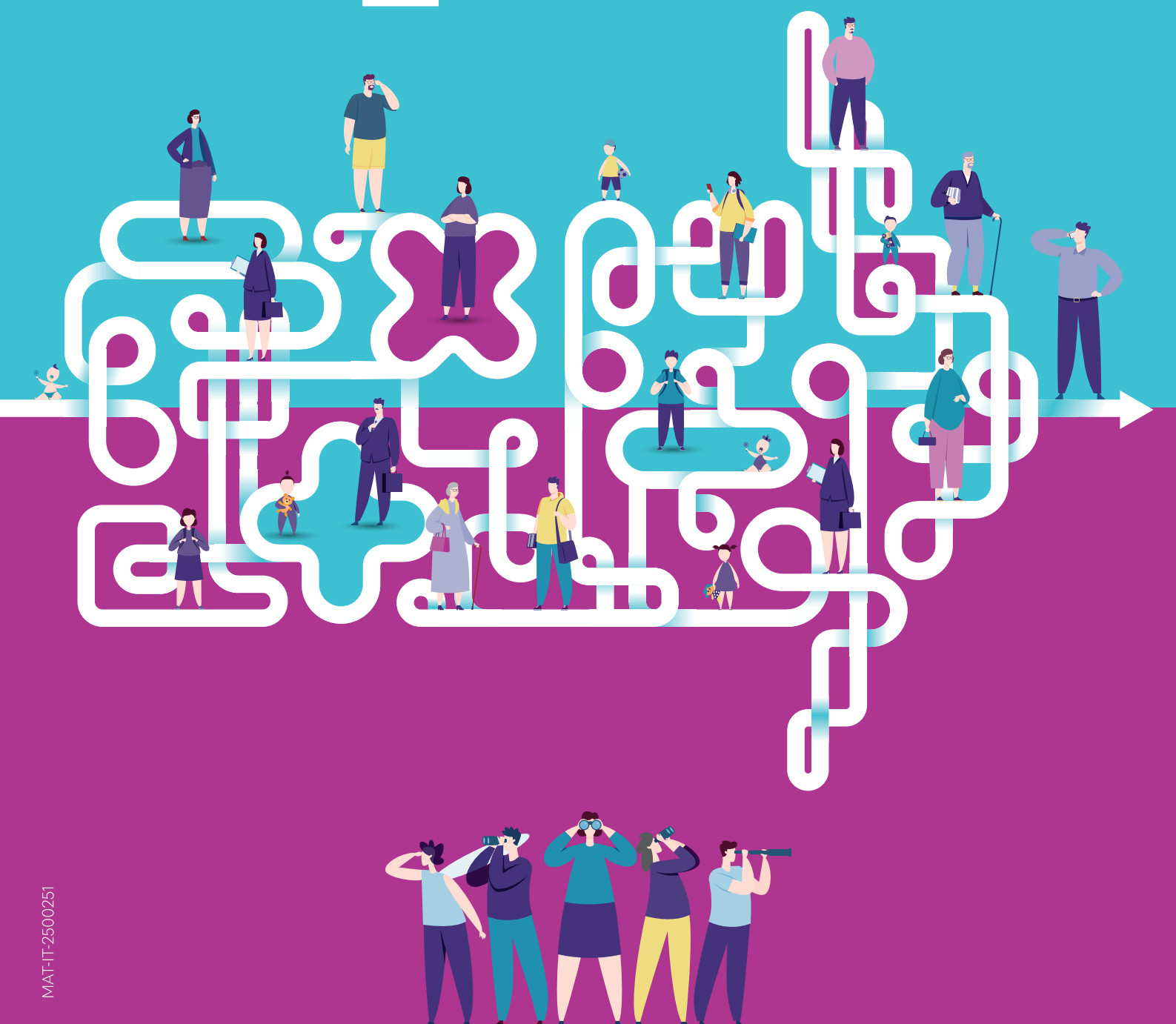


MANUALE DI
TRANSIZIONE
DELLE CURE PER
L'ESOFAGITE
EOSINOFILA

BridgEoE



MAT-IT-2500251

IL DOCUMENTO È STATO
REALIZZATO DA

cencora
PharmaLex

IN COLLABORAZIONE
CON

sanofi

REGENERON®



THE UNIVERSITY
of NORTH CAROLINA
at CHAPEL HILL

ese 
associazione di famiglie contro le patologie gastrointestinali ereditarie

BridgEoE

MANUALE DI TRANSIZIONE DELLE
CURE PER L'ESOFAGITE EOSINOFILA

SI RINGRAZIA PER IL PREZIOSO
SUPPORTO LO *STEERING COMMITTEE*:

- **Dott.ssa Maria E. Díaz-González de Ferris,**
Università del North Carolina
- **Dott.ssa Roberta Giodice,**
Presidente ESEO Italia
- **Prof. Salvatore Oliva,**
Policlinico Umberto I, Roma
- **Prof. Edoardo Vincenzo Savarino,**
Università degli Studi di Padova



INDICE

1 • PATOLOGIA	2
2 • RAZIONALE ED OBIETTIVO DEL MANUALE	4
3 • METODOLOGIA	6
4 • PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DI UN PAZIENTE CON ESOFAGITE EOSINOFILA	10
4.1 • Diagnosi	12
4.1.1 • La valutazione clinica	16
4.1.2 • La valutazione endoscopica	16
4.1.3 • La valutazione istologica	18
4.2 • Terapia	19
4.3 • Follow-up	21
5 • PROCESSO DI TRANSIZIONE DALLE CURE PEDIATRICHE A QUELLE PER ADULTI	23
6 • CONCLUSIONI	30
7 • BIBLIOGRAFIA	32
8 • APPENDICE	35

1

PATOLOGIA



1 • PATOLOGIA

L'esofagite eosinofila (EoE) è una malattia infiammatoria cronica di tipo 2, caratterizzata dall'infiltrazione di eosinofili nella mucosa esofagea^[1], la cui eziologia non è ancora completamente nota^[2].

La patologia, che colpisce sia bambini sia adulti, mostra una significativa tendenza all'aumento sia in termini di incidenza che di prevalenza, riconducibile a due fattori principali: una maggiore consapevolezza della patologia ed un vero e proprio aumento dei casi^[3].

In Italia la prevalenza di pazienti adulti e adolescenti con diagnosi di EoE è di circa 41 casi ogni 100.000 persone, con una prevalenza più elevata nel genere maschile rispetto a quello femminile^[1]. Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, si contano circa 1.809 pazienti, di cui solo la metà (904 pazienti) risulta correttamente diagnosticata^[4].

La presentazione clinica è estremamente eterogenea. Nei pazienti adulti, i principali sintomi sono la disfagia e l'impatto del bolo alimentare, mentre nei bambini i sintomi sono spesso aspecifici e variano con l'età, includendo manifestazioni simili al reflusso, ritardo nella crescita, dispepsia, nausea e vomito^[3].

La scarsa specificità dei sintomi soprattutto in età pediatrica unita allo sviluppo di comportamenti adattativi, come masticare accuratamente e a lungo il cibo, scegliere consistenze morbide ed evitare cibi a rischio, associato ad un aumento dell'assunzione di liquidi durante i pasti, può portare a significativi ritardi diagnostici.

La EoE si configura come una patologia con un significativo impatto clinico, economico e sociale. Di recente, uno studio di Fortunato et al. ha valutato l'impatto economico e sociale in Italia dei pazienti con EoE, evidenziando una spesa annuale di 6.825,28 € per paziente, di cui il 60,73% riferito a costi diretti e il 29,68% a costi indiretti^[2].

La gestione dell'EoE richiede un approccio trasversale e multidisciplinare, in grado di integrare la storia clinica, la valutazione endoscopica e l'esame istologico. Trattandosi di una patologia cronica, le principali linee guida sottolineano l'importanza di un trattamento continuativo e di un monitoraggio regolare e sistematico, fondamentale per controllare l'evoluzione della malattia^[3, 5, 6]. Un recente studio di Chang et al. ha evidenziato i rischi connessi al mancato follow-up, che interessa circa il 26% dei pazienti con EoE. L'assenza di un controllo periodico può determinare un significativo peggioramento della sintomatologia e l'evoluzione verso complicanze gravi, quali l'ostruzione esofagea, il rimodellamento esofageo e la stenosi^[7].

2

RAZIONALE ED OBIETTIVO DEL MANUALE



2 • RAZIONALE ED OBIETTIVO DEL MANUALE

La gestione dell'EoE richiede un trattamento di mantenimento a lungo termine e un monitoraggio continuo. Di conseguenza, i pazienti diagnosticati in età pediatrica dovranno inevitabilmente affrontare il passaggio dal *setting* di cura pediatrico a quello per adulti ^[5].

Questa transizione rappresenta una fase particolarmente delicata, in cui è fondamentale garantire la continuità terapeutica-assistenziale e quindi un livello di assistenza sanitaria continuo ed efficace nonostante il cambiamento di presa in carico. Tale processo presenta numerose sfide non solo per il paziente, ma anche per tutti gli attori coinvolti nel percorso di cura ^[8, 9].

L'assenza di un processo di transizione ben definito può comportare diverse criticità: dalla compromissione della comunicazione tra i professionisti sanitari alla ripetizione di esami costosi, fino alla potenziale perdita del paziente al *follow-up* con conseguenti esiti negativi sul controllo della malattia ^[10].

Il processo di transizione dovrebbe mirare a implementare una gestione ottimale e continua delle cure attraverso un processo decisionale condiviso. È inoltre fondamentale fornire al paziente gli strumenti necessari per comprendere e gestire autonomamente la propria condizione, favorendo il graduale passaggio di responsabilità dai genitori/*caregiver* al paziente stesso ^[10, 11].

Attualmente, la letteratura non offre linee guida specifiche per la gestione della transizione delle cure nell'EoE, nonostante questo aspetto rivesta un ruolo fondamentale per la continuità terapeutica. Per colmare questa lacuna, si è reso necessario sviluppare un manuale specifico di supporto per questa fase critica. L'obiettivo è fornire ai professionisti sanitari uno strumento pratico e ben definito per ottimizzare la gestione della transizione terapeutica. Questo manuale, attraverso un approccio sistematico e condiviso, mira a garantire una maggiore uniformità nella gestione del processo, rispondendo a un'esigenza finora non adeguatamente affrontata nella pratica clinica.

3

METODOLOGIA



3 • METODOLOGIA

La metodologia utilizzata per lo sviluppo del manuale sulla transizione terapeutica nell'EoE ha seguito un approccio sistematico e si è articolata in quattro fasi principali:

1. Raccolta e analisi preliminare
2. Sviluppo e supervisione
3. Revisione e integrazione
4. Validazione finale

FIGURA 1 • Sintesi delle fasi progettuali

FASE 1: RACCOLTA E ANALISI PRELIMINARE

- Analisi delle principali linee guida disponibili
- Mappatura del percorso diagnostico-terapeutico del paziente con EoE
- Identificazione delle specificità del percorso tra popolazione pediatrica e adulta
- Definizione dei requisiti minimi ("must have" e "nice to have") per l'identificazione dei centri di eccellenza nella transizione terapeutica

FASE 2: SVILUPPO E SUPERVISIONE

- Costituzione di uno *Steering Committee* composto da esperti di riferimento
- Elaborazione del percorso di transizione sotto la guida dello *Steering Committee*

FASE 3: REVISIONE E INTEGRAZIONE

- Condivisione della prima bozza del manuale con un *panel* di 13 esperti nella gestione dell'EoE
- Raccolta e analisi degli *insight* e delle proposte di integrazione
- Incorporazione dei *feedback* ricevuti nel documento

FASE 4: VALIDAZIONE FINALE

- Organizzazione di un *advisory board* con la partecipazione dello *Steering Committee* e del *panel* di esperti revisori
- Discussione e risoluzione dei punti critici attraverso il confronto diretto
- Validazione collegiale della versione definitiva del manuale

Il processo ha preso avvio da un'analisi delle principali linee guida disponibili [Jorge Amil-Dias et al. "Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children: An update from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)" *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024; Nicola de Bortoli et al. "The 1st EoETALY Consensus on the Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis" *Dig Liver Dis.* 2024] ^[3, 5, 6], sulla base delle quali è stato delineato il percorso diagnostico-terapeutico del paziente con EoE, prestando particolare attenzione alle specificità che caratterizzano la gestione dei pazienti pediatrici rispetto a quelli adulti.

Per ciascuna fase del percorso individuato, sono stati definiti i requisiti minimi necessari per qualificare un centro ospedaliero come centro di riferimento nella gestione della transizione dei pazienti con EoE. Questi requisiti sono stati classificati in due categorie: “*must have*” e “*nice to have*”. I requisiti “*must have*” comprendono le figure professionali e gli strumenti indispensabili per garantire una buona pratica clinica. I requisiti “*nice to have*”, invece, si riferiscono a figure professionali e strumenti che contribuiscono ad elevare il livello qualitativo dell’assistenza fornita al paziente.

Questo lavoro è stato guidato da uno *Steering Committee*, composto da:

- Dott.ssa Roberta Giodice, Presidente dell’Associazione di famiglie contro l’esofagite e le patologie gastrointestinali eosinofile (ESEO Italia)
- Prof. Salvatore Oliva, Unità di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica, Servizio di Endoscopia Digestiva, Dipartimento Materno Infantile, Policlinico Universitario - Umberto I, Roma, Italia
- Prof. Edoardo Vincenzo Savarino, Unità di Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche, Azienda Ospedale – Università degli Studi di Padova, Italia

Lo *Steering Committee* è stato costituito per garantire una visione completa e integrata del processo di transizione terapeutica. Il Comitato ha incluso due clinici di elevato profilo, i professori Oliva e Savarino, selezionati tra i massimi esperti italiani nella gestione dell’EoE, con una comprovata esperienza sia nell’ambito delle cure pediatriche sia in quelle dell’adulto. A completare il Comitato, la Dott.ssa Giodice a capo di ESEO Italia, in rappresentanza dell’associazione pazienti, la cui presenza è stata fondamentale per integrare la prospettiva clinica con i bisogni concreti e le esperienze dirette dei pazienti, garantendo così lo sviluppo di un manuale che risponda efficacemente alle reali necessità di tutti gli attori coinvolti nel processo di transizione.

Al fine di garantire la massima validità e applicabilità del manuale, la prima bozza del documento è stata sottoposta alla revisione di tredici esperti di comprovata esperienza nella gestione dell’EoE (**TABELLA 1**). I loro *insight* e suggerimenti sono stati attentamente valutati e integrati nel documento.

TABELLA 1 • Affiliazioni degli esperti coinvolti nel lavoro

Nome	Cognome	Affiliazione
Maria Beatrice	Bilò	Unità di Allergologia, Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche - DISCLIMO, Università Politecnica delle Marche, Italia
Nicola	de Bortoli	Unità di Gastroenterologia, Dipartimento di Ricerca Traslationale e Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa, Italia
Antonio	Di Sabatino	Dipartimento di Medicina Interna, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia
Salvatore	Oliva	Unità di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica, Servizio di Endoscopia Digestiva, Dipartimento Materno Infantile, Policlinico Universitario - Umberto I, Roma, Italia
Roberto	Penagini	SC di Gastroenterologia e Endoscopia, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia
Francesca	Rea	Unità operativa complessa di Gastroenterologia e Nutrizione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia
Sara	Renzo	Struttura Operativa Complessa di Gastroenterologia e Nutrizione, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze, Italia
Claudio	Romano	Unità di Gastroenterologia Pediatrica e Fibrosi Cistica, Dipartimento di Patologia Umana dell'Età Adulta e dell'Infanzia "G. Barresi", Università di Messina, Messina, Italia.
Giovanni	Sarnelli	Dipartimento di medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli Federico II, Napoli, Italia
Edoardo Vincenzo	Savarino	Unità di Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche, Azienda Ospedale – Università degli Studi di Padova, Italia
Irene	Spinelli	Centro Malattie Apparato Digerente (CEMAD), Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma, Italia
Caterina	Strisciunglio	Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italia
Edoardo	Vespa	Dipartimento di Gastroenterologia ed Endoscopia Gastrointestinale, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia

Successivamente, è stato organizzato un *advisory board* che ha visto la partecipazione sia dello *Steering Committee* sia del *panel* di esperti revisori. In questa sede sono stati discussi e risolti attraverso il confronto diretto i punti critici sui quali non era stata precedentemente raggiunta l'unanimità, giungendo così alla validazione collegiale della versione finale del manuale.

Questo processo metodologico, basato su un approccio collaborativo e sul confronto tra esperti, ha permesso di sviluppare uno strumento pratico e condiviso, in grado di rispondere efficacemente alle esigenze dei professionisti sanitari coinvolti nella gestione della transizione terapeutica dei pazienti con EoE.

4

PERCORSO DIAGNOSTICO- TERAPEUTICO DI UN PAZIENTE CON ESOFAGITE EOSINOFILA



4 • PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DI UN PAZIENTE CON ESOFAGITE EOSINOFILA

La costruzione del percorso diagnostico-terapeutico per i pazienti con EoE, sia in età pediatrica sia adulta, si basa sulle principali linee guida attualmente disponibili ^[3, 5, 6] integrate con le più recenti evidenze pubblicate sul tema ^[1, 4].

Per garantire uno strumento chiaro e di facile consultazione, il percorso è stato strutturato in tre fasi principali:

- Diagnosi
- Trattamento
- *Follow-up*

Seguendo la metodologia proposta da Antonacci G. et al., ^[12] l'intero iter assistenziale è stato elaborato e sintetizzato in un algoritmo decisionale (**FIGURA 2**). Per ciascuna fase del percorso sono stati quindi identificati:

- Le pratiche cliniche
- Le figure professionali coinvolte
- La dotazione tecnica e strumentale necessaria
- Gli strumenti complementari di valutazione, come questionari e sistemi di *scoring*.

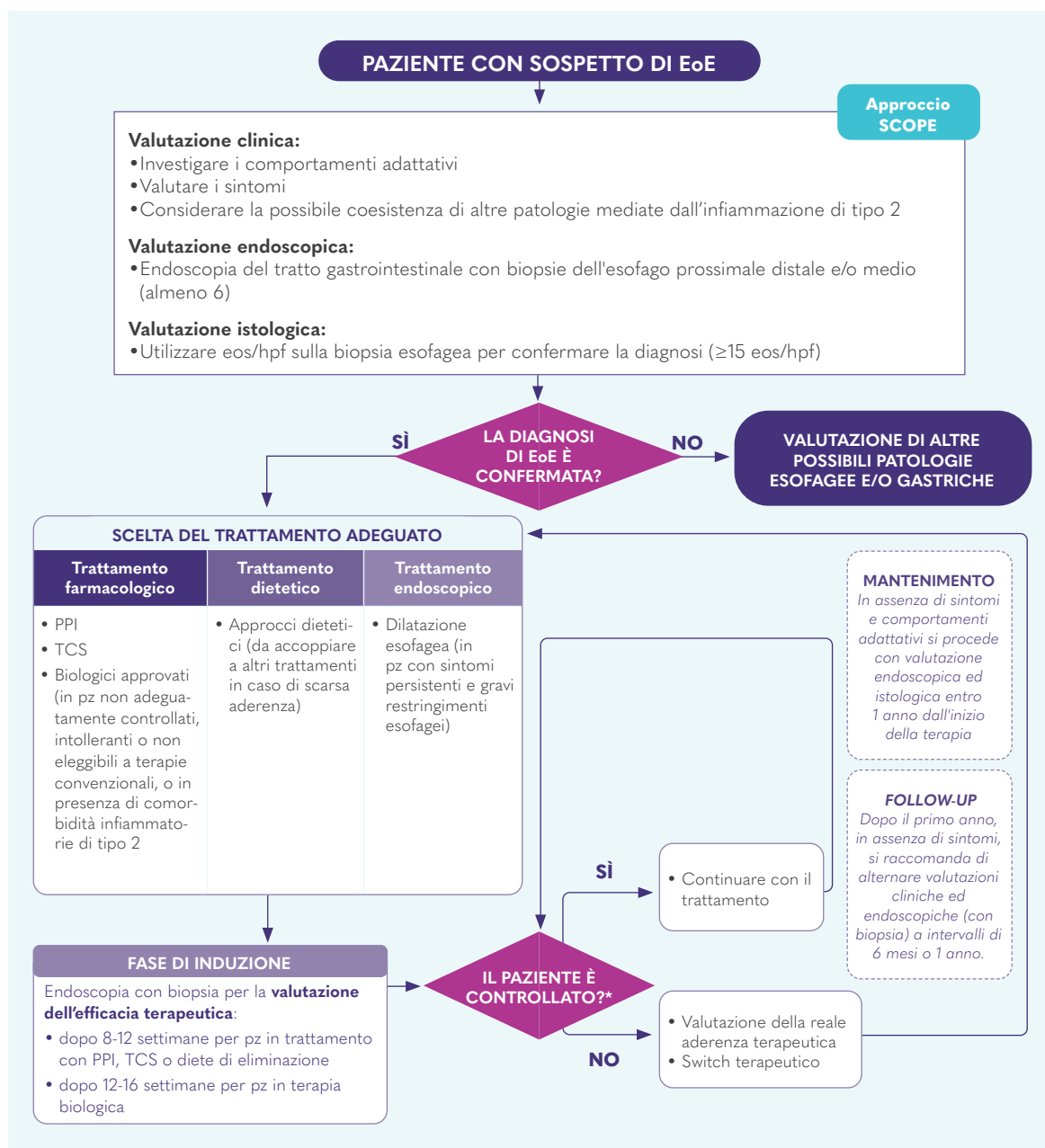
Per garantire l'applicabilità nel contesto sanitario italiano, ogni elemento è stato classificato secondo due livelli di priorità: i requisiti "*must have*", che rappresentano gli standard minimi indispensabili per assicurare una pratica clinica adeguata, e i requisiti "*nice to have*", che costituiscono elementi aggiuntivi che, se implementati, possono elevare significativamente la qualità dell'assistenza fornita.

4 • PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DI UN PAZIENTE CON ESOFAGITE EOSINOFILA

4.1 • DIAGNOSI

La fase di diagnosi si struttura in tre tipi di valutazione (**FIGURA 2**):

FIGURA 2 • Percorso terapeutico-assistenziale dell'EoE.



*Per definire un **paziente controllato**, devono essere soddisfatte tutte e tre le seguenti condizioni:

- valutazione istologica: < 15 eos/hpf; diminuzione/miglioramento di HSS;
- valutazione clinica/sintomatologica: riduzione tra il 30% e il 90% del PEES v2/PESQC/DSQ e assenza di comportamenti adattativi;
- valutazione endoscopica: miglioramento dell'EREFS rispetto al *baseline*/EREFS ≤ 2 .

EoE: Eosinophilic esophagitis; **PPI:** Proton Pump Inhibitor; **TCS:** Topical corticosteroids; **eos/hpf:** eosinofili per campo ad alto ingrandimento; **HSS:** Histology Scoring System; **PEES v2®:** Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score, version 2.0; **PESQ-C:** Pediatric Eosinophilic Esophagitis Sign/Symptom Questionnaire for Caregivers; **DSQ:** Dysphagia Symptom Questionnaire; **EREFS:** Endoscopic REference Score.

- **Valutazione clinica:** ha il principale scopo di investigare i comportamenti adattativi sviluppati nel tempo e valutare i sintomi del paziente, tenendo conto dell'età e attenzionando la possibile coesistenza di altre patologie mediate dall'infiammazione di tipo 2 (T2).
- **Valutazione endoscopica:** è volta ad esaminare le possibili alterazioni mucosali esofagee attraverso l'esecuzione di biopsie dell'esofago prossimale, distale e/o medio.
- **Valutazione istologica:** prevede l'analisi dei campioni di biopsia esofagea, ed in particolare la conta degli eosinofili, utilizzata per confermare la diagnosi.

Per garantire una diagnosi tempestiva ed efficace dell'EoE è fondamentale adottare una valutazione completa del paziente che integri gli aspetti clinici, endoscopici e istologici. Questa visione complessiva richiede il coinvolgimento di un *team* multidisciplinare specializzato (**TABELLA 2**), capace di esaminare e interpretare tutti gli elementi che possono influenzare la condizione del paziente. In questo contesto, l'approccio *SCOPE* (*Symptoms, Comprehensive Observation, Pathological Evaluation*), si configura come un valido strumento per la pratica clinica quotidiana a supporto di una valutazione completa che prenda in considerazione i sintomi, i comportamenti adattivi, gli aspetti endoscopici ed istologici ^[4]. L'adozione sistematica di questo approccio garantisce una valutazione completa e standardizzata, riducendo il rischio di trascurare aspetti significativi della patologia.

TABELLA 2 • Fase di diagnosi: mappatura dei requisiti “must have” e “nice to have”

REQUISITI DEL PERCORSO PEDIATRICO		REQUISITI DEL PERCORSO PER ADULTI	
MUST HAVE	NICE TO HAVE	MUST HAVE	NICE TO HAVE
VALUTAZIONE CLINICA			
 • PLS; • Pediatra Gastroenterologo	• Pediatra Allergologo-Immunologo; • Nutrizionista/Dietista; • Psicologo o Psicoterapeuta; • Nurse/case manager	• MMG; • Gastroenterologo	• Allergologo-Immunologo; • Nutrizionista/Dietista; • Psicologo o psicoterapeuta; • Nurse/case manager
	• Fisiopatologia digestiva (manometria esofagea; pH-Impedenziometria)		• Fisiopatologia digestiva (manometria esofagea; pH-Impedenziometria)
 • IMPACT Score	• PEESS v2®; • PESQ-C; • Questionari per valutare la QoL (EoE-IQ, EoE-SQ, PGIS, PGIC); • Fascicolo sanitario elettronico	• IMPACT Score	• DSQ; • EEsAI Pro; • Questionari per valutare la QoL (EoE-IQ, EoE-QoL-A, EoE-SQ, PGIS, PGIC); • Fascicolo sanitario elettronico
VALUTAZIONE ENDOSCOPICA			
 • Pediatra Gastroenterologo; • Infermiere	• Psicologo o Psicoterapeuta; • Nurse/case manager	• Gastroenterologo; • Infermiere	• Psicologo o Psicoterapeuta; • Nurse/case manager
	• Endoscopia; • Sistema di registrazione delle immagini; • Devices per il prelievo di biopsie e per attività interventistica • Esofagogramma con bario	• Endoscopia; • Sistema di registrazione delle immagini; • Devices per il prelievo di biopsie e per attività interventistica	• EndoFlip; • Esofagogramma con bario

REQUISITI DEL PERCORSO PEDIATRICO		REQUISITI DEL PERCORSO PER ADULTI	
MUST HAVE		MUST HAVE	
	• EREFS	• EREFS	
	• Fascicolo sanitario elettronico	• Fascicolo sanitario elettronico	
VALUTAZIONE ISTOLOGICA			
	• Pediatra Gastroenterologo; • Anatomopatologo	• Gastroenterologo; • Anatomopatologo	
	• Psicologo o Psicoterapeuta; • Nurse/case manager	• Psicologo o Psicoterapeuta; • Nurse/case manager	
	• HSS; • Fascicolo sanitario elettronico	• HSS; • Fascicolo sanitario elettronico	

PLS: Pediatra di Libera Scelta; **MMG:** Medico di Medicina Generale; **PEES v2®:** Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score, version 2.0; **PESQ-C:** Pediatric Eosinophilic Esophagitis Sign/Symptom Questionnaire for Caregivers; **DSQ:** Dysphagia Symptom Questionnaire; **EEsAI Pro:** Eosinophilic Esophagitis Activity Index; **QoL:** Quality of Life; **EoE-IQ:** Eosinophilic Esophagitis Impact Questionnaire; **EoE-QoL-A:** Adult Eosinophilic Esophagitis Quality of Life; **EoE-SQ:** EoE Symptom Questionnaire; **PGIS:** Patient Global Impression of Severity; **PGIC:** Patient Global Impression of Change; **EndoFlip:** Endoscopic Endoscopic Functional lumen imaging probe; **EREFs:** Endoscopic Reference Score; **HSS:** Histology Scoring System.

 Figure professionali coinvolte;  strumentazione tecnica;  altra strumentazione

4 • PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DI UN PAZIENTE CON ESOFAGITE EOSINOFILA

4.1.1 • LA VALUTAZIONE CLINICA

La valutazione clinica rappresenta il primo passo fondamentale nel percorso diagnostico dell'EoE. In questa fase iniziale, il primo punto di contatto per il paziente è rappresentato dal pediatra di libera scelta per i pazienti in età pediatrica o dal medico di medicina generale per gli adulti. Queste figure professionali, in collaborazione con il gastroenterologo (pediatra nel caso di pazienti in età evolutiva), costituiscono il nucleo essenziale del *team* in questa fase diagnostica.

Poiché nei pazienti con EoE sono frequentemente riscontrate allergie alimentari mediate da IgE ^[13], è fondamentale integrare nella valutazione clinica lo studio di tali aspetti, in quanto possono influenzare significativamente la scelta della terapia più adeguata.

Per quanto riguarda gli strumenti di valutazione, l'IMPACT Score (**APPENDICE B**) si configura come un importante elemento per una buona pratica clinica. Si tratta di un sistema di *scoring*, composto da dieci domande, specificatamente sviluppato per quantificare e interpretare gli adattamenti comportamentali caratteristici di questa condizione. Questo strumento è utile non solo in fase diagnostica ma anche durante il monitoraggio della malattia per supportare la valutazione della risposta al trattamento ^[4].

A complemento dell'IMPACT Score, sono stati identificati tre ulteriori strumenti classificati come “*nice to have*”: il PEESS® v2 (*Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score* – disponibile per consultazione presso <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/pediatric-eosinophilic-esophagitis-symptom-severity-module-version-2.0>), specifico per l'ambito pediatrico e raccomandato dalle linee guida ESPGHAN ^[5], si concentra sulla valutazione della gravità e frequenza di sintomi chiave quali disfagia, reflusso gastroesofageo, nausea/vomito e dolore; il DSQ (*Dysphagia Symptom Questionnaire* - **APPENDICE C**), dedicato principalmente ai pazienti adulti e con particolare attenzione alla disfagia, rappresenta uno strumento validato e affidabile per la valutazione dei sintomi dell'EoE, con l'unico svantaggio di richiedere una compilazione per un periodo di almeno 8 giorni in un lasso temporale di 14 giorni ^[14]; l'EESAI (*Eosinophilic Esophagitis Activity Index*), anch'esso utilizzato nel setting di cure per adulti, misura l'attività della EoE in termini di sintomi riportati dai pazienti e di qualità della vita su un arco temporale di 7 giorni ^[15]. Anche in questo caso, come per l'IMPACT Score, tali strumenti si rivelano utili anche durante la fase di *follow-up* a supporto della valutazione clinica.

4.1.2 • LA VALUTAZIONE ENDOSCOPICA

La valutazione endoscopica viene effettuata dal gastroenterologo endoscopista (pediatra o dell'adulto) con il supporto dell'infermiere, che rappresentano le figure professionali essenziali in questa fase.

Per l'esecuzione dell'endoscopia esofagogastrointestinale e la raccolta dei campioni istologici è necessaria la strumentazione standard. Tuttavia, un ruolo centrale in questa fase è rivestito dall'EREFS (Endoscopic REference Score), strumento sviluppato e validato da Hirano et al. nel 2013 ^[16], che permette una valutazione standardizzata e sistematica dei principali aspetti macroscopici della malattia (*Edema, Rings, Exudates, Furrows, Stricture*) ^[4, 5]. L'EREFS, con un punteggio che va da 0 a 9, è utile per stabilire il grado di severità della malattia esaminando 5 caratteristiche esofagee principali:

- Edema (diminuzione della vascolarizzazione, pallore della mucosa)
- Rings (anelli concentrici, trachealizzazione esofagea)
- Exudates (punti/placche biancastre)
- Furrows (linee verticali, solchi longitudinali)
- Sticture (riduzione del calibro)

L'importanza dell'EREFS va oltre la fase diagnostica iniziale, dimostrandosi uno strumento utile per il monitoraggio della risposta terapeutica. Come evidenziato dallo studio di Dellon et al. ^[17], il punteggio EREFS si riduce significativamente nei pazienti che rispondono al trattamento, permettendo una certa distinzione dai *non-responders*. Come molti scores endoscopici risente comunque ad oggi di una *inter-observer variability* ^[18].

La valutazione endoscopica rappresenta quindi il *Gold Standard* nella gestione dell'EoE, rivestendo un ruolo determinante sia nella fase diagnostica iniziale sia nel successivo *follow-up*. La sua centralità è ampiamente riconosciuta dalle linee guida, che la indicano come strumento indispensabile per la gestione ottimale dei pazienti, sia in età pediatrica sia adulta ^[3, 5, 6], permettendo non solo di stabilire la diagnosi iniziale, ma anche di monitorare nel tempo l'andamento della patologia e verificare l'efficacia della terapia impostata.

Nel contesto delle cure pediatriche, riveste particolare importanza l'esecuzione dell'esofagogramma con bario. Questa tecnica, complementare alla valutazione endoscopica, consente di indagare il restringimento del calibro esofageo e la presenza di stenosi nei casi in cui tali alterazioni non siano chiaramente identificabili tramite la sola endoscopia esofagogastrointestinale ^[5].

Tra le tecniche diagnostiche innovative utilizzate per la valutazione endoscopica, merita particolare attenzione l'EndoFlip (*Endoscopic Functional lumen imaging probe*), un sistema di *imaging* avanzato che permette di valutare le proprietà biomeccaniche della parete esofagea e della giunzione esofago-gastrica. Il sistema utilizza una sonda per misurare la sezione trasversale del lume e fornisce una misura della distensibilità esofagea, associandola alla possibile ostruzione del cibo dovuta a fibrostenosi. Sebbene sia attualmente utilizzato principalmente in ambito di ricerca, l'EndoFlip mostra prospettive promettenti sia per la diagnosi sia come guida all'esecuzione della dilatazione endoscopica sia per il monitoraggio della terapia ^[19].

4.1.2 • LA VALUTAZIONE ISTOLOGICA

L'EoE è istologicamente caratterizzata da un'infiltrazione eosinofila nell'epitelio esofageo, per cui la valutazione istologica è un parametro determinante per escludere altre patologie esofagee con presentazioni cliniche simili e giungere ad una diagnosi definitiva. Essa costituisce l'ultimo step della fase di diagnosi ed è volta al conteggio degli eosinofili nei campioni di biopsia esofagea prelevati durante la valutazione endoscopica. Le principali linee guida per la diagnosi e la gestione di un paziente con EoE sono concordi nel raccomandare l'utilizzo di un valore maggiore o uguale a 15 eosinofili per campo ad alto ingrandimento (eos/hpf) come valore soglia valido sia per pazienti pediatrici sia adulti [3, 5, 6]. In questa fase, le figure professionali essenziali sono il gastroenterologo (pediatra o dell'adulto) e l'anatomopatologo.

Come la valutazione clinica e quella endoscopica, anche la valutazione istologica riveste un ruolo fondamentale non solo nella diagnosi iniziale, ma anche nel monitoraggio dell'evoluzione della malattia e nella valutazione della risposta al trattamento [5, 6].

Particolare rilevanza assume l'HSS (*Histology Scoring System*), uno strumento validato per l'utilizzo nell'EoE che permette una valutazione oggettiva dei cambiamenti istologici nell'esofago. Questo sistema di *scoring* valuta 8 caratteristiche delle biopsie esofagee:

- Densità degli eosinofili
- Iperplasia della zona basale
- Ascetti eosinofili
- Stratificazione superficiale degli eosinofili
- Spazi intercellulari dilatati
- Alterazione epiteliale superficiale
- Cellule epiteliali discheratotiche
- Fibrosi della lamina propria.

Ogni parametro viene valutato per severità (grado) ed estensione (stadio) su una scala da 0 (normale) a 3 (alterazione massima) [20].

Come integrazione della gestione clinica, endoscopica ed istologica del paziente con EoE, sarebbe auspicabile la capacità di interpretare correttamente i risultati e integrarli con altre informazioni cliniche, affiancando a queste competenze anche una comunicazione efficace e la gestione dell'impatto psicologico su pazienti e famiglie. A questo proposito, la figura dello psicologo o a seconda, dello psicoterapeuta all'interno del *team* multidisciplinare, sarebbe utile per fornire supporto psicologico, attraverso attività di *counseling* in momenti cruciali, come ad esempio durante la comunicazione della diagnosi o durante il processo di transizione alle cure per adulti.

4.2 • TERAPIA

Dopo la conferma diagnostica dell'EoE, si procede con la definizione di un piano terapeutico personalizzato, calibrato sulle caratteristiche individuali del paziente e sulla gravità della malattia. L'obiettivo principale della terapia per la EoE è triplice: normalizzare l'infiltrato eosinofilo a livello esofageo, migliorare i sintomi clinici e ripristinare un quadro endoscopico normale ^[5].

L'approccio terapeutico può generalmente essere suddiviso in tre categorie:

- Trattamento farmacologico
- Trattamento dietetico
- Trattamento endoscopico

Questi approcci non sono mutualmente esclusivi ma possono essere integrati in base alle necessità del paziente. Il trattamento, secondo le linee guida, dovrebbe essere **continuativo** piuttosto che intermittente/ciclico e si articola in due fasi: la fase di induzione mirata alla riduzione dell'infiammazione e al miglioramento dei sintomi; la fase di mantenimento volta a prevenire le recidive e mantenere la remissione ^[1, 5, 6].

I trattamenti convenzionali includono approcci nutrizionali vari come diete di eliminazione o diete elementari (sebbene l'aderenza a lungo termine sia inferiore al 50%), inibitori di pompa protonica (*Proton pump inhibitors*, PPI), corticosteroidi topici (*Topical corticosteroids*, TCS) per via orale e, in caso di stenosi, dilatazione esofagea. Tuttavia, i tassi di risposta sono variabili e una parte dei pazienti potrebbe non rispondere ai trattamenti di prima linea. Per questo motivo, per i pazienti non adeguatamente controllati, intolleranti o non eleggibili ad almeno una delle terapie convenzionali, i farmaci biologici potrebbero rappresentare un'opzione valida e significativa per il trattamento dell'EoE, soprattutto per i pazienti che presentano più comorbidità legate all'infiammazione di tipo 2 ^[5, 6, 21].

La dilatazione esofagea, eseguita con dilatatori/*bougie Savary-Gilliard* o palloncini idrostatici, è una tecnica sicura ed efficace per i pazienti con caratteristiche fibrostenotiche, in particolare se associata ad altre strategie terapeutiche mirate a risolvere l'infiammazione esofagea, migliorare la sintomatologia clinica e la qualità di vita dei pazienti. Tuttavia, la dilatazione esofagea non tratta l'infiammazione di tipo 2 sottostante la patologia, pertanto non può essere considerata un trattamento definitivo ma piuttosto un ausilio nei pazienti che presentano stenosi. ^[1]

Anche in questa fase, per garantire un approccio terapeutico personalizzato e gestire in maniera ottimale le eventuali comorbidità del paziente, la multidisciplinarietà della presa in carico riveste un ruolo cruciale (**TABELLA 3**).

TABELLA 3 • Fase di terapia: mappatura dei requisiti “must have” e “nice to have”

REQUISITI DEL PERCORSO PEDIATRICO		REQUISITI DEL PERCORSO NEGLI ADULTI	
	MUST HAVE	NICE TO HAVE	
	• Pediatra Gastroenterologo; • Pediatra Allergologo-Immunologo; • Nutrizionista/Dietista; • Anestetista; • Infermiere	• Radiologo; • Psicologo o Psicoterapeuta; • Nurse/case manager	
	• Endoscopio*; • Palloni idrostatici*; • Bougie Savary-Gilliard*; • Altri strumenti per la dilatazione esofagea*		
		• Fascicolo sanitario elettronico	

*Solo per dilatazione esofagea

 Figure professionali coinvolte;  strumentazione tecnica;  altra strumentazione

Le figure professionali essenziali variano in base al trattamento scelto e alla gestione delle eventuali comorbidità mediate dall'infiammazione e associate all'EoE. In generale includono: il gastroenterologo, l'allergologo-immunologo, il nutrizionista o dietista, l'anestetista (in caso di dilatazione esofagea).

Si sottolinea inoltre l'importanza di integrare nel *team* multidisciplinare uno psicologo o psicoterapeuta, figura chiave nel supportare il paziente nella gestione delle problematiche psicologiche associate alla cronicità della patologia.

4.3 • FOLLOW-UP

Per ottenere il controllo dei sintomi e degli aspetti istologici, nonché per prevenire la comparsa di eventi avversi anche gravi come lo sviluppo di complicanze fibrostenotiche, i pazienti con EoE, a prescindere dall'età, necessitano di una terapia **continua** e di un attento e costante monitoraggio ^[4].

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; in quanto è stato dimostrato che non sono direttamente correlati all'attività istologica ed endoscopica pertanto, l'endoscopia con biopsie esofagee è attualmente il *gold standard* per il monitoraggio dell'EoE ^[6].

In questa fase, il questionario STARx (*Self-management and Transition to Adulthood with Rx=treatment*) rappresenta uno strumento fondamentale, in particolare per i pazienti in età di transizione dalle cure pediatriche a quelle dell'adulto. Questo strumento di autovalutazione permette di misurare con precisione sia il grado di autonomia del paziente sia il livello di comprensione della propria condizione. Attraverso questa valutazione strutturata è possibile identificare eventuali lacune nelle competenze o nelle conoscenze del paziente, consentendo così di sviluppare interventi mirati al loro potenziamento. La somministrazione periodica del questionario permette inoltre di monitorare i progressi ottenuti nel tempo (per una descrizione dettagliata del questionario STARx e del relativo sistema di scoring, si rimanda al **CAPITOLO 5**).

Utile, soprattutto in questa fase, ma in generale lungo l'intero percorso del paziente, è l'uso di questionari validati per la valutazione della qualità di vita. È noto, infatti, che i sintomi persistenti, le restrizioni sociali e i trattamenti a lungo termine riducono la qualità di vita dei pazienti affetti da EoE, per cui questi questionari potrebbero diventare, dopo la traduzione e la convalida in diverse lingue, una delle misure di esito composite per valutare la risposta al trattamento ^[1, 5].

TABELLA 4 • Fase di follow-up: mappatura dei requisiti “must have” e “nice to have”

REQUISITI DEL PERCORSO PEDIATRICO		REQUISITI DEL PERCORSO NEGLI ADULTI	
	MUST HAVE	NICE TO HAVE	
	• Pediatra Gastroenterologo; • Pediatra Allergologo-Immunologo; • Nutrizionista/Dietista; • Anatomopatologo; • Infermiere	• Psicologo o Psicoterapeuta; • Nurse/case manager	
	• Endoscopio; • Sistema di registrazione delle immagini; • Devices per il prelievo delle biopsie e per attività interventistica	• Endoscopia transnasale; • EndoFlip	• Endoscopio; • Sistema di registrazione delle immagini; • Devices per il prelievo delle biopsie e per attività interventistica • EndoFlip
	• IMPACT Score; • EREFS; • Questionario STARx	• PEES v2®; • PESQ-C; • HSS; • Questionari per valutare la QoL (EoE-IQ, EoE-SQ, PGIS, PGIC); • Fascicolo sanitario elettronico	• IMPACT Score; • EREFS; • Questionario STARx • DSQ; • EEsAI Pro; • HSS; • Questionari per valutare la QoL (EoE-IQ, EoE-SQ, PGIS, PGIC); • Fascicolo sanitario elettronico

EndoFlip: Endoscopic Endoscopic Functional lumen imaging probe; **EREFs:** Endoscopic REference Score; **STARx:** Self-management and Transition to Adulthood with Rx=treatment; **PEES v2®:** Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score, version 2.0; **PESQ-C:** Pediatric Eosinophilic Esophagitis Sign/Symptom Questionnaire for Caregivers; **HSS:** Histology Scoring System; **QoL:** Quality of Life; **EoE-IQ:** Eosinophilic Esophagitis Impact Questionnaire; **EoE-SQ:** EoE Symptom Questionnaire; **PGIS:** Patient Global Impression of Severity; **PGIC:** Patient Global Impression of Change; **DSQ:** Dysphagia Symptom Questionnaire; **EEsAI Pro:** Eosinophilic Esophagitis Activity Index; **EoE-QoL-A:** Adult Eosinophilic Oesophagitis Quality of Life.

 Figure professionali coinvolte;  strumentazione tecnica;  altra strumentazione

5

PROCESSO DI TRANSIZIONE DALLE CURE PEDIATRICHE A QUELLE PER ADULTI



5 • PROCESSO DI TRANSIZIONE DALLE CURE PEDIATRICHE A QUELLE PER ADULTI

La transizione delle cure è definita come il passaggio “mirato e pianificato di adolescenti e giovani adulti con condizioni fisiche e mediche croniche da un sistema sanitario incentrato sul bambino a uno incentrato sull’adulto” [22]. Questo delicato processo può essere influenzato da diversi fattori. Secondo le linee guida ESPGHAN due degli aspetti più significativi che possono inficiare la transizione sono la limitata conoscenza della malattia e del trattamento da parte del paziente, che può portare a una scarsa aderenza al trattamento e alla perdita al *follow-up* e la presenza di significative disparità nei protocolli tra professionisti sanitari che si occupano di pazienti adulti e pediatrici, con potenziali ripercussioni su diagnosi, trattamento, monitoraggio e sugli esiti a lungo termine [5].

La realizzazione di una transizione efficace richiede un approccio strutturato e standardizzato. Il presente manuale si propone di colmare questa lacuna, fornendo linee guida dettagliate per la gestione ottimale del processo di transizione nei pazienti con EoE (FIGURA 3).

Per la costruzione del percorso di transizione è stata effettuata un’analisi delle principali sfide per una transizione efficace, che ha identificato quattro diverse criticità [8-11]:

- Assenza di un percorso standardizzato e di un coordinamento delle cure
- Avvio tardivo della transizione e mancato riconoscimento dei bisogni specifici della fase di vita
- Documentazione clinico-biografica del paziente spesso incompleta
- Difficoltà da parte del paziente nell’instaurare un rapporto di fiducia con nuovi professionisti sanitari e limitata consapevolezza della propria condizione patologica.

Il processo di transizione richiede un approccio personalizzato che tenga conto delle caratteristiche e delle esigenze individuali del paziente. L’analisi della letteratura scientifica e il contributo di esperti del settore hanno permesso di identificare tre criteri fondamentali per una transizione efficace:

- Prontezza alla transizione
- Età anagrafica del paziente
- Controllo della patologia dal punto di vista clinico, endoscopico ed istologico.

La preparazione del paziente, intesa come l’acquisizione progressiva di competenze necessarie per gestire autonomamente la propria condizione patologica e il conseguente stile di vita, segna l’avvio del processo di transizione dalle cure pediatriche a quelle dell’adulto. A tale proposito piani formativi sviluppati ad hoc, il confronto con altri pazienti e la partecipazione a gruppi di supporto possono facilitare questo processo, così come anche l’organizzazione di incontri medico-paziente con una graduale riduzione del coinvolgimento genitoriale.

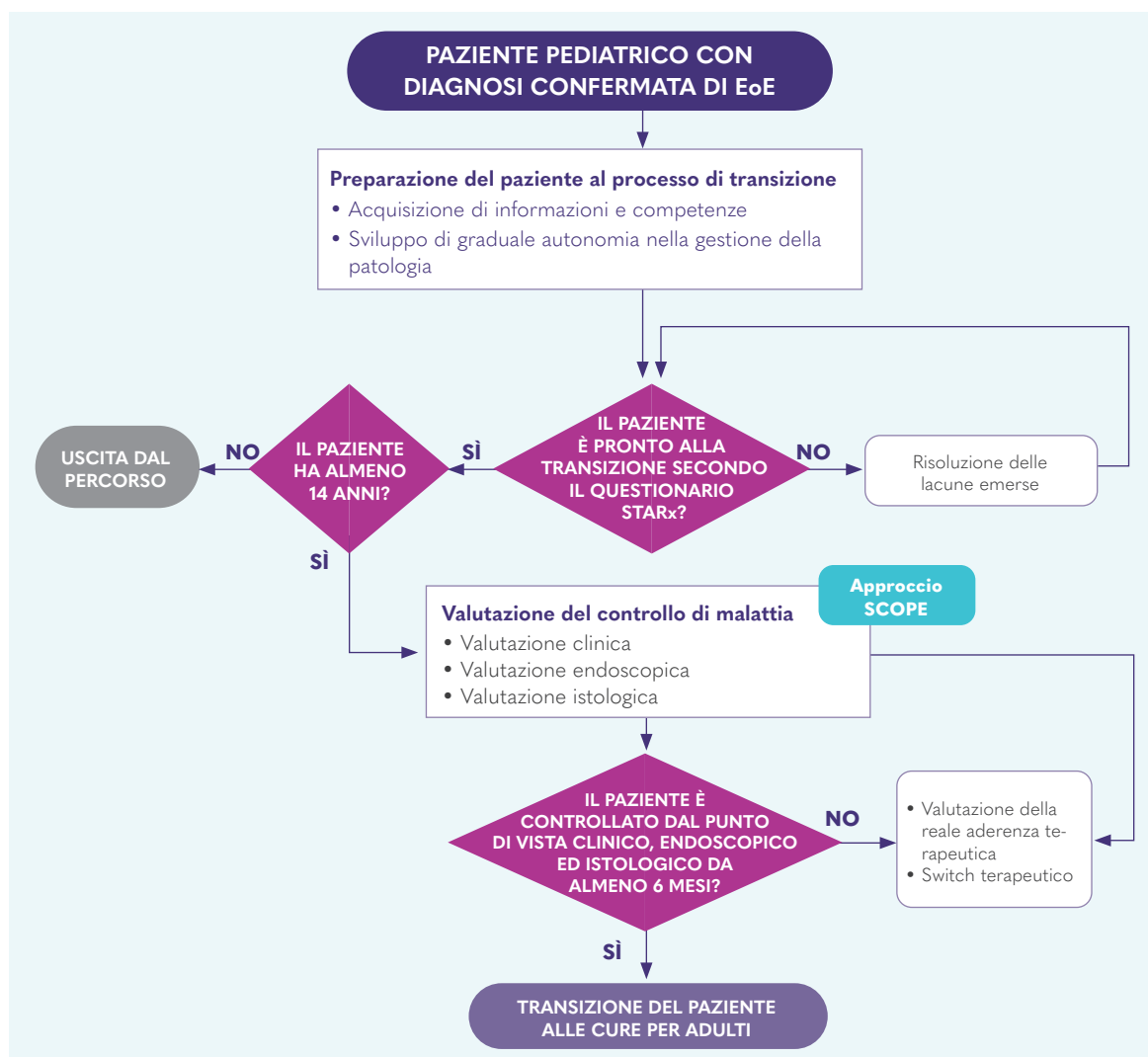
A questa fase preparatoria segue la valutazione della prontezza alla transizione che, come sottolineato nelle linee guida ESPGHAN, è uno degli aspetti cruciali da indagare, in quanto può compromettere, non solo l’intero processo di transizione ma anche lo stato di salute

del paziente. L'aggiornamento 2024 di tali linee guida ha suggerito il questionario STARx come strumento per valutare le conoscenze del paziente e la sua preparazione alla transizione [5]. A questo punto se il paziente si trova nella fascia d'età ottimale per la transizione dalle cure pediatriche a quelle dell'adulto, identificata dal *panel* di esperti tra i 14 e i 18 anni, a discrezione dello specialista che ha in carico il paziente e dello specifico caso in oggetto, si procede con la valutazione della stabilità clinica secondo l'approccio SCOPE. Tale approccio, già descritto in precedenza, prevede un'analisi multidimensionale basata su diversi cinque diversi: sintomatologia, comportamenti adattativi, segni endoscopici quadro istologico e qualità della vita.

Terzo ed ultimo criterio è rappresentato dal raggiungimento e dal mantenimento del controllo di malattia, ed in particolare dalla remissione dal punto di vista clinico, endoscopico ed istologico per almeno 6 mesi.

Solo quando tutti e tre i criteri risultano soddisfatti, è possibile procedere con il trasferimento del paziente alle cure per i pazienti adulti.

FIGURA 3 • Percorso di transizione dalle cure pediatriche a quelle per adulti nell'EoE



EoE: Eosinophilic esophagitis

5 • PROCESSO DI TRANSIZIONE DALLE CURE PEDIATRICHE A QUELLE PER ADULTI

Il coordinamento efficace del processo di transizione richiede una figura professionale dedicata ^[5]. Secondo la letteratura, il professionista più indicato per questo ruolo è identificato nel **nurse/case manager**, un infermiere con formazione specialistica. Le responsabilità di questa figura professionale si estendono dall'iniziale presa in carico fino al *follow-up* del paziente, e comprendono tre aree principali di intervento: la gestione sistematica della documentazione clinica, il mantenimento delle relazioni con le strutture sanitarie del territorio e l'identificazione e il monitoraggio dei bisogni del paziente ^[8, 9]. Il *nurse/case manager* svolge un ruolo chiave nell'ottimizzazione del processo assistenziale, alleggerendo il carico amministrativo del personale sanitario e facilitando la comunicazione tra i diversi attori coinvolti. Nonostante l'evidenza scientifica dimostri che l'introduzione di questa figura professionale migliori sia l'efficienza organizzativa sia gli *outcomes* clinici dei pazienti, la sua presenza nel sistema sanitario italiano risulta ancora limitata e rappresentata, nella maggior parte dei casi, dal gastroenterologo stesso.

QUESTIONARIO STARx: CHE COS'È E COME FUNZIONA

Fondato nel 2006 presso l'**Università della Carolina del Nord (UNC)**, lo *STARx Program* nasce con l'obiettivo di supportare adolescenti e giovani adulti affetti da malattie croniche, migliorando le loro capacità di autogestione e comprensione della propria condizione di salute.

Il programma ha sviluppato un questionario finalizzato a valutare due aspetti cruciali: il livello di autogestione del paziente e la sua preparazione alla transizione delle cure. Attraverso questo strumento, gli esperti identificano le aree di conoscenza e le eventuali lacune nella gestione personale della malattia. Sulla base dei risultati emersi, si può elaborare un percorso educativo personalizzato, pensato per colmare specifiche carenze e rafforzare le competenze del paziente nella gestione della propria condizione clinica.

Tale questionario è declinato in tre versioni:

- Questionario per pazienti in set pediatrico;
- Questionario per pazienti in set adulto;
- Questionario per genitori o *caregiver*.

Nato in ambiente nefrologico è stato testato e validato, nella versione in inglese ^[23], in varie aree terapeutiche: anemia falciforme, nefropatia cronica o nefropatia allo stadio terminale, condizioni cardiache, malattie polmonari, disabilità fisiche, sopravvissuti alle ustioni, malattie della pelle, cancro, diabete, condizioni reumatologiche, condizioni neurologiche, malattie genetiche, anomalie craniofacciali, paralisi cerebrale infantile e spina bifida.

Nel 2017, un'analisi di Eluri et al.^[24], ha valutato la prontezza alla transizione nell'EoE e nella gastroenterite eosinofila con il questionario STARx in 450 partecipanti (205 pazienti e 245 parenti), dimostrando un deficit significativo nella conoscenza della transizione, con punteggi inferiori rispetto ad altre condizioni di salute croniche.

Al fine di approfondire l'esperienza dell'UNC e integrare i suoi approcci nel contesto italiano, è stata avviata una collaborazione diretta con il programma. Nell'ambito di questa *partnership*, i tre questionari originali sono stati tradotti in lingua italiana. Inoltre, il questionario è stato tradotto e adottato anche in altre 9 lingue (inglese, giapponese, cinese, spagnolo, francese canadese, russo, arabo, turco) e 15 paesi, come visibile dalla pagina web dedicata. Tuttavia, è importante sottolineare che la versione italiana, allo stato attuale, non ha ancora intrapreso un processo di validazione scientifica.

Il questionario si compone di 18 domande, articolate in sei domini distinti, progettati per analizzare il percorso del paziente e identificare potenziali ostacoli o criticità nel processo di autogestione. Ogni singola domanda viene valutata mediante l'attribuzione di uno specifico punteggio, con un **massimo complessivo di 90 punti**. La soglia che definisce la **"prontezza alla transizione"** è stata stabilita a **63 punti**, corrispondente al 70% del punteggio totale. Un paziente che raggiunge o supera

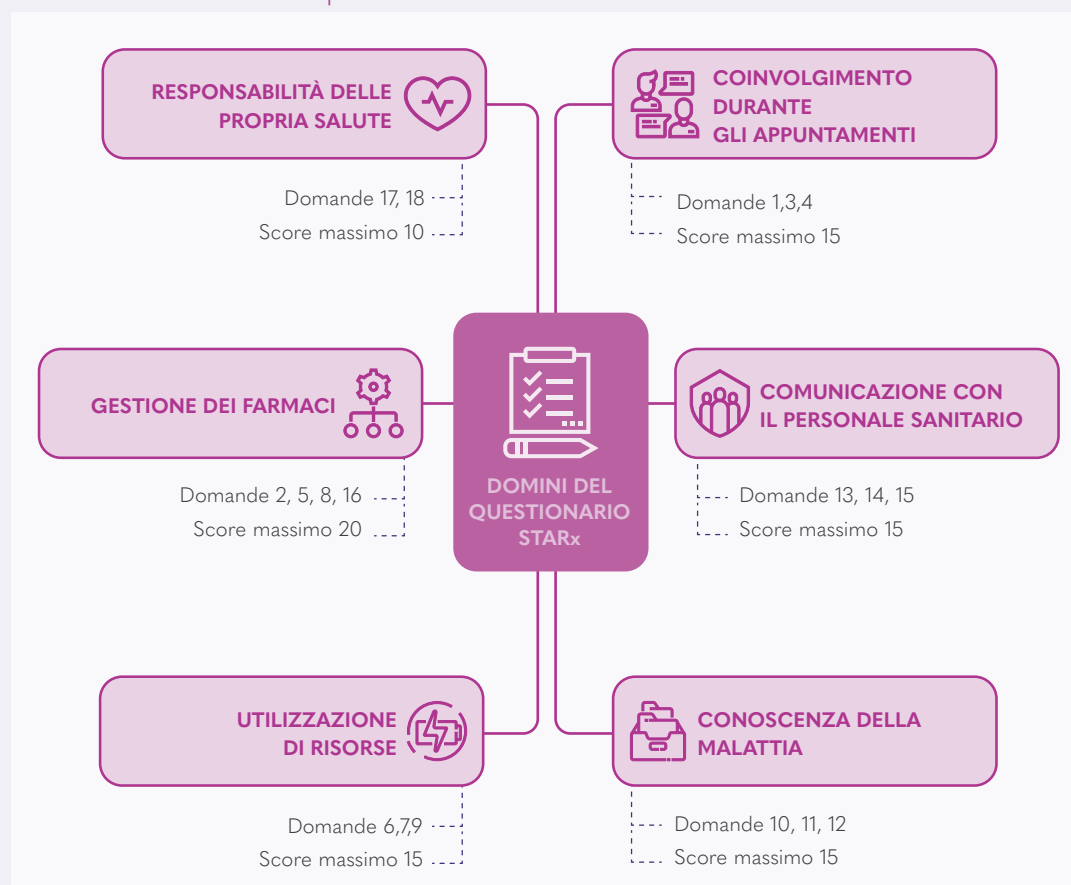
5 • PROCESSO DI TRANSIZIONE DALLE CURE PEDIATRICHE A QUELLE PER ADULTI

questo valore viene considerato sufficientemente preparato ad affrontare in modo autonomo la gestione della propria condizione di salute.

I sei domini di cui si compone il questionario sono:

- **Gestione dei farmaci:** indaga se il paziente e/o i suoi genitori/caregiver sanno quali farmaci assumere e quando (domande 2, 5, 8,16 - score massimo 20)
- **Comunicazione con il personale sanitario:** indaga se il paziente e/o i suoi genitori/caregiver parlano apertamente e autonomamente con il personale sanitario (domande 13,14,15 - score massimo 15)
- **Coinvolgimento durante gli appuntamenti:** indaga sulle capacità di gestire autonomamente gli appuntamenti (domande 1, 3, 4 - score massimo 15)
- **Conoscenza della malattia:** indaga se il paziente e/o i suoi genitori/caregiver hanno la dovuta conoscenza e consapevolezza della malattia (domande 10, 11, 12 - score massimo 15)
- **Responsabilità della propria salute in maniera adulta:** indaga l'autonomia del paziente nella gestione della malattia e delle terapie (domande 17,18 - score massimo 10)
- **Utilizzazione di risorse:** indaga se e quali risorse utilizza il paziente per migliorare la sua conoscenza e la gestione della malattia e delle terapie (domande 6, 7, 9 - score massimo 15)

FIGURA 4. Domini del questionario STARx



Il questionario è pensato per l'autocompilazione e può essere somministrato sia in formato cartaceo che digitale, con un tempo di compilazione estremamente contenuto, pari a 2-3 minuti ^[23]. Qualora emergessero punteggi bassi in uno o più domini, è previsto un momento di confronto congiunto con il paziente e i genitori/caregiver, finalizzato a definire strategie mirate per colmare le lacune identificate. Nel periodo pediatrico, il coinvolgimento e l'educazione dei genitori/caregiver assume un ruolo cruciale, risultando fondamentale per supportare efficacemente il percorso di autogestione del giovane paziente.

Il questionario è concepito per un utilizzo periodico, al fine di monitorare e valutare i progressi del paziente nel tempo. Secondo le linee guida elaborate dall'esperienza dell'UNC, la somministrazione varia in base all'età: dai 12 ai 16 anni è prevista una valutazione annuale, mentre dopo i 16 anni la frequenza aumenta, con somministrazioni ogni sei mesi.

Il monitoraggio parentale è limitato al periodo pediatrico, mentre il percorso di valutazione prosegue per i giovani adulti fino al compimento dei 25 anni, età nella quale si considera completato l'apprendimento dell'autogestione della propria malattia.

Nell'ambito dell'analisi di validazione del questionario, i ricercatori hanno riscontrato un dato significativo: i punteggi STARx tendono ad aumentare progressivamente con l'età. Tale incremento indica che i pazienti acquisiscono gradualmente competenze sempre più solide in merito alla preparazione alla transizione delle cure.

6

CONCLUSIONI



6 • CONCLUSIONI

In conclusione, la transizione dalle cure pediatriche a quelle per adulti rappresenta una fase cruciale e complessa nel trattamento dei pazienti, soprattutto quando si tratta di patologie che richiedono un monitoraggio continuo ed un trattamento a lungo termine, come nel caso dell'EoE. La mancanza di un processo di transizione ben strutturato può compromettere la continuità terapeutica, con potenziali conseguenze negative per la salute del paziente e per la sostenibilità del sistema sanitario.

La creazione di un manuale specifico per la transizione delle cure nell'EoE si presenta quindi come una risposta fondamentale a questa lacuna. Tale strumento mira a garantire un approccio più uniforme, sistematico e condiviso, rispondendo ad un'esigenza che finora non è stata adeguatamente affrontata.

Attraverso l'identificazione dei requisiti minimi necessari per qualificare un centro ospedaliero come punto di riferimento nella gestione della transizione terapeutica, questo manuale fornisce una guida pratica e dettagliata per i professionisti sanitari, corredata da una *check-list*, utile per verificare la dotazione dei centri per un'adeguata transizione delle cure (**APPENDICE A**). L'obiettivo ultimo è migliorare la qualità dell'assistenza e la continuità delle cure per i pazienti durante questa fase delicata della loro vita.

In sintesi, l'adozione di un processo di transizione ben definito e strutturato non solo favorisce una gestione ottimale e continua delle cure, ma contribuisce anche a formare una rete di centri di eccellenza BridgEoE su tutto il territorio italiano, supportata dall'associazione pazienti ESEO e capace di rispondere efficacemente alle esigenze dei pazienti con EoE. L'adozione di un approccio standardizzato per la transizione, inoltre, consentirebbe di ridurre il carico economico sul sistema sanitario, derivante dalla perdita dei pazienti al *follow-up* e dalla mancata aderenza terapeutica, riducendo così il rischio di complicanze a lungo termine. La collaborazione tra tutti gli attori coinvolti, unita all'uso di strumenti validati e condivisi, rappresenta la chiave per garantire il successo di questo percorso e il benessere a lungo termine dei pazienti.

7

BIBLIOGRAFIA



7 • BIBLIOGRAFIA

1. Savarino, E.V., et al., Eosinophilic esophagitis in adults and adolescents: epidemiology, diagnostic challenges, and management strategies for a type 2 inflammatory disease. *Therap Adv Gastroenterol*, 2024. 17: p. 17562848241249570.
2. Fortunato, A., et al., A cost-of-illness study of eosinophilic esophagitis in Italy: assessing direct and indirect costs. *Frontiers in Gastroenterology*, 2024. 3.
3. de Bortoli, N., et al., The 1st EoETALY Consensus on the Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis - Definition, Clinical Presentation and Diagnosis. *Dig Liver Dis*, 2024. 56(6): p. 951-963.
4. Salvatore Oliva, C.S., Francesca Rea, Sara Renzo, Martina Votto, Roberta Giodice, Lorenzo Norsa, Marianna Morani, Claudio Romano, PedEoEvolution: optimizing management of pediatric and adolescent Eosinophilic Esophagitis in Italy - a comprehensive approach to diagnosis, treatment, and follow-up (under review).
5. Amil-Dias, J., et al., Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children: An update from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2024. 79(2): p. 394-437.
6. de Bortoli, N., et al., The 1st EoETALY Consensus on the Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis-Current Treatment and Monitoring. *Dig Liver Dis*, 2024. 56(7): p. 1173-1184.
7. Chang, N.C., et al., Loss to Follow-Up and Health Care Utilization After Initial Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis Sci*, 2022. 67(8): p. 3576-3583.
8. Quaderni-acp-2020_272_67-72.pdf.
9. Transitional care UEG.pdf.
10. Dellon, E.S., et al., Health-care transition from pediatric to adult-focused gastroenterology in patients with eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus*, 2013. 26(1): p. 7-13.
11. Hiremath, G., et al., Transition of care of patients with eosinophilic gastrointestinal diseases: Challenges and opportunities. *Transl Sci Rare Dis*, 2022. 6(1-2): p. 13-23.
12. Antonacci, G., et al., Process mapping in healthcare: a systematic review. *BMC Health Serv Res*, 2021. 21(1): p. 342.
13. Capucilli, P. and D.A. Hill, Allergic Comorbidity in Eosinophilic Esophagitis: Mechanistic Relevance and Clinical Implications. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2019. 57(1): p. 111-127.
14. Hudgens, S., et al., Psychometric validation of the Dysphagia Symptom Questionnaire in patients with eosinophilic esophagitis treated with budesonide oral suspension. *J Patient Rep Outcomes*, 2017. 1(1): p. 3.
15. Schoepfer, A.M., et al., Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*, 2014. 147(6): p. 1255-66 e21.
16. Hirano, I., et al., Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut*, 2013. 62(4): p. 489-95.
17. Dellon, E.S., et al., Accuracy of the Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score in Diagnosis and Determining Response to Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016. 14(1): p. 31-9.
18. Schoepfer, A.M., E. Safroneeva, and K. Peterson, Endoscopic Features of Eosinophilic Esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2024. 44(2): p. 197-204.

19. Dellon, E.S. and S.K. Gupta, A Conceptual Approach to Understanding Treatment Response in Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019. 17(11): p. 2149-2160.
20. Collins, M.H., et al., Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus*, 2017. 30(3): p. 1-8.
21. Hirano, I., How to Approach a Patient With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*, 2018. 155(3): p. 601-606.
22. Robert WM. Blum, M.D.P.D., Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. *Journal Of Adolescent Health*, 1993.
23. Ferris, M., et al., Self-Management and Transition Readiness Assessment: Development, Reliability, and Factor Structure of the STARx Questionnaire. *J Pediatr Nurs*, 2015. 30(5): p. 691-9.
24. Eluri, S., et al., Lack of Knowledge and Low Readiness for Health Care Transition in Eosinophilic Esophagitis and Eosinophilic Gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017. 65(1): p. 53-57.

8

APPENDICE



8 • APPENDICE

APPENDICE A • Check-list per centri BridgEoE - Requisiti minimi per la transizione delle cure dei pazienti con EoE

Figure professionali	
Gastroenterologo (endoscopista)	
Anatomopatologo	
Allergologo-Immunologo*	
Nutrizionista/Dietista*	
Infermiere	
Strumentazione tecnica	
Endoscopio	
Sistema di registrazione delle immagini	
Devices per il prelievo delle biopsie e per attività interventistica (inclusi strumenti per la refertazione istologica)	
Esofagogramma con bario	
Strumenti per la dilatazione esofagea (es. palloni idrostatici, Bougie Savary-Gilliard dilation)	
Tool di valutazione	
Questionario IMPACT (versione italiana – 10 domande)	
Questionario per la valutazione dei sintomi	
EREFS (per valutazione endoscopica)	
Questionario STARx	

*presenza in struttura o in consulenza

APPENDICE B • Questionario IMPACT per la valutazione dei comportamenti adattativi

10 possibili domande da porre al paziente per identificare i comportamenti adattativi volti mascherare la manifestazione clinica dell'EoE

1. Ti si blocca il cibo mentre lo deglutisci?
☐ No ☐ Sì
2. Ti sembra di dover masticare di più o più a lungo per deglutire il cibo senza difficoltà?
☐ No ☐ Sì
3. Ci impieghi più tempo degli altri a finire il pasto?
☐ No ☐ Sì
4. Sei tipicamente l'ultima/o a finire di mangiare?
☐ No ☐ Sì
5. Necessiti di tagliare il cibo in piccoli pezzi?
☐ No ☐ Sì
6. Necessiti di ammorbidire alcuni cibi che ti risultano più duri?
☐ No ☐ Sì
7. Bevi molta acqua durante i pasti per facilitare la deglutizione?
☐ No ☐ Sì
8. Eviti spesso di andare a mangiare fuori?
☐ No ☐ Sì
9. Ti è capitato di ricorrere a delle scuse per evitare di mangiare in pubblico?
☐ No ☐ Sì
10. Ci sono cibi che eviti? Se sì, indica quali
☐ No ☐ Sì

Se il tuo paziente riferisce questi sintomi, dovresti pensare all'esofagite eosinofila e considerare la possibilità di ulteriori valutazioni

1-Torrijos EG, et al. Front Med (Lausanne). 2018;5:247. 2-Muir AB, et al. Clin Exp Gastroenterology. 2019;12:391-9. 3-Furuta GT, Katzka DA. N Engl J Med. 2015 Oct 22;373(17):1640-8. 4-Dellon ES, Hirano I. Gastroenterology. 2018;154(2):319-332.e3. 5-Hirano I, Furuta GT. Gastroenterology. 2020;158(4):840-851. 6-Kumar S, et al. 2020;88(3):345-347.

APPENDICE C • Questionario DSQ per la valutazione della disfagia

Questionario sui sintomi della disfagia (DSQ)

I DSQ (Dysphagia Screening Questionnaire) è un questionario di autovalutazione che misura la frequenza e la gravità della disfagia.

I pazienti registrano i loro sintomi di disfagia rispondendo a un massimo di 4 domande. I pazienti che rispondono "Sì" alle domande 1 e 2 procedono alla domanda 3; La domanda 4 è un elemento autonomo.

Per poter calcolare lo score finale è necessario rispondere ad almeno 8 questionari in un periodo di 14 giorni.

Il punteggio massimo ottenibile è di 84.

Domanda	Risposta	Punteggio
1. Da quando ti sei svegliato questa mattina, hai mangiato cibi solidi?	☐ No ☐ Sì	
2. Da quando ti sei svegliato questa mattina, il cibo è sceso lentamente o ti è rimasto bloccato in gola?	☐ No ☐ Sì	☐ 0 ☐ 2
3. Per il momento più difficile che hai avuto nel deglutire del cibo (nelle ultime 24 ore), hai dovuto fare qualcosa affinché il cibo scendesse o perché tu provassi sollievo?	☐ No, è andata meglio o si è liberato da solo ☐ Sì, ho dovuto bere liquidi per provare sollievo ☐ Sì, ho dovuto tossire o avere i conati di vomito ☐ Sì, ho dovuto vomitare per provare sollievo ☐ Sì, ho dovuto cercare sollievo con interventi medici	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
4. La domanda seguente riguarda la quantità di dolore che provi durante la deglutizione del cibo. Pensando alle ultime 24 ore, come quantifichi il dolore più grande che hai provato?	☐ Nessuno, non ho avuto dolore ☐ Lieve ☐ Moderato ☐ Severo ☐ Molto severo	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
		Punteggio Totale

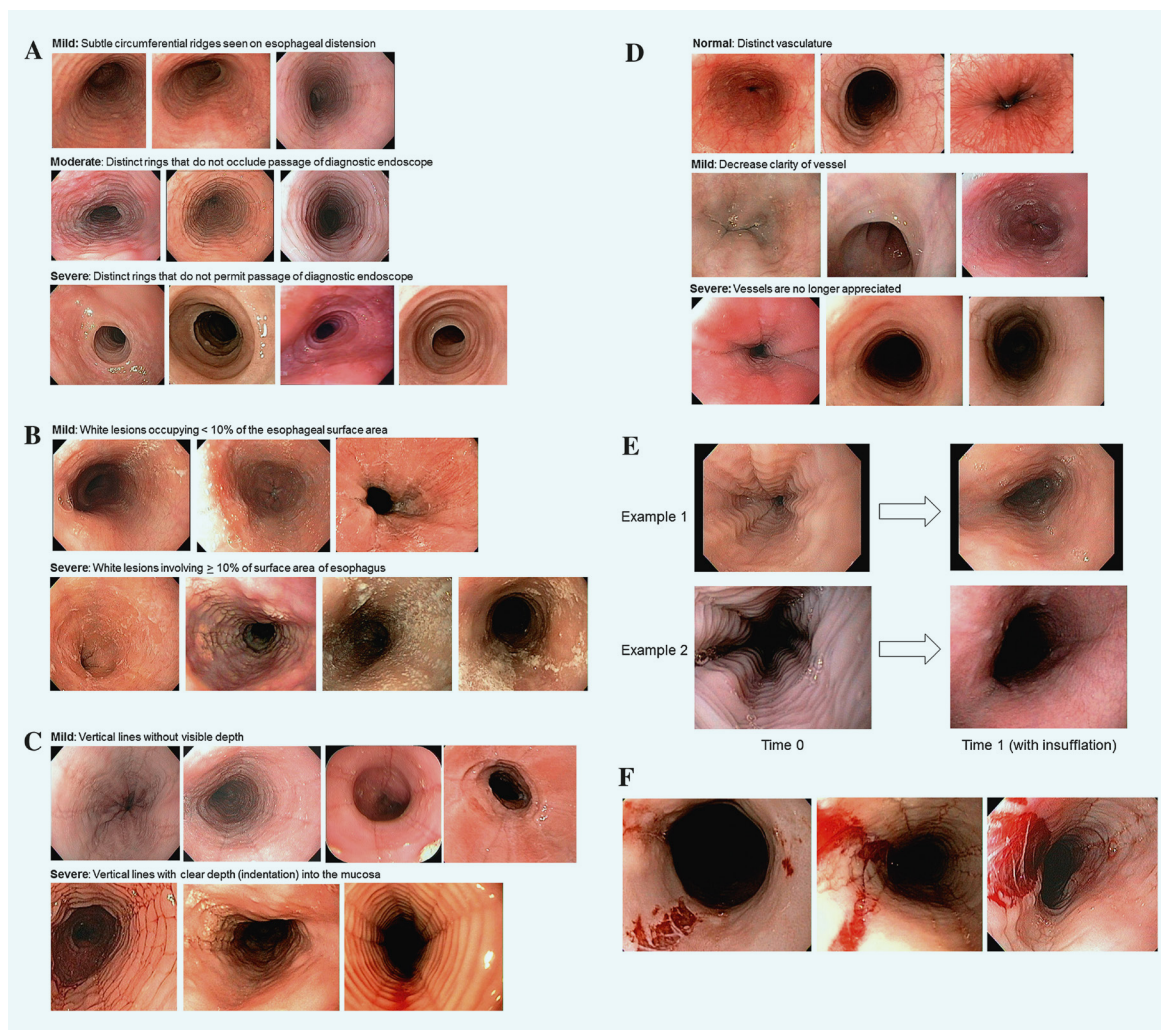
Hudgens S, Evans C, Phillips E, Hill M. Psychometric validation of the Dysphagia Symptom Questionnaire in patients with eosinophilic esophagitis treated with budesonide oral suspension. J Patient Rep Outcomes. 2017;1(1):3. doi:10.1186/s41687-017-0006-5

APPENDICE D • EREFS per la valutazione delle caratteristiche endoscopiche

	Reperti endoscopici	Caratteristiche	Grado
Caratteristiche principali	E dema (diminuzione della vascolarizzazione, pallore della mucosa)	Assente (presenza di vascolarizzazione distinta)	0
		Presente (perdita di chiarezza o assenza di segni vascolari)	1
	R ings (anelli concentrici, trachealizzazione esogafagea)	Assente	0
		Lieve (sottili creste circonferenziali)	1
		Moderato [anelli distinti che non ostacolano il passaggio di un endoscopio standard per adulti (diametro esterno 8-9,5 mm)]	2
		Severo (anelli distinti che non consentono il passaggio di un endoscopio standard)	3
	E xudates (punti/placche biancastre)	Assente	0
		Lieve (lesioni che coinvolgono <10% della superficie esofagea)	1
		Severo (lesioni che coinvolgono >10% della superficie esofagea)	2
	F urrows (linee verticali, solchi longitudinali)	Assente	0
		Presente	1
	S tricture (riduzione del calibro)	Assente	0
		Presente	1
Caratteristiche secondarie	Crepe paper oesophagus (fragilità o lacerazione della mucosa al passaggio dell'endoscopio diagnostico ma non dopo la dilatazione dell'esofago)	Assente	0
		Presente	1

Tabella rielaborata da [16]

8 • APPENDICE



(A) Rings; (B) Exudates; (C) Furrows; (D) Edema; (E) Rings; (F) Crepe paper oesophagus.

Appendice E • HSS per la valutazione delle caratteristiche istologiche

Caratteristiche istologiche	Severità (0 = normale; 3 = molto alterato)	Estensione (0 = normale; 3 = molto alterato)
Densità degli eosinofili		
Iperplasia della zona basale		
Ascessi eosinofili		
Stratificazione superficiale degli eosinofili		
Spazi intercellulari dilatati		
Alterazione epiteliale superficiale		
Cellule epiteliali discheratotiche		
Fibrosi della lamina propria		

Tabella rielaborata da [20]

APPENDICE F • Versione pediatrica questionario STARx

IN COLLABORAZIONE
CON THE UNIVERSITY
of NORTH CAROLINA
at CHAPEL HILL



STARx Questionario per pazienti Pediatri

AUTOGESTIONE E TRANSIZIONE
ALL'ETÀ ADULTA CON TRATTAMENTO

SEZIONE 1

Istruzioni:

Indicate quanto spesso hai eseguito ciascuna azione negli ultimi 3 mesi.

		Mai	Quasi mai	Qualche volta	Quasi sempre	Sempre	Non prendo medicine
1	Quanto spesso hai fatto uno sforzo per capire che cosa il tuo medico ti stesse dicendo?						
2	Quanto spesso hai preso le tue medicine da sol*?						
3	Quanto spesso hai fatto domande a medici o infermieri riguardo la tua malattia, le medicine o le cure mediche?						
4	Quanto spesso hai prenotato i tuoi appuntamenti da sol*?						
5	Quanto spesso hai bisogno che qualcuno ti ricordi di prendere le tue medicine?						
6	Quanto spesso hai usato strumenti quali i portapillole, programmi, o sveglie per aiutarti a prendere le tue medicine quando dovresti farlo?						
7	Quanto spesso hai usato internet, libri o altre guide per capire di più sulla tua malattia?						
8	Quanto spesso hai dimenticato di prendere le tue medicine?						
9	Quanto spesso hai collaborato con il tuo dottore per prenderti cura di nuovi problemi di salute che sono sorti?						

SEZIONE 2

Istruzioni:

- Alcuni pazienti sono molto informati sulla propria salute mentre altri no.
- Quanto ne sai tu? Scegli la risposta migliore.

		Mai	Quasi mai	Qualche volta	Quasi sempre	Sempre	Non prendo medicine
10	Quanto conosci la tua malattia?						
11	Quanto sai di come occuparti della tua malattia?						
12	Quanto sai su cosa può succedere se non prendi le tue medicine?						

SEZIONE 3

Istruzioni:

Alcuni pazienti possono trovare difficile fare alcune cose. Indicare ciò che meglio descrive quanto facile o difficile pensi sia per te.

		Mai	Quasi mai	Qualche volta	Quasi sempre	Sempre	Non prendo medicine
13	Quanto è facile o difficile per te parlare con il tuo dottore?						
14	Quanto è facile o difficile per te fare un piano con il tuo dottore per prenderti cura della tua salute?						
15	Quanto è facile o difficile per te andare dal tuo dottore da sol*?						
16	Quanto è facile o difficile per te assumere le tue medicine nel modo corretto?						
17	Quanto è facile o difficile per te prenderti cura di te stess*?						
18	Quanto facile o difficile pensi sarà per te passare da un centro pediatrico ad un centro per adulti?						

Creato da Maria E. Díaz-González de Ferris, MD, MPH, PhD con l'assistenza di Sue Tolleson-Rinehart, PhD; Ms. Kristi Bickford; Carol Ford, MD; Caroline Jennette, MSW; Susan Hogan, PhD; Donna Harward, MEd; Nicole Fenton, PhD; Bradley Layton, PhD; Lynn McCoy, RN; Mr. James O'Neill, Mr. Robert Imperial, i pazienti adolescenti della UNC e Teresa Edwards Versione 4.0_18_03_21

APPENDICE G • Versione per adulti questionario STARx

SEZIONE 1

Istruzioni:

Indicate quanto spesso hai eseguito ciascuna azione negli ultimi 3 mesi.

		Mai	Quasi mai	Qualche volta	Quasi sempre	Sempre	Non applicabile alla mia cura
1	Quanto spesso hai fatto uno sforzo per capire che cosa il tuo medico ti stesse dicendo?						
2	Quanto spesso hai preso le tue medicine da sol*?						
3	Quanto spesso hai fatto domande a medici o infermieri riguardo la tua malattia, le medicine o le cure mediche?						
4	Quanto spesso hai prenotato i tuoi appuntamenti da sol*?						
5	Quanto spesso hai bisogno che qualcuno ti ricordi di prendere le tue medicine?						
6	Quanto spesso hai usato strumenti quali i portapillole, programmi, o sveglie per aiutarti a prendere le tue medicine quando dovresti farlo?						
7	Quanto spesso hai usato internet, libri o altre guide per capire di più sulla tua malattia?						
8	Quanto spesso hai dimenticato di prendere le tue medicine?						
9	Quanto spesso hai collaborato con il tuo dottore per prenderti cura di nuovi problemi di salute che sono sorti?						

SEZIONE 2

Istruzioni:

- Alcuni pazienti sono molto informati sulla propria salute mentre altri no.
- Quanto ne sai tu? Scegli la risposta migliore.

		Mai	Quasi mai	Qualche volta	Quasi sempre	Sempre	Non applicabile alla mia cura
10	Quanto conosci la tua malattia?						
11	Quanto sai di come occuparti della tua malattia?						
12	Quanto sai su cosa può succedere se non prendi le tue medicine?						

SEZIONE 3

Istruzioni:

Alcuni pazienti possono trovare difficile fare alcune attività. Indicare ciò che meglio descrive quanto facile o difficile pensi sia per te.

		Molto difficile	Abbastanza difficile	Né facile né difficile	Abbastanza facile	Molto facile	Non applicabile alla mia cura
13	Quanto è facile o difficile per te parlare con il tuo dottore?						
14	Quanto è facile o difficile per te fare un piano con il tuo dottore per prenderti cura della tua salute?						
15	Quanto è facile o difficile per te andare dal tuo dottore da sol*?						
16	Quanto è facile o difficile per te assumere le tue medicine nel modo corretto?						
17	Quanto è facile o difficile per te prenderti cura di te stesso*?						
18	Quanto facile o difficile pensi sia per te trovare altri medici?						

Creato da Maria E. Díaz-González de Ferris, MD, MPH, PhD con l'assistenza di Sue Tolleson-Rinehart, PhD; Ms. Kristi Bickford; Carol Ford, MD; Caroline Jennette, MSW; Susan Hogan, PhD; Donna Harward, MEd; Nicole Fenton, PhD; Bradley Layton, PhD; Lynn McCoy, RN; Mr. James O'Neill, Mr. Robert Imperial, i pazienti adolescenti della UNC e Teresa Edwards
Versione 4.0_18_03_21

APPENDICE H • Versione per genitori e caregiver questionario STARx

IN COLLABORAZIONE
CON THE UNIVERSITY
of NORTH CAROLINA
at CHAPEL HILL



STARx Questionario per o genitori

UNA TRANSIZIONE FACILE ALLA ETÀ ADULTA
CON TRATTAMENTO

SEZIONE 1

Istruzioni:

- Quanto spesso tua figlia/tuo figlio ha eseguito ciascuna di queste azioni?
- Per favore segna quella che mostra quanto spesso tua figlia/tuo figlio ha eseguito ciascuna azione negli ultimi 3 mesi

		Mai	Quasi mai	Qualche volta	Quasi sempre	Sempre	Non applicabile alla mia cura
1	Quanto spesso tua/tuo figlia/o ha fatto uno sforzo per capire che cosa le/gli stesse dicendo il medico?						
2	Quanto spesso tua/tuo figlia/o ha assunto i suoi farmaci da sola/solo						
3	Quanto spesso tua/tuo figlia/o ha fatto domande al suo medico o infermiere sulla sua malattia, i suoi farmaci, le sue cure mediche?						
4	Quanto spesso tua/tuo figlia/o ha preso i suoi appuntamenti?						
5	Quanto spesso tua/tuo figlia/o ha avuto bisogno che qualcuno le/gli ricordasse di prendere i suoi farmaci?						
6	Quanto spesso tua/tuo figlia/o ha usato/usa strumenti quali i portapillole, programmi, o sveglie per aiutarsi a prendere le sue medicine quando dovrebbe farlo?						
7	Quanto spesso tua/tuo figlia/o ha usato internet, libri o altre guide per capire di più sulla sua malattia?						
8	Quanto spesso tua/tuo figlia/o ha dimenticato di prendere le sue medicine?						
9	Quanto spesso tua/tuo figlia/o ha collaborato con il suo dottore per prendersi cura di nuovi problemi di salute che sono sorti?						

8 • APPENDICE

SEZIONE 2

Istruzioni:

- Alcuni pazienti sono molto informati sulla propria salute mentre altri no.
- Quanto ne sa tua figlia/tuo figlio?
- Scegli la risposta che meglio descrive tua figlia/tuo figlio

		Nulla	Non molto	Poco	Qualcosa	Molto	Non necessario per mia/o figlia/o
10	Quanto ne sa tua figlia/tuo figlio sulla sua malattia?						
11	Quanto ne sa tua figlia/tuo figlio di come occuparsi della sua malattia?						
12	Quanto ne sa tua figlia/tuo figlio su cosa può succedere se non prende le sue medicine?						

SEZIONE 3

Istruzioni:

- Alcuni pazienti possono trovare difficile fare alcune cose
- Quanto facile o difficile è per tua figlia/tuo figlio eseguire queste azioni?
- Indicare ciò che meglio descrive quanto facile o difficile pensi questo sia/sarà per tua figlia/tuo figlio

		Molto difficile	Abbastanza difficile	Nè difficile nè facile	Abbastanza facile	Molto facile	Non necessario per mia/o figlia/o
13	Quanto facile o difficile è per tua figlia/tuo figlio parlare al suo medico?						
14	Quanto facile o difficile è per tua figlia/tuo figlio fare un piano con il suo dottore per prendersi cura della sua salute?						
15	Quanto facile o difficile è per tua figlia/tuo figlio andare dal suo dottore da sola/solo						

		Molto difficile	Abbastanza difficile	Nè difficile nè facile	Abbastanza facile	Molto facile	Non necessario per mia/o figlia/o
16	Quanto facile o difficile è per tua figlia/tuo figlio assumere le sue medicine nel modo corretto?						
17	Quanto facile o difficile è per tua figlia/tuo figlio prendersi cura di sé stessa/stesso?						
18	Quanto facile o difficile sarà per tua figlia/tuo figlio passare da un centro pediatrico ad un centro per adulti?						

Creato da Maria E. Díaz-González de Ferris, MD, MPH, PhD con l'assistenza di Sue Tolleson-Rinehart, PhD; Ms. Kristi Bickford; Carol Ford, MD; Caroline Jennette, MSW; Susan Hogan, PhD; Donna Harward, MEd; Nicole Fenton, PhD; Bradley Layton, PhD; Lynn McCoy, RN; Mr. James O'Neill, Mr. Robert Imperial, i pazienti adolescenti della UNC e Teresa Edwards

Versione 4.0_18_03_21

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

