

ESOFAGITE EOSINOFILA: DIAGNOSI E GESTIONE CLINICA.

POSITION STATEMENT S.I.G.E.

AUTORI:

Nicola de Bortoli¹, Edoardo Savarino², Roberto Penagini³, Santino Marchi¹.

AFFILIAZIONI:

¹ U.O. Gastroenterologia Universitaria – Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia – Università di Pisa, Pisa, Italia

² U.O Gastroenterologia Universitaria, Dipartimento di Chirurgia, Oncologia e Gastroenterologia, Università di Padova, Padova, Italia

³ U.O. Gastroenterologia ed Endoscopia, Fondazione IRCCS Ca' Granda – Ospedale Maggiore – Policlinico, Dipartimento di Fisiopatologia e Trapianti, Università di Milano, Milano, Italia

COORDINATORE DEL GRUPPO

Santino Marchi; Professore Associato Gastroenterologia
U.O. Gastroenterologia Universitaria – Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia – Università di Pisa,
Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana; Presidio di Cisanello
Via Paradisa, 2 – 56124 Pisa, Italia
Tel.: 050/997411
e-mail: s.marchi@med.unipi.it

INTRODUZIONE

L'esofagite eosinofila (EoE) è una malattia cronica immuno-mediata (o allergene-mediata) dell'esofago caratterizzata da sintomi correlati alla disfunzione della funzione esofagea, causata da un'inflammatione a predominante componente eosinofila.[1]

Questa definizione è, ad oggi, comunemente accettata dalla maggior parte degli esperti, ma in considerazione del crescente interesse rivolto a questa patologia, i criteri per la sua diagnosi potrebbero risultare inadeguati e imprecisi in breve tempo.

Questa linee guida hanno lo scopo di fornire le raccomandazioni per quanto riguarda le principali questioni inerenti la gestione diagnostico-terapeutica della EoE. Questi suggerimenti sono riassunti nella Tabella 1.

Al fine di valutare la forza delle nostre raccomandazioni e le prove scientifiche a loro sostegno, è stato utilizzato il sistema GRADE.[2] Le raccomandazioni sono state indicate come forti (quando gli effetti desiderabili superano quelli indesiderati) o condizionali (raccomandazione meno certa), e la qualità dell'evidenza è stata indicata come forte (è improbabile che ulteriori ricerche cambino il livello di stima), moderata (è probabile che ulteriori ricerche modifichino il livello di stima), bassa (è molto probabile che ulteriori ricerche modifichino il valore della stima), o molto basso (la stima dell'effetto è molto incerta). [2]

Tabella 1: scema riassuntivo sulla gestione diagnostico-terapeutica della EoE

DIAGNOSI
Definizione di esofagite eosinofila (EoE) e criteri diagnostici.
1. La EoE è un'alterazione clinico-patologica diagnosticata prendendo in considerazione la sintomatologia, l'endoscopia ed i reperti anatomico-patologici. La EoE è al momento definita dai seguenti criteri:
<ul style="list-style-type: none">• Sintomi correlati alla disfunzione esofagea.• Un numero ≥ 15 eosinofili in almeno un campo ad alto ingrandimento (EOS/HPF).• L'infiltrato eosinofilo è confinato all'esofago.• È indispensabile escludere tutte le cause secondarie di ipereosinofilia esofagea inclusa la malattia da reflusso gastroesofageo (vedi testo)• Una risposta al trattamento (terapia nutrizionale di eliminazione; trattamento farmacologico)
2. Le biopsie esofagee sono indispensabili per diagnosticare la EoE. Sono consigliate almeno 4 biopsie a livello dell'esofago prossimale e distale per incrementare la probabilità di diagnosticare correttamente la EoE.
3. La risposta alla terapia con inibitori di pompa protonica (IPP) rappresenta a tutti gli effetti un'entità clinica facente parte dello spettro clinico della EoE.
4. La risposta alla terapia con inibitori di pompa protonica non ha alcuna correlazione con la malattia da reflusso gastroesofageo.
TRATTAMENTO
Gli endpoint del trattamento della EoE sono:
5. La terapia della EoE ha lo scopo di migliorare i sintomi clinici e l'infiltrato eosinofilo a livello esofageo, col fine ultimo di ottenere una completa regressione della malattia.
6. I sintomi sono un importante parametro di risposta nella EoE, tuttavia non possono essere utilizzati come unico parametro per valutare l'attività della malattia e la risposta alla terapia.
7. L'endoscopia con biopsia esofagea deve essere utilizzata per valutare la risposta sia al trattamento dietetico che farmacologico.
Trattamento farmacologico
8. La prima opzione terapeutica si basa su un trattamento per almeno 8 settimane con inibitori di pompa protonica ad alte dosi.
9. Gli steroidi topici (budesonide per una durata iniziale di 8 settimane) rappresentano generalmente la terapia farmacologica di scelta soltanto dopo il fallimento della terapia con IPP.
10. I pazienti senza miglioramento sintomatico e istologico dopo steroidi topici possono beneficiare anche di un trattamento con dosi più elevate, o con steroidi sistemici, o con dieta di eliminazione.
Trattamento alimentare
11. Un approccio nutrizionale con dieta di eliminazione può essere considerata come una terapia alternativa agli steroidi nel trattamento della EoE sia in bambini che in adulti.
12. La decisione di utilizzare uno specifico approccio dietetico (elementare, empirica, o dieta di eliminazione mirata) dovrebbe essere adattata alle esigenze del singolo paziente e alle risorse disponibili.
Trattamento endoscopico
13. La dilatazione esofagea può essere utilizzata come una terapia efficace nei pazienti sintomatici con stenosi che persistono nonostante la terapia farmacologica o alimentare.

Statement 1:

L' esofagite eosinofila (EoE) è attualmente definita come una malattia cronica, immuno-mediata (o antigene-mediata) caratterizzata da sintomi correlati ad un'alterazione della funzione esofagea causata da un'inflammatione a predominante componente eosinofila.[2]

Evidenze scientifiche

L'infiltrato eosinofilo a livello della mucosa esofagea è stato descritto per la prima volta negli anni 90 e successivamente identificato come una condizione indipendente dalla presenza di reflusso gastroesofageo.[3]

La principale caratteristica di questa malattia è quella di essere una condizione scatenata da antigeni alimentari e/o aeroallergeni. Sebbene l'eziologia rimanga sconosciuta, la predisposizione o la presenza di documentata condizione allergica rimane la possibilità più probabile. In effetti, diversi studi hanno ipotizzato un ruolo centrale di allergie alimentari e aero-allergeni come possibili agenti eziologici.[2, 4-6]

(Raccomandazione: forte; Livello di evidenza: moderato)

Statement 2:

L'esofagite eosinofila responsiva ad inibitori di pompa protonica "(PPI-responsive eosinophilic esophagitis, PPI-REE) dovrebbe essere diagnosticata quando i pazienti hanno sintomi esofagei e hanno reperti istologici di eosinofilia esofagea, ma dimostrano una risposta sintomatica e istologica alla terapia acido soppressiva con inibitori di pompa protonica. Le ultime linee guida suggeriscono che l'esofagite eosinofila responsiva ad inibitori di pompa protonica rappresenti a tutti gli effetti un'entità clinica facente parte dello spettro clinico dell'Esofagite Eosinofila.[7]

Evidenze scientifiche

L'esofagite eosinofila responsiva ad inibitori di pompa protonica "(PPI-responsive eosinophilic esophagitis, PPI-REE) comprende un sottogruppo distinto di pazienti che presenta caratteristiche cliniche e istologiche della EoE ma al contempo una risposta clinica ed una regressione completa dell'infiltrato eosinofilo esofageo a seguito di una terapia con inibitori di pompa protonica in assenza di caratteristiche cliniche o fisiopatologiche di malattia da reflusso gastroesofageo (GERD). [8, 9].

(Raccomandazione: forte; Livello di evidenza: moderato)

Statement 3:

L'esofagite eosinofila è una condizione in apparente aumento di incidenza

Evidenze scientifiche

La EoE sembra al momento diagnosticata in bambini ed adulti, maschi e femmine oltreché in pazienti di differenti etnie con la stessa probabilità.[1]

La più alta prevalenza sembra essere registrata in Nord-America ed in Svezia [10, 11] ed in Australia [12] con un dato di incidenza di circa 5-7/100.000 abitanti ed un dato di prevalenza di 50-60/100.000 abitanti. In Europa i principali dati derivano dalla Svizzera con una stima di prevalenza di circa 23/100.000 abitanti.[13]

Un recente studio di popolazione canadese ha rilevato un aumento della EoE in termini di incidenza da 2,1 a 11,0 per 100.000 persone e tale dato sarebbe frutto di un incremento del numero di biopsie esofagee,[14] anche se al contempo sembrano aumentati gli accessi per endoscopia con indicazione disfagia.[15]

Si stima che il rapporto maschi/femmine sia 3/1 anche se al momento questo dato non presenta delle spiegazioni dal punto di vista fisiopatologico.[16]

Gli americani bianchi sembrano più colpiti (58%) rispetto agli Afro-Americani (34%) che ad altre etnie (8%).[17]

(Raccomandazione: forte; Livello di evidenza: moderato)

Statement 4:

L'esofagite eosinofila è caratterizzata da un tipico infiltrato eosinofilo all'interno dell'epitelio esofageo sostenuto da una risposta immune T-helper 2 (Th2) mediata, tipica di altre condizioni atopiche. La risposta infiammatoria è limitata all'esofago e non interessa la mucosa dello stomaco e del duodeno.

Evidenze scientifiche

Nella EoE l'epitelio esofageo è infiltrato non solo da eosinofili ma anche da linfociti T (Th2) e mastcellule.[18] Tali cellule, direttamente coinvolte nel processo infiammatorio dell'epitelio esofageo, aumentano la produzione di TNF-alfa ed eotassina-3, quest'ultima direttamente responsabile del reclutamento di eosinofili nella mucosa esofagea.[18] L'eotassina-3 e la linfoproteina timica stromale (TSLP) sembrano direttamente coinvolte, assieme ad alcune interleuchine (IL-5, IL-9, IL-13), sia nell'automantenimento della reazione infiammatoria che nell'attivazione di fibroblasti, che parteciperanno direttamente al processo di *remodelling* della parete esofagea che sta alla base dei sintomi di presentazione clinica come la disfagia e l'impatto di bolo.[19, 20]

(Raccomandazione: condizionale; Livello di evidenza: basso)

Statement 5:

Gli allergeni alimentari e gli aeroallergeni sono stati identificati come frequenti trigger nella genesi della esofagite eosinofila

Evidenze scientifiche

Sia in modelli sperimentali che in vivo, l'ipereosinofilia esofagea sembra essere direttamente inducibile da allergeni [4] direttamente responsabili della liberazione di elevate quantità di interleuchine (IL-13 e IL-5).[21] Gli allergeni alimentari e gli aero-allergeni sembrano avere la stessa capacità nel sostenere la malattia e nel provocare le riacacerbazioni.[21] Fra gli alimenti più comunemente riscontrati nelle diete di eliminazione e nei successivi *challenge-test* vi sono la farina di frumento ed il latte vaccino (60% e 50% rispettivamente).[22] Nonostante queste evidenze e la presenza di elevati livelli plasmatici di IgE, i prick-test cutanei sono in grado di predire solo il 13% dei casi con risposta clinica alla dieta di eliminazione.

(Raccomandazione: condizionale; Livello di evidenza: basso)

Statement 6:

I pazienti con Esofagite eosinofila possono presentare una vasta gamma di sintomi, tra cui la disfagia, l'arresto di cibo in esofago, il bruciore retrosternale ed il dolore retrosternale. La presentazione clinica può essere molto diversa a seconda dell'età.

Evidenze scientifiche

Negli adulti, la disfagia intermittente per i solidi è la presentazione più tipica di EoE (circa 25-100% dei casi)[9, 23] caratterizzata da un numero elevato di casi di impatto del bolo in esofago con episodi sempre più frequenti e duraturi nel corso del tempo.[24, 25] Non raramente i pazienti modificano le loro abitudini di masticazione (mangiando più lentamente ed aiutando la deglutizione con acqua o liquidi), rendendo così le manifestazioni della EoE meno evidenti con conseguente ritardo nella diagnosi.[26] Nonostante ciò, specialmente gli adulti non mostrano alcun segno clinico di malnutrizione al momento della diagnosi o durante l'evoluzione della malattia.[26]

Nei bambini affetti da EoE, la presentazione sintomatica può essere piuttosto aspecifica e generalmente comprende dispepsia, pirosi retrosternale o dolori addominali (5 - 82%).[27]

Nei bambini di età inferiore ai 2 anni di età i disturbi più frequenti sono correlati all'alimentazione e possono essere molto vari e aspecifici (rifiuto di mangiare, problemi di masticazione, soffocamento dopo ingestione di liquidi o solidi) e sono spesso accompagnati da ritardo di crescita.[2]

Data la variabilità della tipologia e della gravità dei sintomi nei pazienti EoE, risulta sempre più necessario avere score clinici per valutare l'attività della malattia.

A tale proposito, un gruppo di studio di esperti internazionali ha recentemente messo a punto e validato un indice di attività basato sui sintomi da utilizzare nei pazienti con EoE (Eosinophilic Esophagitis Activity Index; EEsAI-PRO).[28]

(Concordanza: forte; Livello di Evidenza: moderato)

Statement 7

L'endoscopia superiore con biopsie esofagee multiple deve essere il primo step nell'approccio diagnostico ai pazienti con sospetta Esofagite eosinofila così come nei pazienti affetti da disfagia.

Evidenze scientifiche

L'endoscopia dei pazienti con sospetta EoE può evidenziare aspetti estremamente eterogenei. È possibile osservare un'endoscopia completamente normale oppure segni di infiammazione attiva come edema della mucosa (pallore a causa della ridotta trama vascolare), presenza di essudati (placche biancastre), solchi o segni di infiammazione cronica con rimodellamento tissutale con l'aspetto ad esofago "trachealizzato", stenosi o mucosa "crêpe-paper" (fragilità della mucosa).[29, 30] Talvolta questi modelli differenti possono anche coesistere nello stesso paziente. Il 16-24% dei pazienti con disfagia possono presentare un'endoscopia completamente normale.[29] Nello stesso studio è stato evidenziato che circa il 10% dei pazienti con segni endoscopici positivi non presentavano caratteristiche istologiche di EoE.[29]

Recentemente, Hirano et al. hanno proposto una classificazione endoscopica di malattia in modo da poterla definire sulla base delle caratteristiche macroscopiche (anelli, solchi, essudati, edema) e la presenza di caratteristiche aggiuntive quali esofago felino (o anelli esofagei transitori), stenosi ed esofago "crêpe paper".[31]

(Raccomandazione: forte; Livello di evidenza: moderato)

Statement 8

Per la diagnosi istologica di Esofagite eosinofila è richiesta la presenza di ≥ 15 eosinofili in almeno un campo ad alto ingrandimento (HPF) riscontrato in uno o più prelievi di mucosa esofagea

Evidenze scientifiche

Dato che la distribuzione dell'ipereosinofilia esofagea può essere discontinua o "a carta geografica", è indispensabile eseguire biopsie multiple in differenti parti dell'esofago allo scopo di ottenere un elevato rendimento diagnostico. Recenti studi hanno dimostrato che è necessario eseguire almeno 2-4 biopsie a livello dell'esofago distale e 2-4 biopsie a livello dell'esofago prossimale per confermare la diagnosi EoE nel 97% dei pazienti.[32]

Nella diagnosi istologica di EoE bisogna considerare alcuni potenziali rischi di alterata diagnosi. In primo luogo, gli eosinofili sono reclutati dagli strati più profondi della parete esofagea e di conseguenza è possibile riscontrare aree a bassa densità di eosinofili negli strati superiori. Pertanto biopsie della mucosa superficiali possono risultare negative. In secondo luogo, l'eosinofilia esofagea non è una caratteristica esclusiva di EoE. Per una corretta diagnosi di EoE è necessario escludere altre malattie come la malattia da reflusso gastroesofageo, la malattia di Crohn, alcune malattie del tessuto connettivo, l'esofagite infettiva, la malattia celiaca, la *graft-versus-host disease*, la gastroenterite eosinofila, e la sindrome ipereosinofila. Tali condizioni non possono essere distinte dalla sola biopsia ma è indispensabile un adeguato inquadramento clinico.[1]

(Raccomandazione: forte; Livello di evidenza: moderato)

Statement 9

L'esofagogastroduodenoscopia con biopsie deve essere eseguita al fine di valutare l'efficacia (Eosinofili < 15/HPF) della terapia dietetica e/o steroidea. Inoltre, l'esame endoscopico deve essere ripetuto in caso di reintroduzione degli alimenti dopo terapia dietetica al fine di individuare l'alimento trigger dell'infiammazione esofagea e della sintomatologia.

Evidenze scientifiche

Nei pazienti con EoE, la remissione endoscopica ed istologica può essere identificata con un livello di precisione estremamente modesto considerando come unico parametro il solo miglioramento dei sintomi. La scomparsa dei sintomi non può essere ritenuto un parametro sufficientemente attendibile per definire la remissione della malattia. Tale dato è stato recentemente confermato su una serie prospettica di 269 pazienti consecutivi con diagnosi di EoE (studio multicentrico) che ha mostrato un'importante discordanza fra la presenza di sintomi e la risposta alla terapia farmacologica.[33] Pertanto il controllo endoscopico/istologico è sempre raccomandato.

(Raccomandazione: condizionale; Livello di evidenza: basso)

Statement 10

Alcuni test aggiuntivi possono essere utili per completare e definire la diagnosi di esofagite eosinofila

Evidenze scientifiche

Una recente *consensus conference* su EoE raccomanda una valutazione da parte di un allergologo o immunologo per valutare la presenza concomitante di condizioni come l'asma, la rinite, l'eczema o allergie alimentari. Questo suggerimento è dato proprio a causa degli alti tassi (65% circa) di malattie allergiche concomitanti riscontrate nei soggetti con EoE.[9]

Il dosaggio di IgE sieriche e l'esecuzione di test cutanei sono raccomandati per individuare la presenza di allergie alimentari. La stessa *consensus* raccomanda di eseguire sia le IgE nel siero sia i test cutanei per aero-allergeni data la probabile comorbidità allergica o la possibilità di sensibilizzazione da parte di aero-allergeni.[9]

La pH-metria o pH-impedenziometria delle 24 ore sono fortemente raccomandati per escludere la percentuale di pazienti con ipereosinofilia indotta da malattia da reflusso gastroesofageo anche se non risulta utile per individuare i pazienti responsivi a terapia con PPI (PPI-REE).[8]

La radiografia con bario dell'esofago-stomaco fornisce dati sulla lunghezza e sul diametro del corpo esofageo. La misurazione del massimo diametro esofageo è stata dimostrata essere un parametro riproducibile per valutare la risposta al trattamento.[34]

La manometria esofagea è stata proposta come tecnica per valutare la funzione esofagea nei pazienti con EoE. Con la manometria ad alta risoluzione si è osservata una simile distribuzione di disturbi della motilità esofagea nei soggetti con EoE e con malattia da reflusso gastroesofageo, limitando così il ruolo della manometria nella EoE [46]. La presenza di una pressurizzazione pan-esofagea è risultata più frequente negli EoE che nei soggetti con malattia da reflusso o nei controlli sani. Questo reperto potrebbe essere un segno distintivo della ridotta distensibilità esofagea nella EoE.[35]

(Raccomandazione: condizionale; Livello di evidenza: basso)

Statement 11

Il trattamento di prima linea della EoE è rappresentato dagli Inibitori di Pompa Protonica; In caso di mancata risposta, il trattamento continua con steroidi topici e dieta di eliminazione

Evidenze scientifiche

I recenti dati della letteratura suggeriscono che l'EoE e PPI-REE sono fenotipicamente indistinguibili tranne che per la differente risposta alla terapia con IPP che è ovviamente risolutiva nei casi di PPI-REE ma non nella EoE.[7]

Rispettando la loro favorevole profilo di sicurezza, la semplicità di somministrazione dei composti e alti tassi di risposta, [36] PPI devono essere considerati come prima linea di terapia nei pazienti con EoE. Dal punto di vista pratico, un ciclo di terapia di 8 settimane con una molecola di PPI a dose doppia giornaliera potrebbe essere sufficiente per valutare la risposta ai PPI.[9]

Attualmente sia i corticosteroidi topici che la terapia nutrizionale con dieta ad eliminazione sono considerati l'approccio successivo per il trattamento della EoE [37] anche se tale approccio non è universalmente accettato.[38] Infatti, un'endoscopia con biopsie è necessaria per rivalutare l'effetto di ogni singolo gruppo di alimenti reintrodotti. Talvolta possono essere coinvolti anche più gruppi di alimenti e quindi molteplici esami endoscopici.

Molti farmaci biologici sono stati valutati come alternativa terapeutica nei pazienti con EoE, ma al momento non ci sono sufficienti risultati nel trattamento sia nei pazienti giovani che negli adulti.[39-42]

(Raccomandazione: forte; Livello di evidenza: moderato)

Statement 12

La decisione di utilizzare uno specifico approccio dietetico (elementare, empirica, o dieta di eliminazione mirata) deve essere adattato alle esigenze del singolo paziente e alle risorse disponibili

Evidenze scientifiche

Dal momento che gli allergeni alimentari sono implicati nella patogenesi della EoE, è stata proposta un approccio nutrizionale di eliminazione con differenti modalità: *dieta elementare*, *dieta di eliminazione mirata* e *dieta di eliminazione di 6-alimenti*. La dieta elementare include aminoacidi, carboidrati e trigliceridi a catena media. Tale approccio ha dimostrato ottimi risultati nei bambini.[43, 44] Una sola esperienza è stata riportata negli adulti con benefici limitati (solo il 50% dei soggetti riportava un miglioramento).[45] In realtà, questa dieta è scarsamente palatabile e può impattare in modo negativo sulla qualità di vita dei pazienti.

L'approccio con *alimentazione mirata* si basa sull'eliminazione del cibo guidata dai risultati dei test allergologici. Il successo di questo approccio nutrizionale in genere è buono e oscilla fra il 55% ed il 75% nei bambini.[16] Negli adulti, l'uso di una dieta mirata deve essere confermato ancora da studi clinici. Il limite maggiore di questa dieta è legato alla difficoltà di rilevare con certezza gli alimenti contenenti specifici allergeni.

In ultima analisi, per superare le limitazioni della dieta mirata e per aumentare l'accettabilità della terapia dietetica, è stato proposto un approccio basato sulla eliminazione dei 6 allergeni alimentari più comuni (latte, uova, grano, pesce, noci e soia). Tale *dieta empirica* è stata proposta sia nei bambini che negli adulti.[22, 46] Uno studio del 2012 ha dimostrato che il 64% dei pazienti adulti ha mostrato un miglioramento istologico ed il miglioramento dei sintomi nel 94% dei casi dopo 6 settimane di terapia nutrizionale.[22] La fase di reintroduzione degli alimenti ha permesso di identificare latte e grano come gli allergeni più comunemente coinvolti. L'identificazione degli alimenti da reintrodurre può risultare molto complessa. Un'endoscopia con biopsie sarebbe suggerita per rivalutare l'effetto di ogni singolo gruppo di alimenti reintrodotti. Talvolta possono essere coinvolti anche più gruppi di alimenti.

In conclusione, la terapia dietetica si conferma una valida opzione per ottenere il controllo dei sintomi e per ridurre l'infiltrato eosinofilo sia nei bambini che nella popolazione adulta. Tale approccio può essere considerato come una valida alternativa al trattamento steroideo. Al momento non sono disponibili dati di confronto su trial clinici con adeguata numerosità fra la terapia dietetica e la terapia con steroidi topici. La

motivazione del paziente ed il monitoraggio dietistico costante sono determinanti per ottenere il massimo risultato dall'approccio nutrizionale.

(Raccomandazione: forte; Livello di evidenza: basso)

Statement 13

La dilatazione endoscopica esofagea può rappresentare una terapia efficace nei pazienti sintomatici con stenosi che persiste nonostante la terapia medica o dietetica o nei pazienti con grave stenosi esofagea evidenziata endoscopicamente alla comparsa dei sintomi.

Evidenze scientifiche

Le complicazioni fibro-stenotiche nella EoE includono le stenosi esofagee focali e la presenza di un ridotto calibro dell'esofago.[9, 34, 47] La dilatazione esofagea è un trattamento efficace ed è stata uno dei primi approcci terapeutici utilizzati per i pazienti adulti con EoE.[9] In numerosi report eseguiti su ampie casistiche, la dilatazione esofagea ha migliorato la disfagia nella maggior parte dei pazienti [48-51] con una durata media della risposta superiore ad un anno.[50] È stato inoltre registrato anche un elevato grado di accettazione da parte del paziente e nei dati riportati da alcune *survey*, i pazienti hanno affermato di potersi sottoporre ad ulteriori dilatazioni, se necessarie.[50] In linea generale è preferibile valutare l'opzione terapeutica con dilatazione endoscopica solo a seguito di una terapia medica e/o nutrizionale inefficace (approccio *add-on* o post-fallimento).[9]

Il rischio di perforazione a seguito della dilatazione è molto basso e sicuramente inferiore a quanto riportato dalle casistiche degli anni 1990-2000. Ad oggi è considerata una procedura efficace e sicura.[52]

Tuttavia, se al primo approccio endoscopico si osserva una stenosi critica o a seguito dell'impatto di bolo in esofago, la dilatazione endoscopica può essere eseguita come primo approccio terapeutico. Il ruolo della dilatazione come unica terapia primaria della EoE è comunque ancora controverso e non sono disponibili studi clinici controllati.

(Raccomandazione: forte; Livello di Evidenza: moderato)

Statement 14

Recentemente è stato suggerito il trattamento a lungo termine con dosaggi dimezzati sia con IPP che con steroidi.

Evidenze scientifiche

Recenti risultati hanno dimostrato che nei pazienti adulti che rispondono a terapia con IPP possono essere utilizzati in alternativa una terapia di mantenimento con IPP a dosaggio dimezzato. Gli studi in oggetto hanno evidenziato una risposta istologica sostenuta per almeno un anno nella grande maggioranza dei pazienti (73%).[53] Lo stesso studio ha evidenziato che alcuni pazienti hanno perso la risposta istologica alla terapia con IPP a basso dosaggio, ma al contempo una nuova intensificazione del trattamento ha portato ad un totale recupero con remissione istologica e clinica.[53]

Nei pazienti EOE trattati con steroidi nel a dosaggio standard è stato proposto un dosaggio di mantenimento con 880 mcg di fluticasone o 1 mg di budesonide al giorno con adeguato mantenimento della risposta istologica.[54] Recentemente, Straumann e collaboratori hanno dimostrato che basse dosi di budesonide sono risultate superiori al placebo nel mantenimento della risposta istologica nei pazienti con EoE.[55] Ulteriori studi sono necessari per determinare la dose appropriata per garantire la risposta a lungo termine e la remissione clinico-istologica e nel prevenire l'evoluzione fibrostenotica della EoE.[56]

Ulteriori dati hanno evidenziato che la somministrazione a lungo termine di corticosteroidi topici è stata ben tollerata senza comparsa di atrofia epiteliale. Gli steroidi topici sono farmaci sicuri, anche se gravati dalla frequente comparsa di candidosi esofagea che può verificarsi in seguito al trattamento. [1]

Studi recenti hanno inoltre dimostrato che i pazienti che rispondono alla dieta o alla terapia con steroidi possono raggiungere la remissione anche con PPI e viceversa,[57, 58] in tal modo i trattamenti nella EoE possono essere modificati nel tempo a seconda degli effetti collaterali (o verso gli steroidi per uso topico) o problemi di tipo pratico (che si osservano più frequentemente con le diete restrittive).

(Raccomandazione: condizionale; Livello di Evidenza: molto basso)

REFERENCES

- (1) Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *The American journal of gastroenterology*. 2013;108:679-92; quiz 93.
- (2) Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007;133:1342-63.
- (3) Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, et al. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Digestive diseases and sciences*. 1993;38:109-16.
- (4) Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, et al. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *The Journal of clinical investigation*. 2001;107:83-90.
- (5) di Pietro M, Fitzgerald RC. Research advances in esophageal diseases: bench to bedside. *F1000prime reports*. 2013;5:44.
- (6) Chehade M, Aceves SS. Food allergy and eosinophilic esophagitis. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2010;10:231-7.
- (7) Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2016;65:524-31.
- (8) Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011;9:110-7.
- (9) Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128:3-20 e6; quiz 1-2.
- (10) Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, et al. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. *Gut*. 2007;56:615-20.
- (11) Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2014;12:589-96 e1.
- (12) Cherian S, Smith NM, Forbes DA. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. *Archives of disease in childhood*. 2006;91:1000-4.
- (13) Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115:418-9.
- (14) Syed AA, Andrews CN, Shaffer E, et al. The rising incidence of eosinophilic oesophagitis is associated with increasing biopsy rates: a population-based study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;36:950-8.
- (15) Kerlin P, Jones D, Remedios M, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in adults with food bolus obstruction of the esophagus. *Journal of clinical gastroenterology*. 2007;41:356-61.
- (16) Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2005;3:1198-206.
- (17) Weiler T, Mikhail I, Singal A, et al. Racial differences in the clinical presentation of pediatric eosinophilic esophagitis. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2014;2:320-5.
- (18) Straumann A, Bauer M, Fischer B, et al. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T(H)2-type allergic inflammatory response. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001;108:954-61.
- (19) Aceves SS, Newbury RO, Chen D, et al. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy*. 2010;65:109-16.
- (20) Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2010;139:1526-37, 37 e1.
- (21) Mishra A, Rothenberg ME. Intratracheal IL-13 induces eosinophilic esophagitis by an IL-5, eotaxin-1, and STAT6-dependent mechanism. *Gastroenterology*. 2003;125:1419-27.
- (22) Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, et al. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology*. 2012;142:1451-9 e1; quiz e14-5.

- (23) Straumann A. Clinical evaluation of the adult who has eosinophilic esophagitis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2009;29:11-8, vii.
- (24) Desai TK, Stecevic V, Chang CH, et al. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointestinal endoscopy*. 2005;61:795-801.
- (25) Sgouros SN, Bergele C, Mantides A. Eosinophilic esophagitis in adults: a systematic review. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2006;18:211-7.
- (26) Katzka DA. Demographic data and symptoms of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2008;18:25-32; viii.
- (27) Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7:1305-13; quiz 261.
- (28) Schoepfer AM, Straumann A, Panczak R, et al. Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2014;147:1255-66 e21.
- (29) Mackenzie SH, Go M, Chadwick B, et al. Eosinophilic oesophagitis in patients presenting with dysphagia--a prospective analysis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;28:1140-6.
- (30) Prasad GA, Talley NJ, Romero Y, et al. Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: a prospective study. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102:2627-32.
- (31) Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut*. 2013;62:489-95.
- (32) Nielsen JA, Lager DJ, Lewin M, et al. The optimal number of biopsy fragments to establish a morphologic diagnosis of eosinophilic esophagitis. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109:515-20.
- (33) Safroneeva E, Straumann A, Coslovsky M, et al. Symptoms Have Modest Accuracy in Detecting Endoscopic and Histologic Remission in Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2016;150:581-90 e4.
- (34) Lee J, Huprich J, Kujath C, et al. Esophageal diameter is decreased in some patients with eosinophilic esophagitis and might increase with topical corticosteroid therapy. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2012;10:481-6.
- (35) Roman S, Hirano I, Kwiatek MA, et al. Manometric features of eosinophilic esophagitis in esophageal pressure topography. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2011;23:208-14, e111.
- (36) Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2016;14:13-22 e1.
- (37) Carr S, Watson W. Eosinophilic esophagitis. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;7 Suppl 1:S8.
- (38) Chuang MY, Chinnaratha MA, Hancock DG, et al. Topical Steroid Therapy for the Treatment of Eosinophilic Esophagitis (EoE): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and translational gastroenterology*. 2015;6:e82.
- (39) Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135:500-7.
- (40) Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, et al. IL-5 promotes eosinophil trafficking to the esophagus. *Journal of immunology*. 2002;168:2464-9.
- (41) Mavi P, Rajavelu P, Rayapudi M, et al. Esophageal functional impairments in experimental eosinophilic esophagitis. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2012;302:G1347-55.
- (42) Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129:456-63, 63 e1-3.

- (43) Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*. 1995;109:1503-12.
- (44) Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98:777-82.
- (45) Peterson K, Clayton F, Vinson LA. Utility of elemental diet in adult eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2001;140:A1080.
- (46) Kagalwalla AF, Shah A, Li BU, et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011;53:145-9.
- (47) Straumann A. The natural history and complications of eosinophilic esophagitis. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2008;18:99-118; ix.
- (48) Jung KW, Gundersen N, Kopacova J, et al. Occurrence of and risk factors for complications after endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2011;73:15-21.
- (49) Dellon ES, Gibbs WB, Rubinas TC, et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: safety and predictors of clinical response and complications. *Gastrointestinal endoscopy*. 2010;71:706-12.
- (50) Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C, et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105:1062-70.
- (51) Bohm M, Richter JE, Kelsen S, et al. Esophageal dilation: simple and effective treatment for adults with eosinophilic esophagitis and esophageal rings and narrowing. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE*. 2010;23:377-85.
- (52) Sodikoff J, Hirano I. Therapeutic strategies in eosinophilic esophagitis: Induction, maintenance and refractory disease. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2015;29:829-39.
- (53) Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, et al. Long-Term Loss of Response in Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia Is Uncommon and Influenced by CYP2C19 Genotype and Rhinoconjunctivitis. *The American journal of gastroenterology*. 2015;110:1567-75.
- (54) Moawad FJ, Cheng E, Schoepfer A, et al. Eosinophilic esophagitis: current perspectives from diagnosis to management. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016.
- (55) Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011;9:400-9 e1.
- (56) Singla MB, Chehade M, Brizuela D, et al. Early Comparison of Inflammatory vs. Fibrostenotic Phenotype in Eosinophilic Esophagitis in a Multicenter Longitudinal Study. *Clinical and translational gastroenterology*. 2015;6:e132.
- (57) Sodikoff J, Hirano I. Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia does not preclude food-responsive eosinophilic esophagitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;137:631-3.
- (58) Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, et al. Dual response to dietary/topical steroid and proton pump inhibitor therapy in adult patients with eosinophilic esophagitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;137:931-4 e2.