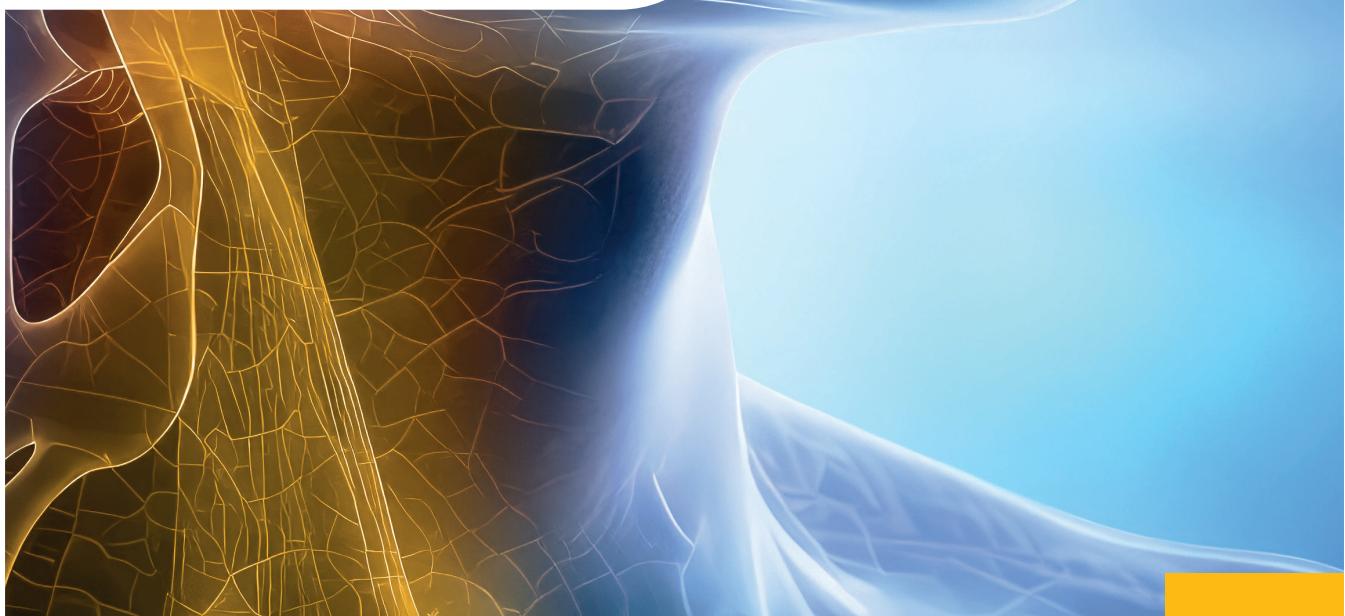


Anno IV- N. xx – Maggio 2024

GASTROENTEROLOGIA

**Prima Consensus
EoETALY sulla
diagnosi e il
trattamento
dell'esofagite
eosinofila**



MEDICAL ACADEMY *in*

GASTROENTEROLOGIA

Anno IV- N. xx – Maggio 2024

EDITORE

Ma.CRO Lifescience Srl
Via Boncompagni, 16
00187 Roma
info@ma-cro.it
www.ma-cro.com

MEDICAL ACADEMY *in* è un quadriennale pubblicato da Ma.CRO Lifescience Srl
Via Boncompagni, 16 - 00187 Roma

Direttore Responsabile: Elena Cesario, *PhD*

Finito di stampare nel mese di maggio 2024 da Geca Srl (San Giuliano M.se - MI)

Copyright © Ma.CRO Lifescience Srl. Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in lingue differenti dall'originale pubblicato.

La riproduzione e l'archiviazione sono vietate in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo elettronico o meccanico, compresa la fotocopiatura, senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

L'Editore ha posto la massima cura nella realizzazione di questa pubblicazione, ciononostante non è responsabile per eventuali inesattezze, omissioni e/o errori e per le conseguenze che da ciò possono derivare. Per qualsiasi immagine riprodotta (grafici, tavole, fotografie) e per cui non si sia ottenuta l'autorizzazione alla pubblicazione, l'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright in capo agli aventi diritto.

Ogni prodotto menzionato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Pubblicazione fuori commercio destinata alla classe medica.

Il seguente lavoro è stato realizzato grazie al contributo incondizionato di Dr. Falk Pharma

Startup di



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

INDICE

INTRODUZIONE	2
DEFINIZIONE, EPIDEMIOLOGIA E PATOGENESI	2
PRESENTAZIONE CLINICA E STORIA NATURALE	4
DIAGNOSI	4
TRATTAMENTO	7
MONITORAGGIO E FOLLOW-UP	11
BIBLIOGRAFIA	11

Prima Consensus EoETALY sulla diagnosi e il trattamento dell'esofagite eosinofila

Edoardo V. Savarino

Professore Associato di Gastroenterologia

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche (DISCOG) presso l'Università degli Studi di Padova, Azienda Ospedale-Università Padova

INTRODUZIONE¹

L'esofagite eosinofila (EoE, *eosinophilic esophagitis*) è una patologia infiammatoria cronica dell'esofago mediata da una risposta immunitaria di tipo 2, che rappresenta la più comune tra le patologie gastrointestinali eosinofile. Esperti italiani nel campo dell'EoE (riuniti nel gruppo di consenso EoETALY), comprendenti gastroenterologi, endoscopisti, allergologi/immunologi e pediatri, hanno condotto uno studio con metodologia Delphi per elaborare delle raccomandazioni condivise aggiornate sulla gestione dei pazienti con EoE, e aggiornare il precedente *position paper* della Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia sulla base delle evidenze recenti. Il documento ha ricevuto l'*endorsement* della Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia (SIGE), della Società Italiana di Neurogastroenterologia e Motilità (SINGEM) e della Società Italiana di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica (SIAAIC). Hanno contribuito allo sviluppo di queste linee guida anche membri dell'Associazione pazienti contro l'esofagite e le patologie gastrointestinali eosinofile (ESEO).

DEFINIZIONE, EPIDEMIOLOGIA E PATOGENESI¹

L'EoE è una patologia cronica immuno-mediata dell'esofago, caratterizzata da sintomi di disfunzione esofagea e da una conta eosinofila ≥ 15 eosinofili per campo ad alta risoluzione (corrispondenti a circa 60 eosinofili/mm²), in almeno una biopsia esofagea, in assenza di altre cause di eosinofilia esofagea e in presenza o meno di una risposta alla terapia con inibitori di pompa protonica (IPP).

Numerosi studi hanno dimostrato un legame tra l'EoE e l'allergia al cibo. Vari allergeni alimentari possono infatti innescare e mantenere l'infiammazione esofagea nei pazienti con EoE. In base ai dati disponibili, la presenza di un'allergia alimentare riconosciuta in pazienti atopici è una



**L'esofagite eosinofila
è una patologia
infiammatoria cronica
dell'esofago mediata
da una risposta
immunitaria di tipo 2,
che rappresenta la più
comune tra le patologie
gastrointestinali
eosinofile**



condizione predisponente allo sviluppo di EoE. Molti studi, basati sulla valutazione dell'allergia a cibi specifici o su particolari restrizioni dietetiche, hanno confermato il legame tra EoE e allergia alimentare.

Esiste inoltre un'associazione anche tra EoE e comorbidità allergiche. La presenza di asma bronchiale, rinite allergica e dermatite atopica è descritta più frequentemente nei pazienti con EoE rispetto alla popolazione generale, indipendentemente dall'età. È stato ipotizzato che l'EoE rappresenti una manifestazione tardiva dell'atopia: in una cohorte di 130.453 bambini, la presenza di rinite allergica, dermatite atopica, allergia alimentare IgE-mediata e asma è risultata associata alla successiva diagnosi di EoE, con un effetto cumulativo delle condizioni allergiche multiple preesistenti.

L'incidenza e la prevalenza dell'EoE hanno subito un costante aumento nel corso delle ultime tre decadi, sia nei bambini sia negli adulti, come conseguenza di una maggiore consapevolezza oltre che di un effettivo aumento della frequenza della patologia. Le stime attuali riportano un'incidenza fino a 20/10.000 persone/anno, simile a quella delle patologie infiammatorie intestinali, e una prevalenza >1/1000 nei Paesi Occidentali. Studi di popolazione suggeriscono un aumento dell'incidenza maggiore negli adulti rispetto ai bambini, sebbene questo dato necessiti di conferma.

L'EoE si può presentare in qualsiasi periodo della vita, per quanto l'incidenza della patologia sembra

aumentare con l'avanzare dell'età raggiungendo un picco nei giovani adulti. Un'analisi retrospettiva di un ampio database comprendente bambini e adulti negli Stati Uniti ha rilevato un aumento progressivo con l'età della prevalenza dell'EoE, con un picco in entrambi i sessi nella fascia compresa tra 35 e 39 anni e un decremento dopo i 45 anni. Altri studi retrospettivi hanno riportato risultati simili, rilevando come la maggior parte delle diagnosi di EoE sia posta prima dei 50 anni.

Sebbene l'EoE possa essere diagnosticata in entrambi i sessi, i maschi presentano un rischio stimato 3 volte superiore di sviluppare questa patologia. Molti studi hanno rilevato infatti che l'EoE colpisce prevalentemente i pazienti di sesso maschile, con un rapporto maschi:femmine di 3:1 in tutti i gruppi di età.

L'EoE e la malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD, *gastro-esophageal reflux disease*), pur rappresentando due entità cliniche distinte, possono coesistere nello stesso paziente. Nei bambini le due condizioni presentano caratteristiche cliniche e istopatologiche simili, che rendono difficile distinguere. Negli adulti, la presentazione clinica più comune dell'EoE è l'impatto di bolo e la disfagia ricorrente, mentre il sintomo cardine della GERD è la pirosi retrosternale e/o il rigurgito. La relazione tra EoE e GERD può essere bidirezionale: l'EoE può favorire lo sviluppo di GERD attraverso una ridotta clearance esofagea del reflusso fisiologico, mentre la GERD può favorire l'insorgenza di EoE attraverso il danneggiamento della barriera

epiteliale esofagea con aumento della sua permeabilità, la conseguente penetrazione degli antigeni attraverso la barriera danneggiata, responsabile a sua volta dell'innesto da parte di antigeni ambientali di una risposta immune di tipo 2, con reclutamento degli eosinofili mediato dalle citochine chemotattiche e proinfiammatorie.

PRESENTAZIONE CLINICA E STORIA NATURALE¹

I principali sintomi associati all'EoE nell'adulto sono la disfagia e l'impatto di bolo alimentare. Uno studio retrospettivo su pazienti con EoE ha rilevato la presenza di disfagia nel 70% dei casi, mentre uno studio prospettico su pazienti con disfagia non ostruttiva ha riscontrato la presenza di EoE nel 22% dei soggetti. Analogamente, uno studio retrospettivo su pazienti con ostruzione da bolo alimentare ha rilevato la presenza di segni istologici di EoE nel 46% dei casi. Nel 33-54% dei pazienti adulti con EoE l'impatto di bolo richiede la rimozione endoscopica dell'ostruzione, che solo in rari casi può determinare la perforazione dell'esofago (sindrome di Boerhaave).

Nei bambini, la sintomatologia è spesso aspecifica e variabile con l'età, potendo includere sintomi simili al reflusso, ritardo di crescita, dispepsia, nausea e vomito. La presenza di diarrea, sanguinamento gastrointestinale e calo ponderale non è tipica dei pazienti con EoE, soprattutto negli adulti, ma potrebbe essere suggestiva di disordini gastrointestinali eosinofili extra-esofagei, che devono essere adeguatamente indagati.

Per quanto riguarda la storia naturale della patologia, si può avere la progressione da un fenotipo infiammatorio a uno fibro-stenotico che, se non trattato, può associarsi a sintomatologia persistente e sviluppo di stenosi esofagee. L'infiammazione eosinofila persistente non trattata porta infatti allo sviluppo di fibrosi con ispessimento della parete, fragilità e stenosi, che in ultima analisi possono provocare un danno strutturale e funzionale dell'esofago (rimodellamento) che predispone a varie complicanze, quali impatto di bolo, patologia da reflusso o rottura dell'esofago indotta dal vomito.

In base alle evidenze disponibili, l'EoE non rappresenta una condizione precancerosa, tuttavia la relazione tra una patologia infiammatoria cronica come l'EoE e lo sviluppo di esofago di Barrett (EB) o cancro esofageo rimane da chiarire. L'eosinofilia esofagea è

infatti associata allo sviluppo di EB, che a sua volta rappresenta un noto precursore dell'adenocarcinoma dell'esofago. Ciononostante, non è chiaro se la presenza di eosinofilia nei pazienti con EoE aumenti il rischio di un successivo cancro esofageo. A questo riguardo, alcuni studi hanno rilevato una relazione inversa tra EoE ed EB, mentre altri hanno riportato che alcuni pazienti con EoE possono sviluppare EB durante il follow-up. Tuttavia, studi di follow-up con una durata media fino a 13,6 anni non hanno dimostrato alcuna relazione tra EoE e sviluppo di cancro all'esofago. Sono necessari quindi studi con follow-up più prolungati per chiarire questo aspetto.

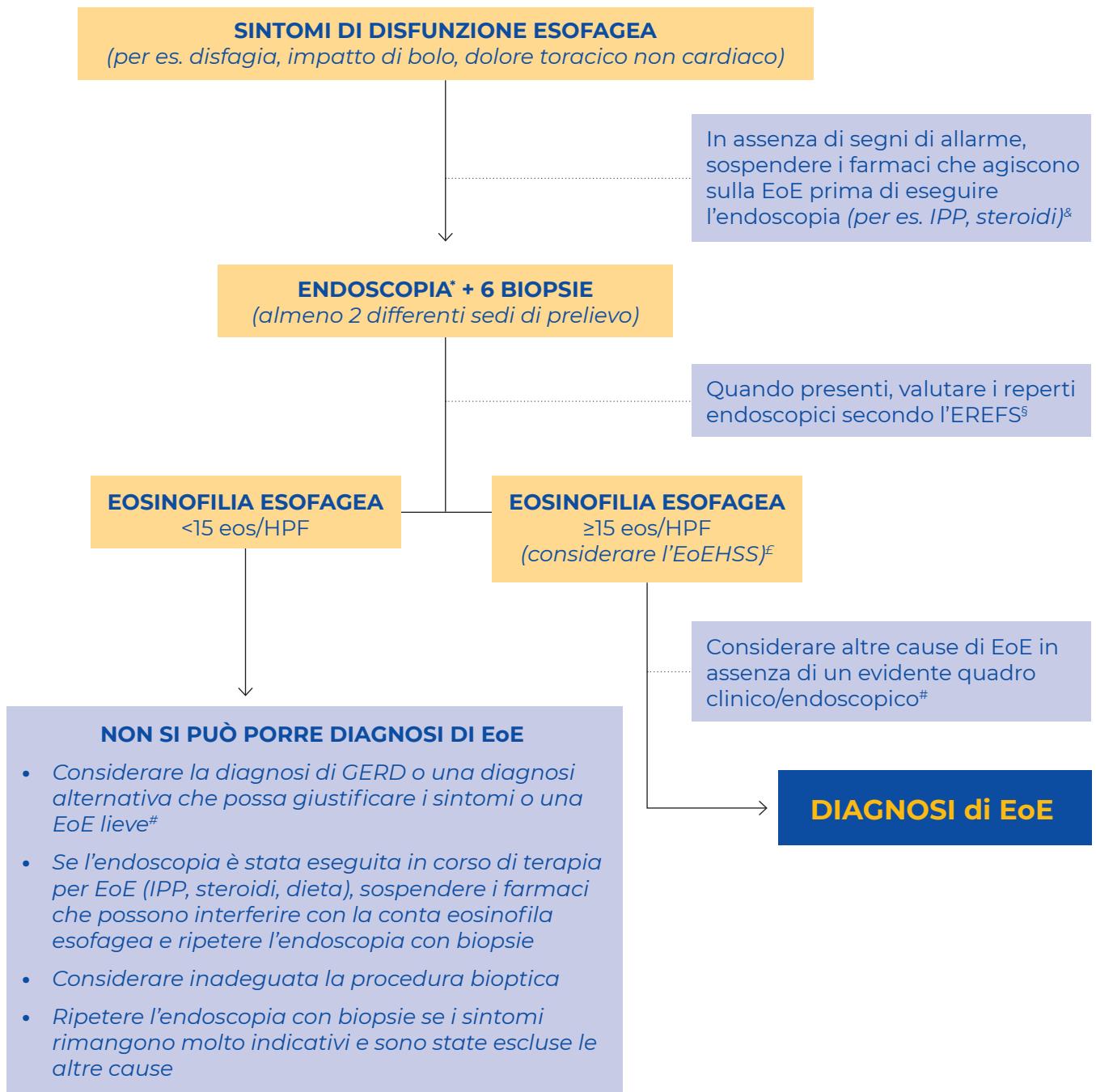
La persistenza della sintomatologia, le restrizioni sociali ad essa connesse e il trattamento a lungo termine riducono la qualità di vita dei pazienti con EoE, che spesso sviluppano ansia e depressione, richiedendo una terapia specifica.

DIAGNOSI¹

La **Figura 1** riporta l'algoritmo diagnostico per l'EoE ideato dal gruppo di consenso EoETALY.

La diagnosi conclusiva di EoE si basa sulla combinazione di:

- sintomi di disfunzione esofagea (disfagia, impatto di bolo) e altri sintomi relativi al tratto gastrointestinale superiore (pirosi retrosternale, rigurgito, dolore toracico di origine non cardiaca, dolore o peso epigastrico);
- segni istologici suggestivi di ipereosinofilia (≥ 15 eosinofili/campo ad alta risoluzione in almeno una biopsia esofagea, eseguita in assenza di terapia potenzialmente in grado di interferire con la conta degli eosinofili). A questo riguardo, il trattamento con IPP deve essere sospeso almeno 3-4 settimane prima della biopsia per consentire una diagnosi accurata di EoE. La risoluzione dell'eosinofilia esofagea dopo trattamento con IPP non esclude una diagnosi di EoE, ma piuttosto identifica i pazienti con EoE responsivi al trattamento con tali farmaci;
- assenza di cause alternative di eosinofilia esofagea (esofagite linfocitica, esofagite infettiva, acalasia, malattia di Crohn, malattie del tessuto connettivo, sindrome ipereosinofila, vasculite).



EoEHSS, EoE Histology Scoring System; EREFS, EoE Endoscopic Reference Score; GERD, malattia da reflusso gastroesofageo; HPF, campo ad alta risoluzione; IPP, inibitori di pompa protonica.

& L'endoscopia non può essere posticipata quando sono presenti disfagia, anemia e/o calo ponderale. In caso di biopsia esofagea non diagnostica, si dovrebbe ripetere l'endoscopia in assenza di farmaci che interferiscono con la conta eosinofila esofagea.

* Le caratteristiche endoscopiche non sono necessarie per la diagnosi ma aiutano a identificare i pazienti con EoE.

§ L'EREF^S è utile per standardizzare la descrizione e la valutazione di gravità dei reperti endoscopici.

£ L'EoEHSS è utile per individuare i casi dubbi e valutare la gravità e l'estensione della EoE.

Considerare altre cause di eosinofilia esofagea secondaria: malattia da reflusso gastroesofageo, candidosi esofagea, alterazioni della motilità esofagea, malattie sistemiche, malattie autoimmuni, malattia di Crohn.

Figura 1. Algoritmo diagnostico per l'esofagite eosinofila (EoE).

Modificata da figura 1 rif. bib. 1

Esame endoscopico

In presenza di sintomi di disfunzione esofagea, è raccomandata l'esecuzione di un esame endoscopico, volto a identificare le caratteristiche tipiche dell'EoE, che riflettono la storia naturale della patologia:

- segni di infiammazione attiva:
 - edema (con pallore dovuto alla perdita di pattern vascolare),
 - essudati (in forma di placche o macchie biancastre),
 - solchi longitudinali (linee verticali);
- segni di rimodellamento fibro-stenotico dell'esofago:
 - anelli (tracheizzazione),
 - stenosi o restringimenti,
 - mucosa a "carta crespa" (con fragilità al passaggio della sonda).

Per migliorare l'identificazione dell'EoE e standardizzare la nomenclatura e la classificazione dei reperti endoscopici, è stato sviluppato l'*Endoscopic Reference Score* (EREFs), la cui creazione risale al 2012. Il punteggio viene calcolato sulla base di 5 reperti principali (edema, anelli, essudati, solchi, restringimenti), con l'aggiunta del riscontro di mucosa a "carta crespa". L'EREFs ha dimostrato una buona corrispondenza inter-osservatore, con risultati consistenti tra gastroenterologici clinici e accademici, mentre sono stati riportati risultati contrastanti sulla correlazione tra i valori EREFs e il grado di attività definito istologicamente. La prevalenza delle diverse caratteristiche incluse nell'EREFs, che possono coesistere nello stesso paziente, varia infatti in funzione dell'età, con i segni di rimodellamento più frequenti nei pazienti adulti caratterizzati da una storia più lunga di EoE attiva. I dati di una metanalisi pubblicata nel 2012, comprendente circa 4700 pazienti con EoE e 2700 controlli, hanno rivelato una prevalenza eterogenea delle caratteristiche endoscopiche tipiche tra i vari studi, dimostrando una sensibilità modesta nell'identificazione dell'EoE.

La prevalenza di EoE nei pazienti adulti sottoposti a endoscopia per disfagia arriva al 23%, con valori più elevati nei pazienti di etnia bianca, sesso maschile ed età <50 anni. Sebbene sia l'EoE, sia la GERD possano associarsi al riscontro di reperti endoscopici patologici, circa il 65% dei pazienti con GERD e fino al 31% dei pazienti con EoE hanno un'endoscopia normale.

Per questo motivo, tutti i pazienti con disfagia e/o episodi di impatto di bolo alimentare dovrebbero essere sottoposti ad almeno 6 prelievi biotípi per escludere la presenza di EoE non solo in caso di segni endoscopici indicativi, ma anche in presenza di esofago normale all'endoscopia.

Indagini istologiche

Per poter porre diagnosi di EoE è necessario eseguire almeno 6 biopsie a livello di almeno 2 differenti sedi anatomiche, comprendenti preferibilmente le aree con caratteristiche infiammatorie (presenza di essudati e solchi longitudinali). Sebbene la maggior parte dei protocolli disponibili prevedano l'esecuzione di 2-4 biopsie in corrispondenza delle porzioni distale e prossimale dell'esofago, alcuni studi recenti hanno ipotizzato che l'esecuzione di biopsie aggiuntive a livello della porzione media dell'esofago possa migliorare l'accuratezza della diagnosi. In presenza di altri sintomi gastrointestinali è consigliabile raccogliere campioni biotípi anche a livello dello stomaco e del duodeno, per escludere altri disordini eosinofili gastrointestinali.

Per quanto riguarda i criteri diagnostici, la soglia attualmente accettata per una conferma di EoE corrisponde a una conta di eosinofili pari a 15/campo ad alta risoluzione (circa 60/mm²) in almeno una biopsia esofagea. Questa soglia dovrebbe consentire di distinguere l'EoE da altre cause di eosinofilia esofagea, in particolare la GERD, che può anche coesistere con l'EoE. È tuttavia opportuno notare che non ci sono studi randomizzati e controllati (RCT) disegnati per esplorare il cut-off eosinofilo ottimale, così come non esistono studi comparativi: il cut-off di 15 eosinofili/campo deve quindi essere considerato arbitrario. Solo recentemente uno studio prospettico ha valutato l'accuratezza di tale cut-off, rilevando una sensibilità del 100% e una specificità del 96%. È importante ricordare che, poiché il trattamento con IPP può essere efficace nell'indurre la remissione dell'EoE, questi farmaci devono essere sospesi prima dell'esecuzione delle biopsie per consentire una diagnosi accurata.

Altre caratteristiche istologiche, oltre all'eosinofilia mucosa, devono essere valutate al fine di porre una diagnosi accurata e consentire un monitoraggio dell'attività della malattia. Queste includono:

- l'iperplasia della zona basale,
- la presenza di microascessi eosinofili o la stratificazione superficiale degli eosinofili,

- la dilatazione degli spazi intercellulari,
- la fibrosi della lamina propria,
- l'allungamento delle papille.

L'infiammazione tipica dell'EoE non si limita all'epitelio, ma può interessare tutti gli strati della parete esofagea, portando a rimodellamento dell'esofago con fibrosi subepiteliale. Tutte queste caratteristiche sono state recentemente descritte in 2 sistemi validati di punteggio istologico, l'*Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System* (EoEHSS) e l'*Eosinophilic Esophagitis Histology Remission Score* (EoEHRS), nei quali 8 anomalie istologiche associate all'EoE sono valutate in termini di gravità ed entità utilizzando una scala a 4 punti. Questi punteggi, sviluppati nell'ambito degli studi clinici sull'EoE, trovano un'applicazione ancora limitata nella pratica clinica. Tuttavia, la loro affidabilità è stata confermata, così come la loro capacità (nel caso dell'EoHSS) di distinguere i pazienti trattati da quelli non trattati in modo più accurato rispetto alla conta eosinofila, con anche una buona correlazione con i punteggi relativi ai sintomi.

Altre indagini

Rispetto alla radiografia dell'esofago con pasto baritato, l'endoscopia ha una scarsa sensibilità per il riscontro di restringimento o sub-stenosi esofagei. In caso di sospetto clinico, è opportuno eseguire quindi uno studio radiografico con bario per la valutazione di eventuali stenosi: tuttavia, l'esecuzione di tale esame non è al momento standardizzata, a causa dell'eterogeneità dei protocolli di acquisizione e dell'assenza di valori di riferimento dei diametri esofagei.

Nei pazienti con sintomi persistenti nonostante la remissione dell'EoE documentata istologicamente e l'assenza di stenosi esofagee, è inoltre necessario eseguire una manometria ad alta risoluzione (HRM, *high-resolution manometry*) per escludere eventuali disordini della motilità: gli eosinofili possono infatti causare alterazioni della motilità esofagea tramite diversi meccanismi, così come la stasi alimentare a livello esofageo secondaria a un disturbo esofageo maggiore può determinare ipereosinofilia esofagea. Lo spettro delle alterazioni della motilità esofagea nei pazienti con EoE è tuttavia altamente variabile: Savarino e colleghi hanno valutato prospetticamente gli esiti della HRM in 35 pazienti con EoE, riscontrando l'assenza di anomalie nel 57% dei pazienti, peristalsi inefficace o frammentata nel 20% dei casi, peristalsi as-

sente o spasmo esofageo distale (DES, *distal esophageal spasm*) nel 6%, ostruzione della giunzione esofagogastrica (EGJOO, *esophagogastric junction outflow obstruction*) nel 9% e acalasia nel 3% dei soggetti.

Nei pazienti con persistenza dei sintomi da reflusso nonostante la remissione dell'EoE documentata istologicamente, dovrebbe essere presa in considerazione anche l'esecuzione di una pH-impedenziometria sulla base di recenti evidenze che ne supportano l'utilità nella valutazione dei pazienti con EoE.

Non esistono allo stato attuale biomarcatori validati non invasivi o minimamente invasivi che possano essere utilizzati per la gestione dei pazienti con EoE nella pratica clinica. Tuttavia, poiché l'EoE è caratterizzata da un'infiammazione cronica mediata da cellule immunitarie innate e adattive che producono mediatori infiammatori e pro-fibrotici localmente a livello dell'esofago, questi potrebbero svolgere un ruolo nel prossimo futuro per la diagnosi non invasiva dell'EoE.

TRATTAMENTO²

La **Figura 2** riporta l'algoritmo terapeutico per l'EoE condiviso dal gruppo di consenso EoITALY.

Gli obiettivi del trattamento dei pazienti con EoE comprendono:

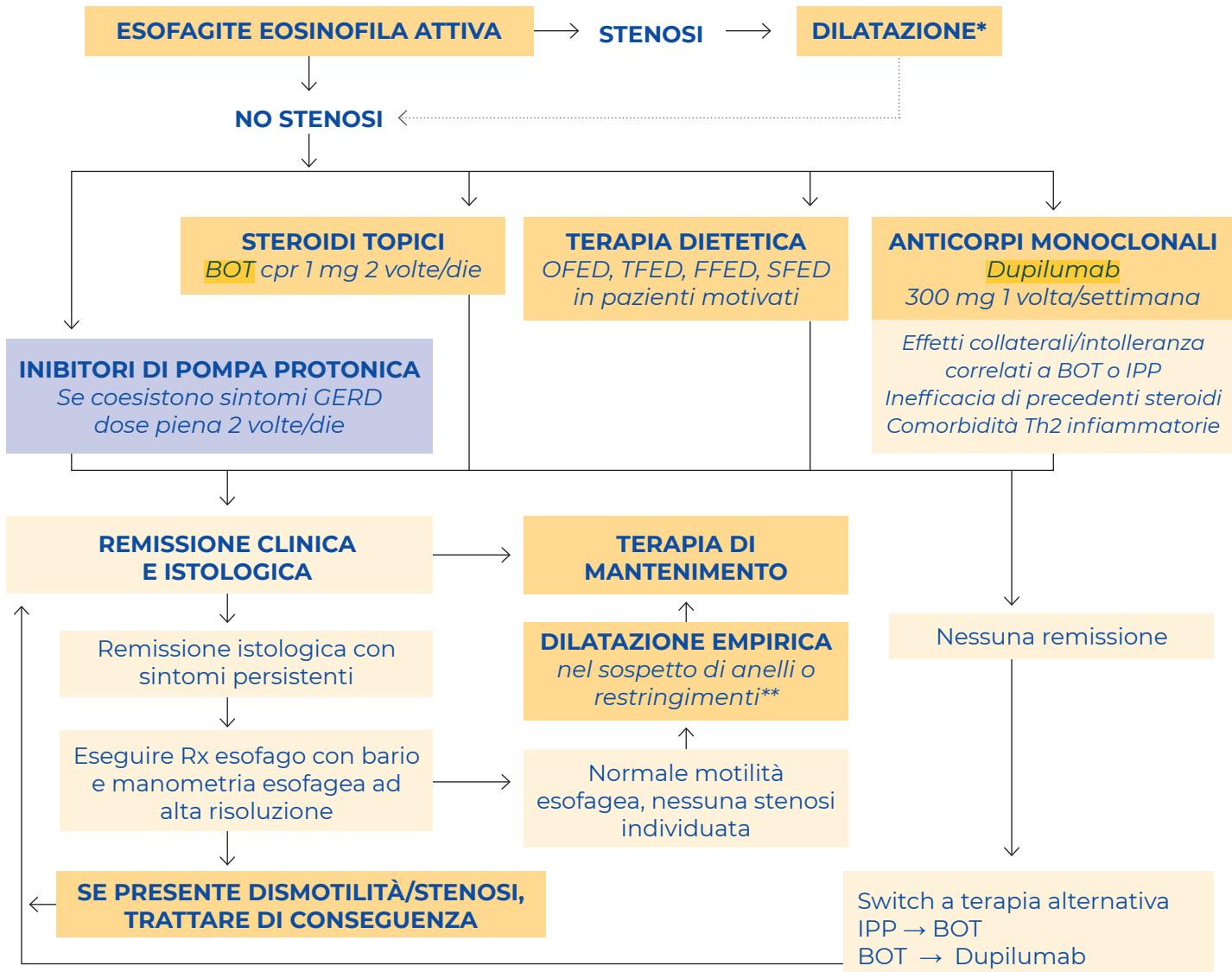
- miglioramento del quadro istologico,
- miglioramento del quadro endoscopico,
- miglioramento dei sintomi,
- miglioramento della qualità di vita (QoL).

Per quanto riguarda il quadro istologico, la remissione viene definita sulla base di una conta di eosinofili/campo ad alta risoluzione (ingrandimento 400×) <15 in tutte le biopsie.

I reperti endoscopici dovrebbero essere valutati utilizzando il punteggio EREFS (compreso tra 0 e 8): la remissione endoscopica è definita da un punteggio EREFS ≤2.

Negli studi clinici la severità dei sintomi viene in genere valutata utilizzando il *Dysphagia Symptom Questionnaire* (DSQ) e l'*Eosinophilic Esophagitis Activity Index* (EEsAI) per gli adulti e il *Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score* v2.0 (PESS v2.0) per i bambini.

La QoL dovrebbe essere misurata con il questionario EoE-QoL per gli adulti e con il PedsQL per i bambini.



BOT, budesonide orodispersibile; FFED, *four food elimination diet*; GERD, malattia da reflusso gastroesofageo; IPP, inibitori di pompa protonica; OFED, *one food elimination diet*; SFED, *six food elimination diet*; TFED, *two food elimination diet*.

* Se praticabile clinicamente, è consigliabile ottenere la remissione istologica prima di eseguire la dilatazione esofagea.

** Prima della dilatazione esofagea, è consigliabile valutare mediante manometria un'eventuale scarsa distensibilità dell'esofago.

Figura 2. Algoritmo terapeutico per l'esofagite eosinofila (EoE).

Modificata da figura 1 rif. bib. 2

Terapia farmacologica

Inibitori di pompa protonica (IPP)

Pur essendo fuori indicazione, il trattamento dell'EoE con IPP può garantire la remissione clinica e istologica in una porzione significativa di pazienti. Una rassegna sistematica pubblicata nel 2016, comprendente 33 studi per un totale di 619 pazienti con EoE, ha sintetizzato le evidenze disponibili, giungendo alla conclusione che la terapia con IPP può portare a una risposta clinica nel 60,8% dei casi, con remissione istologica nel 50,5% dei pazienti. Sulla base delle evidenze disponibili,

le dosi raccomandate di IPP per ottenere la remissione dell'EoE sono 20-40 mg/bid di omeprazolo o equivalente negli adulti, e 1-2 mg/kg/die nei bambini.

Steroidi

Gli steroidi topici sono efficaci nell'indurre la remissione clinica e istologica dell'EoE. In una recente network metanalisi, gli steroidi topici sono risultati tra i trattamenti più efficaci in termini di remissione dell'EoE. Inoltre, le formulazioni di steroidi topici con indicazione specifica per l'EoE sono risultate più effi-

caci rispetto agli steroidi *off-label* nell'indurre la remissione dell'EoE in fase attiva.

Tra gli steroidi topici studiati specificamente per il trattamento dell'EoE, budesonide orodispersibile è stata recentemente approvata per la terapia dell'EoE in Europa, sulla base dei risultati di un RCT che ha dimostrato una percentuale di remissione clinica e istologica del 57,6% dopo 6 settimane e dell'85% dopo 12 settimane, oltre ai dati di uno studio di induzione in aperto che ha dimostrato una percentuale di remissione del 69,9% dopo 6 settimane di trattamento.

Poiché la sospensione del trattamento topico con steroidi si associa frequentemente alla comparsa di recidiva clinica e istologica, è raccomandata la somministrazione di una terapia di mantenimento.

In uno studio randomizzato in doppio cieco, di fase 3, di confronto tra la terapia di mantenimento con budesonide orodispersibile al dosaggio di 0,5 mg/bid e quella con lo stesso farmaco al dosaggio di 1,0 mg/bid, la remissione è stata mantenuta dopo 48 settimane di trattamento rispettivamente nel 73,5% e 75% dei pazienti, rispetto al 4,4% nel gruppo placebo.

Per quanto riguarda la terapia sistemica, gli steroidi non sono raccomandati come terapia standard dell'EoE. Non sono infatti disponibili dati sull'impiego degli steroidi sistemicamente per il trattamento dell'EoE negli adulti. Considerando il rischio di eventi avversi e la disponibilità di approcci alternativi (quali gli steroidi topici), l'utilizzo degli steroidi sistemicamente non è raccomandato per la gestione dell'EoE non stenotica. D'altra parte, RCT con diverse preparazioni di steroidi topici hanno dimostrato un profilo di sicurezza favorevole nel breve e medio termine, senza riscontrare un'aumentata incidenza di eventi avversi seri tra i pazienti in terapia con i farmaci attivi rispetto a quelli riceventi placebo. Tuttavia, poiché non sono disponibili dati relativi alla sicurezza a lungo termine, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico dei pazienti in terapia a lungo termine con steroidi topici, per rilevare l'eventuale comparsa di eventi avversi.

Anticorpi monoclonali

L'Agenzia Europea dei Farmaci (EMA) ha recentemente approvato dupilumab, un anticorpo monoclonale che blocca il recettore per l'IL-4 inibendo la trasmissione del segnale di IL-4 e IL-13, per il trattamento dell'EoE negli adulti e negli adolescenti di età ≥ 12 anni, di peso ≥ 40 kg, non adeguatamente controllati dalla terapia

medica convenzionale, così come in quelli intolleranti o non candidabili ad essa.

Immunomodulatori/antiallergici

Gli immunomodulatori, quali azatioprina e 6-mercaptopurina, non sono invece raccomandati nei pazienti con EoE. Sono attualmente in corso vari studi clinici di fase 1 e 2 per valutare l'efficacia di nuovi immunomodulatori in termini di risposta clinica e istologica nei pazienti con EoE, ma al momento non ci sono sufficienti evidenze per supportarne l'utilizzo clinico.

Anche i farmaci anti-allergici non sono attualmente raccomandati per il trattamento dell'EoE.

Terapia dietetica

L'adozione di una dieta elementare, che prevede la sostituzione di tutti i cibi con formulazioni a base di aminoacidi o principi nutritivi essenziali, induce la remissione istologica nella maggior parte dei pazienti con EoE. Nel caso dei pazienti pediatrici, sono state rilevate percentuali di remissione istologica >90% con l'utilizzo di formulazioni a base di aminoacidi. Al contrario, negli adulti la percentuale di risposta istologica associata a una dieta elementare è risultata pari al 75%. In entrambi i casi sono state tuttavia osservate una bassa aderenza e un'elevata percentuale di *drop out* dovute alla scarsa palatabilità di tale regime alimentare, oltre alla non-imborsabilità e alla necessità di sottoporsi a ripetuti esami endoscopici per valutare la reazione correlata alla reintroduzione dei singoli alimenti.

Uno dei primi tipi di dieta di eliminazione proposta per il trattamento dell'EoE è la *six food elimination diet* (SFED), di cui è stata dimostrata un'efficacia del 71,3% nell'indurre la remissione istologica nei pazienti con EoE. In realtà, nella maggior parte dei pazienti responsivi alla SFED solo uno o due cibi risultano responsabili dell'inesco della reazione infiammatoria: per esempio, un RCT recentemente pubblicato ha confrontato l'efficacia dell'eliminazione del latte animale dalla dieta rispetto all'adozione della SFED, rilevando un'efficacia simile dei due regimi nell'indurre la remissione dell'EoE (34% vs 40%) e mettendo in dubbio la necessità di ricorrere ad ampie restrizioni dietetiche in questi pazienti. Per questo motivo può essere più ragionevole proporre un approccio a gradini, partendo dall'eliminazione del latte animale per poi procedere a restrizioni più ampie, favorendo la compliance del paziente.

Al momento attuale non sono disponibili dati a supporto dell'efficacia a lungo termine delle diete di eliminazione. Inoltre, sebbene tali regimi dietetici siano in genere sicuri, la loro adozione può associarsi a un aumentato rischio di deficit nutrizionali, responsabili di ritardi della crescita nei bambini o calo ponderale involontario negli adulti. A questo riguardo, i pazienti sottoposti a diete di eliminazione dovrebbero essere seguiti da un dietologo esperto.

Dilatazione endoscopica

La dilatazione endoscopica delle stenosi può risolvere la disfagia nei pazienti con EoE, indipendentemente dall'età e dalla terapia in atto (dietetica, con steroidi topici o nessuna). Uno studio recente ha inoltre suggerito che la necessità di ricorrere alla dilatazione può essere ridotta dalla terapia di mantenimento, dietetica o farmacologica.

La dilatazione endoscopica è risultata inoltre sicura nei pazienti con EoE. Sebbene non ci siano dati a supporto di una maggiore sicurezza di questo approccio quando adottato in fase di remissione istologica, è comunque consigliabile raggiungere un controllo della patologia documentato istologicamente prima di ricorrere alla dilatazione esofagea nei pazienti con EoE.

Personalizzazione della terapia

Le opzioni di trattamento attualmente disponibili per l'EoE comprendono (**Figura 2**):

- steroidi topici,
- inibitori di pompa protonica (IPP),
- diete di eliminazione,
- dupilumab.

Gli steroidi topici, gli IPP e le diete di eliminazione si sono dimostrati efficaci in termini di induzione della remissione in pazienti con EoE attiva e sono attualmente raccomandati dalle linee guida cliniche internazionali come possibile trattamento di prima linea per l'EoE.

Secondo quanto emerso da una recente network metanalisi che ha confrontato l'efficacia dei trattamenti disponibili per l'EoE, l'eterogeneità delle evidenze impedisce la formulazione di raccomandazioni forti a favore di singoli componenti dell'algoritmo terapeutico rispetto agli altri. È però doveroso notare che i far-

maci attualmente approvati per il trattamento dell'EoE (budesonide orodispersibile e dupilumab) sono tra i trattamenti più efficaci in termini di induzione di remissione nei pazienti con EoE attiva e sono superiori al placebo in termini di remissione istologica, risoluzione dei sintomi e miglioramento dei reperti endoscopici.

Tuttavia l'approccio di prima linea dovrebbe essere definito nel singolo paziente, in base alle sue esigenze e preferenze così come alle caratteristiche delle opzioni disponibili.

Tra tali opzioni, budesonide orodispersibile è l'unico steroide topico attualmente approvato per il trattamento dell'EoE nell'Unione Europea, sulla base della sua superiorità rispetto al placebo in termini di induzione e mantenimento della remissione clinica, endoscopica e istologica. Sebbene gli steroidi topici approvati per il trattamento dell'asma (quali budesonide nebulizzata e fluticasone in varie formulazioni) si siano dimostrati efficaci quando utilizzati *off-label* per la terapia dell'EoE, poiché sono ora disponibili formulazioni specifiche per l'EoE che risultano più efficaci nell'indurre la remissione della patologia rispetto agli steroidi *off-label*, l'uso di questi ultimi dovrebbe essere evitato, o almeno limitato ai casi in cui non sia disponibile un trattamento specifico per l'EoE.

Per quanto riguarda gli IPP, sebbene vari studi osservazionali abbiano riportato la loro capacità di indurre la remissione istologica in circa il 50% dei pazienti con EoE, un RCT in pazienti trattati con omeprazolo 40 mg/die per 8 settimane ha dimostrato una percentuale di remissione istologica del 33%. Per quanto concerne la capacità degli IPP di mantenere la remissione clinica e istologica a lungo termine, i dati disponibili hanno un basso livello di evidenza. In pazienti inizialmente non responsivi agli IPP, nei quali la remissione è stata ottenuta con steroidi topici, la successiva terapia con IPP ha consentito di mantenere la remissione istologica fino a 12 settimane.

Riguardo alle diete di eliminazione, tale approccio si è dimostrato efficace nell'indurre la remissione dell'EoE in fase attiva, nonostante la qualità moderata delle evidenze. Sebbene l'eliminazione di specifici trigger alimentari identificati nella fase di reintroduzione di una dieta di eliminazione possa mantenere la remissione nei pazienti con EoE, la compliance a lungo termine a un regime dietetico restrittivo può rappresentare una sfida importante per il paziente.

Dupilumab si è dimostrato efficace in termini di in-

duzione della remissione in pazienti di età ≥ 12 anni; tuttavia è importante notare che in tutti i trial con dupilumab per il trattamento dell'EoE i pazienti erano refrattari agli IPP, e nel 73% dei casi avevano già provato ulteriori trattamenti, quali steroidi topici o diete di eliminazione, suggerendo che dupilumab potrebbe rappresentare un trattamento di seconda linea da prendere in considerazione dopo il fallimento delle altre opzioni disponibili. Ci sono alcuni scenari in cui il farmaco potrebbe essere considerato come approccio di prima linea per l'EoE, quali i pazienti con concomitante asma, dermatite atopica o poliposi nasale che sono candidati alla terapia con farmaci biologici secondo le attuali linee guida: in questi casi dupilumab potrebbe essere utilizzato per trattare sia l'EoE, sia le comorbidità atopiche.

MONITORAGGIO E FOLLOW-UP²

Poiché i sintomi non correlano con il grado di attività della patologia documentabile istologicamente (soprattutto nei pazienti precedentemente sottoposti a dilatazione esofagea), l'esecuzione di un esame endoscopico con prelievo di biopsie esofagee rappresenta il *gold standard* per il monitoraggio dei pazienti con EoE.

Per quanto riguarda la valutazione della risposta al trattamento, poiché non sono disponibili ad oggi tecnologie non invasive o biomarcatori alternativi, si raccomanda l'esecuzione di un'endoscopia esofagea con biopsia 8-12 settimane dopo ogni modifica della terapia. Il punteggio EREFS si è dimostrato responsivo al trattamento sia nei bambini, sia negli adulti, con una sensibilità e una specificità del cut-off ≤ 2 per la risposta istologica rispettivamente pari all'80% e 83%.

La storia naturale dell'EoE è associata a un'elevata frequenza di ricaduta dopo sospensione del trattamento, che in genere si verifica entro 1 anno. I pazienti con EoE e in remissione clinica e istologica dovrebbero essere sottoposti regolarmente a monitoraggio clinico, endoscopico e istologico, al fine di prevenire la progressione della malattia. In caso di ricomparsa dei sintomi, è necessario eseguire un esame endoscopico

e istologico al più presto, mentre in assenza di sintomatologia non ci sono indicazioni specifiche sulle tempistiche di rivalutazione dei pazienti in terapia di mantenimento. Poiché tuttavia una considerevole percentuale di pazienti può perdere la risposta alla terapia nel lungo periodo, è importante eseguire valutazioni endoscopiche e istologiche di follow-up a intervalli regolari, anche in assenza di sintomatologia. L'assenza di un follow-up adeguato è risultata infatti un fattore di rischio per lo sviluppo di restringimenti esofagei. In base ai dati disponibili, durante la terapia di mantenimento è consigliabile sottoporre i pazienti in remissione clinica e istologica a una valutazione clinica dopo 12-18 mesi dall'ultima endoscopia, per valutare i sintomi e l'eventuale comparsa di effetti collaterali. La frequenza di ripetizione dell'esame endoscopico con biopsie per valutare l'attività della malattia deve essere stabilita caso per caso, in base al rischio individuale di ricorrenza di malattia in assenza di sintomi.

BIBLIOGRAFIA

- de Bortoli N, Visaggi P, Penagini R et al. The 1st EoETALY Consensus on the diagnosis and management of Eosinophilic Esophagitis - Definition, clinical presentation and diagnosis. *Dig Liver Dis.* 2024 Feb 28:S1590-8658(24)00265-2. doi: 10.1016/j.dld.2024.02.005. Epub ahead of print. PMID: 38423918.



- de Bortoli N, Visaggi P, Penagini R et al. The 1st EoETALY Consensus on the diagnosis and management of Eosinophilic Esophagitis - Current treatment and monitoring. *Dig Liver Dis.* 2024 Mar 22:S1590-8658(24)00301-3. doi: 10.1016/j.dld.2024.02.020. Epub ahead of print. PMID: 38521670.



