficace in studi di fase 2 -3 in EoE e EoG	
Infliximab/Adalimumab	EGID refrattarie	Schema induzione MICI

riscontro di allergie. Clinicamente i sintomi sono tipici di una colite infiammatoria, con andamento cronico-ricidivante: dolore addominale e diarrea, ematochezia, ma anche stipsi cronica. Sono riportati anche casi di volvolo o invaginazione. Alla colonscopia possono essere presenti alterazioni aspecifiche: iperplasia nodulare linfatica, eritema e granulosità della mucosa, segni di infiammazione della valvola ileo-cecale, polipi, erosioni, ulcere ed essudato. Per la diagnosi sono necessarie le biopsie e l'esame istologico. L'infiltrato eosinofilo può essere presente a tutti i livelli della parete del viscere e determinare alterazioni strutturali delle cripte fino alla comparsa di ascessi criptici. In età pediatrica non esiste un consenso sui criteri istologici di diagnosi: la presenza di circa 50 eos/hpf può essere fortemente indicativa se si accompagna a storia e clinica suggestivi. La diagnosi differenziale [Tabella 2] è soprattutto nei confronti delle MICI. La presenza di depositi di IgE e triptasi nelle aree perineurali possono avvalorare il sospetto di EoC.

Terapia

Per gli aspetti di cronicità e di comorbidità che queste patologie comportano, è sempre raccomandato un approccio multidisciplinare. La terapia si avvale dell'utilizzo di farmaci (PPI, corticosteroidi sistemici e topici, farmaci biologici), diete di eliminazione e, se necessario, di interventi endoscopici di dilatazione esofagea per risolvere restringimenti e stenosi del lume [Tabella 3].

Trattamento farmacologico

Esofagite eosinofila

Il 33-74% dei pazienti (adulti e bambini) rispondono favorevolmente ai PPI, anche se l'efficacia a lungo termine non è stata ancora ben valutata. I PPI consentono un miglioramento dei

sintomi nel 60% dei casi, portando alla remissione nella metà dei pazienti. La gran parte dei soggetti in età pediatrica si mantiene in remissione clinica e istologica durante un anno di terapia, ma tende a recidivare dal punto di vista dei sintomi e del danno istologico alla sospensione del farmaco. I corticosteroidi (CS), sistemici o topici, sono in grado di migliorare il quadro clinico e istologico e sono riservati ai pazienti che richiedono una risposta terapeutica immediata per sintomatologia acuta (impatto alimentare, disidratazione, perdita di peso) o arresto della crescita. Il rischio di effetti collaterali, soprattutto per trattamenti prolungati, ha portato all'impiego di preparazioni di corticosteroidi topici; tra questi, solo il fluticasone propionato (FP) per os (deglutito, non inalato) e la budesonide viscosa orale (BVO) hanno dimostrato un significativo beneficio terapeutico. Per il FP deglutito, le dosi iniziali vanno da 88 a 440 mcg per 2-4 volte al giorno nei bambini e da 440 a 880 mcg per 2 volte al giorno negli adolescenti. La dose di FP deve essere erogata nella cavità orale e non inalata, evitando di mangiare, bere o sciacquarsi la bocca nei 30 minuti successivi. Per la BVO (non in commercio in Italia e preparata come galenico), la dose iniziale è 0,5 mg/die (max 4 mg) nei pazienti < 10 anni e 2 mg/die (diviso in 2 dosi) (max 4 mg) nei pazienti > 10 anni. Anche in questo caso bisogna evitare di mangiare e bere per 30-60 minuti dopo l'assunzione. L'efficacia dei CS topici deve essere verificata endoscopicamente dopo 8-12 settimane e il trattamento può proseguire per almeno 1-2 anni o anche indefinitamente se ritenuto efficace. I possibili effetti collaterali sono quelli tipici dei CS somministrati per lunghi periodi di tempo e la dose andrebbe individualizzata e mantenuta al più basso livello efficace possibile. L'eventuale candidosi esofagea risponde bene al trattamento e rara è l'esofagite erpetica. Il montelukast, antagonista del recettore

D4 dei leucotrieni, ha dato risultati contrastanti in una piccola coorte di pazienti, con un miglioramento dei sintomi non statisticamente significativo se confrontato con placebo e senza effetti sulla remissione istologica. Gli immunomodulatori, azatioprina e 6-mercaptopurina, sono stati studiati in popolazioni adulte e non hanno dimostrato apprezzabile efficacia.

Non EoE EGID

Nell'enteropatia eosinofila l'utilizzo dei corticosteroidi sistemici trova spazio ed è associato ad un rapido miglioramento della sintomatologia. Si consiglia di utilizzare la minima dose efficace (prednisone, 0,5-1 mg/Kg, massimo 40 mg/die), per un massimo di 6 settimane di trattamento (2 settimane a dose piena e 4 settimane di progressiva riduzione). Spesso, la sospensione del farmaco determina la ricomparsa dei sintomi. Le formulazioni di budesonide in sospensione orale o in capsule a rilascio ileale, utili a raggiungere i segmenti superiori del tratto gastro-intestinali, hanno mostrato qualche beneficio nei pazienti con malattia localizzata all'antrò o al piccolo intestino. Gli inibitori dei mediatori delle mastcellule o gli antagonisti dei leucotrieni, non sono efficaci nell'indurre remissione né clinica né istologica. Le tiopurine sono talora utilizzabili in qualche caso refrattario. Il sodio cromoglicato sembra avere un potenziale effetto adiuvante nello scalo dello steroide. Non ci sono dati sufficienti per stabilire il ruolo degli antistaminici. Nella EoC, sono efficaci i corticosteroidi e, in un sottogruppo di pazienti, i farmaci biologici anti-TNF alfa.

Inuovi farmaci biologici

I farmaci biologici rappresentano la nuova frontiera del trattamento delle enteropatie eosinofile [Tabella 3].

- *Dupilumab*: anticorpo monoclonale (mAb) umano che agisce contro il recettore IL-4R α , inibendo la trasmissione del segnale sia di IL-4 che di IL-13. Somministrato settimanalmente ad adulti e adolescenti affetti da EoE, si è dimostrato efficace nel miglioramento istologico e nella riduzione dei sintomi, compresa la disfagia; è stato il primo biologico a ricevere l'approvazione del FDA per il trattamento dell'EoE.
- *Reslizumab*: mAb che si lega con IL-5 riducendo la sopravvivenza degli eosinofili. Impiegato nel trattamento dell'asma grave negli adulti, in un trial su bambini e adolescenti con EoE ha dimostrato efficacia nella riduzione dell'infiammazione tissutale, ma risultati meno univoci nel controllo dei sintomi.
- *Mepolizumab*: mAb umanizzato anti-IL-5, approvato nel trattamento di forme di asma grave nei bambini >6 anni e nelle sindromi ipereosinofliche: indagato in diversi RCT per la terapia dell'EoE, ha dimostrato di ridurre l'eosinofilia tissutale ma senza un risultato statisticamente significativo in termini di risposta clinica.
- *Benralizumab*: agisce bloccando il recettore IL-5R α e causando l'apoptosi degli eosinofili attraverso le cellule NK. È utilizzato nella terapia dell'asma severo ed è stato valutato

in uno studio di fase II nel trattamento della EoG, evidenziando una remissione istologica ma non clinica. Ulteriori studi non sono stati in grado di dimostrare un miglioramento significativo nel trattamento della disfagia nei pazienti con EoE.

- *QAX576 e RPC4046*: sono due mAb contro IL-13. Il primo non ha determinato una remissione istologica né una significativa risoluzione dei sintomi, mentre il secondo ha ottenuto dei discreti risultati, con una riduzione statisticamente significativa degli eosinofili al di sotto di 15 eosinofili/hpf e una buona risposta clinica ed endoscopica.
- *Omalizumab*: mAb umanizzato anti-IgE che impedisce l'attivazione dei mastociti ed è utilizzato nelle forme di asma severa, orticaria idiopatica cronica, rinosinusite cronica con poliposi. Non ha registrato una riduzione significativa né degli eosinofili esofagei né della sintomatologia rispetto ai controlli.
- *Lirentelimab*: mAb anti-recettore Siglec-8 che riduce l'attività di eosinofili e mastociti; si è dimostrato efficace in studi di fase due in pazienti con EoE e EoG.
- *Vedolizumab*: bloccando l'integrina $\alpha 4\beta 7$ colpisce selettivamente il traffico delle cellule T nell'intestino; utilizzato nella terapia delle MICI, ha dimostrato un miglioramento dei sintomi in pazienti con concomitante malattia di Crohn e EoE e nei pazienti con EGID steroide-resistente o -dipendente.
- *Infliximab e Adalimumab*: mAb anti-TNF α , abitualmente utilizzati nei pazienti con MICI; la loro azione nell'ambito delle EGID sembrerebbe promettente nelle forme di EoC refrattaria.

Dieta

La terapia nutrizionale si è dimostrata utile nella gestione dei sintomi in tutte le forme di enteropatia eosinofila, sia nel bambino che nell'adulto [Tabella 4]. I principali approcci dietetici sono tre: 1) la dieta elementare (formule aminoacidiche, carboidrati e trigliceridi a catena media e rimozione completa degli allergeni alimentari dalla dieta); 2) l'eliminazione empirica dei sei alimenti più probabilmente sensibilizzanti (latte vaccino, uovo, pesce/frutti di mare, soia, frumento, frutta secca); 3) l'eliminazione guidata dalla positività dei test allergometrici o dalla storia del paziente. Nell'EoE come prima linea di trattamento in associazione a CS topici può essere avviata, per 4-12 settimane, una dieta di eliminazione. Un terzo dei bambini risponde bene all'eliminazione di 1 alimento, mentre il 25% ha multiple allergie che richiedono l'esclusione di almeno 4 alimenti. Il latte vaccino è l'alimento più comunemente implicato, seguito da frumento, soia e uova. Prick e patch test sono scarsamente attendibili perché gravati da una quota rilevante di falsi positivi e negativi rispetto al loro ruolo causale. La dieta elementare per 4 settimane dà una remissione istologica migliore ma l'uso è limitato dal suo costo e dalla scarsa palatabilità. È un'opzione da considerare nei bambini con multiple allergie alimentari, arresto di crescita e patologia esofagea

Tabella 4. Confronto tra terapia nutrizionale e terapia steroidea nell'EoE

	Dieta	Steroidi
Vantaggi	<ul style="list-style-type: none"> - Accuratezza nell'identificare gli alimenti responsabili - Potenziale remissione - Possibili interventi follow up a basso impatto di invasività 	<ul style="list-style-type: none"> - Raggiungimento della remissione e controllo dei sintomi come nella dieta a 6 alimenti - Mantenimento della remissione a lungo termine - Gli steroidi topici sono ben tollerati - Miglioramento della qualità di vita
Svantaggi	<ul style="list-style-type: none"> - Necessità di ripetere esami endoscopici durante la reintroduzione degli alimenti - Rischi di malnutrizione e/o disturbi del comportamento alimentare di tipo restrittivo - Mancata/incompleta compliance 	<ul style="list-style-type: none"> - Rischio di soppressione surrenalica nel trattamento ad alte dosi - Candidosi oro-faringea in 1-3% dei pazienti - Utilizzo off-label dei farmaci in età pediatrica

grave. La dieta empirica con l'eliminazione dei sei alimenti per 8-12 settimane appare come la strategia più ragionevole. Infine, la dieta guidata dai prick per 8-12 settimane è quella che dà una minore previsione di efficacia a fronte di una migliore tolleranza a lungo termine. Ottenuta la remissione, gli alimenti possono essere reintrodotti gradualmente sorvegliando l'eventuale ricomparsa dei sintomi. Non ci sono specifiche linee guida circa la reintroduzione; si tende a riproporre prima i meno allergizzanti e a eliminare definitivamente quelli che risultassero ripetutamente implicati nella sintomatologia.

Nelle enteropatie eosinofile del piccolo intestino e del colon, nei pazienti sintomatici o con segni di malassorbimento, l'approccio iniziale è la dieta di eliminazione dei sei elementi, in grado di ridurre significativamente i sintomi e di indurre la remissione istologica, soprattutto nei bambini di età inferiore a 1 anno.

Terapia endoscopica e/o chirurgica

Nelle riduzioni di calibro e nelle stenosi esofagee, la dilatazione endoscopica è un trattamento efficace, utilizzato abitualmente nei pazienti adulti con EoE. Il rischio di perforazione è basso e, a oggi, è considerata una procedura efficace e sicura. Questo approccio conservativo consente di trattare la componente fibrostenotica e strutturale della malattia e, associato alla terapia farmacologica e/o dietetica, consente un netto miglioramento della sintomatologia disfagica, anche per periodi prolungati.

L'ostruzione intestinale può essere una conseguenza dell'infiammazione eosinofila negli strati muscolari e sono stati descritti diversi casi in cui la diagnosi di EGID è stata raggiunta dopo esame istologico di una resezione intestinale. La perforazione è una grave complicanza della duodenite e della gastrite eosinofila e, in questi casi, l'intervento chirurgico trova indicazione assoluta.

Follow up e prognosi

La maggior parte dei dati sulla storia naturale delle EGID riguarda pazienti adulti con EoE, nei quali si possono evidenziare tre traiettorie di malattia: 1) un isolato episodio acuto caratterizzato da sintomi per meno di 6 mesi (40%); 2) un andamento ricorrente caratterizzato da almeno due recidive (37%); 3) un andamento cronico caratterizzato dalla presenza di sintomi per almeno 6 mesi e senza remissione (21%). Il rischio di recidive è particolarmente elevato nei casi che non raggiungono la remissione spontanea e che mantengono un'elevata eosinofilia periferica. I dati in età pediatrica sono pochi e riguardano prevalentemente l'EoE, con recidive nel 33-49% dei casi. Il rischio di stenosi esofagee è correlato al ritardo diagnostico (1-3 anni in età pediatrica) e al mancato controllo dell'infiammazione.

C'è ancora dibattito su quale sia la modalità più corretta per impostare il monitoraggio a lungo termine, in particolare per i pazienti con EoE. Per limitare l'invasività secondaria alla ripetizione di esami endoscopici, è stato proposto di utilizzare punteggi clinici basati sulla percezione soggettiva dei sintomi. Questo approccio, utile sicuramente per una valutazione della clinica e della qualità della vita, non consente di apprezzare il grado di infiammazione dei tessuti e, in sostanza, l'attività di malattia. La valutazione dei soli sintomi clinici ha, oltretutto, un basso valore predittivo sullo stato di attività istologica. Controversi sono anche i criteri istologici necessari a definire lo stato di remissione, ai fini della pratica clinica e della modulazione della terapia. La necessità di esami endoscopici ripetuti e l'impatto della terapia dietetica sulla qualità di vita rappresentano due elementi critici importanti nella gestione a lungo termine dei pazienti. ■

Bibliografia

- Dellon ES, Gonsalves N, Abonia JP, et al. International Consensus Recommendations for Eosinophilic Gastrointestinal Disease Nomenclature. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022 Nov;20(11):2474-2484.e3.
- Koutri E, Papadopoulou A. Eosinophilic Gastrointestinal Disease in Childhood. *Ann Nutr Metab.* 2018;73:18-28.
- Fahey LM, Liacouras CA. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Pediatr Clin N Am.* 2018;64:475-485.
- Licari A, Votto M, D'Auria E, et al. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Children: A Practical Review. *Curr Pediatr Rev.* 2020;16:106-114.
- Fernicola P, Barbato R, Valletta E. L'esofagite eosinofila: quando deglutire diventa difficile. *Quaderni acp.* 2022;29:177-179.
- Chehade M, Wright BL, Atkins D, et al. Breakthroughs in understanding and treating eosinophilic gastrointestinal diseases presented at the CEGIR/TIGERs Symposium at the 2022 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Meeting. *J Allergy Clin Immunol.* 2023 Dec;152(6):1382-1393.
- Chen PE, Anderson L, Zhan K, Weiss GA. Eosinophilic Gastritis/Gastroenteritis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2021;23:13.
- Dellon ES, Spergel JM. Biologics in eosinophilic gastrointestinal diseases. *Review Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023 Jan;130(1):21-27.
- Sindher SB, Bershaw S, Tirumalasetty J, et al. The role of biologics in pediatric food allergy and eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2023 Mar;151(3):595-606.

martina.fornaro@sanita.marche.it