

Edoardo V. SAVARINO • Matteo FASSAN

# RICONOSCERE L'ESOFAGITE EOSINOFILA

Atlante per immagini

EDIZIONI MINERVA MEDICA





Edoardo V. SAVARINO • Matteo FASSAN

# RICONOSCERE L'ESOFAGITE EOSINOFILA

Atlante per immagini

EDIZIONI MINERVA MEDICA

ISBN: 978-88-5532-243-0

© 2024 – EDIZIONI MINERVA MEDICA S.p.A. – Corso Bramante 83/85 – 10126 Torino  
www.minervamedica.it / e-mail: minervamedica@minervamedica.it

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

---

Finito di stampare nel mese di dicembre 2023 da: Edizioni Minerva Medica, Stabilimento di Saluzzo, Corso IV Novembre 29/31

**L'occhio vede ciò che la mente conosce.**  
(Johann Wolfgang Goethe)



---

## PREFAZIONE

---



L'esofagite eosinofila è una patologia emergente che negli ultimi anni ha visto un suo notevole incremento in termini di incidenza e prevalenza.

Questo è legato in parte ad un reale incremento di nuovi casi di patologia, ma anche ad una maggior attenzione da parte dei medici alla diagnosi clinica ed endoscopica di questa condizione.

Ciò ha portato anche allo sviluppo di nuove terapie che hanno sottolineato l'importanza di una diagnosi precoce al fine di impedire il rimodellamento in senso fibrotico dell'esofago, indotto dall'infiammazione propria dell'esofagite eosinofila, e la disabilità funzionale ad essa correlata, intesa come disfagia ed incapacità ad alimentarsi in modo regolare.

Allo scopo quindi di migliorare ulteriormente la conoscenza di questa patologia e la gestione dei pazienti affetti da questa condizione, abbiamo pensato di preparare questo atlante informativo sull'esofagite eosinofila, scritto e interpretato dai maggiori esperti della materia in Italia.

Speriamo con questo manuale di fornire uno strumento utile per il management dei pazienti con esofagite eosinofila, per migliorare il nostro lavoro e la qualità di vita dei pazienti affetti da questa patologia.

EDOARDO VINCENZO SAVARINO, MATTEO FASSAN





# AUTORI

---



## **VALENTINA ANGERILLI**

*Dipartimento di Medicina (DIMED), Università degli Studi di Padova, Padova, Italia*

## **MARCO CAMINATI**

*UOC Allergologia e Asma Center, Centro per le Malattie Immunologiche Rare con Iper eosinofilia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Università degli Studi di Verona, Verona, Italia*

## **NICOLA DE BORTOLI**

*UO Gastroenterologia Universitaria, Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa, Pisa, Italia*

## **MATTEO FASSAN**

*Dipartimento di Medicina (DIMED), Università degli Studi di Padova, Padova, Italia  
IRCCS Istituto Oncologico Veneto (IOV), Padova, Italia*

## **MATTEO GHISA**

*UO di Endoscopia Digestiva, Divisione di Gastroenterologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Padova, Italia*

## **PAOLO LIONETTI**

*UOC Gastroenterologia e Nutrizione, Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer, Firenze, Italia*

## **ELISA MARABOTTO**

*Dipartimento di Medicina Interna, Clinica Gastroenterologica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Università degli Studi di Genova, Genova, Italia*

## **MATTEO MAULE**

*UOC Allergologia e Asma Center, Centro per le Malattie Immunologiche Rare con Iper eosinofilia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Università degli Studi di Verona, Verona, Italia*

## **SALVATORE OLIVA**

*UOC di Gastroenterologia, Epatologia ed Endoscopia Digestiva Pediatrica, Dipartimento Materno-Infantile e Scienze Urologiche, AOU Policlinico Umberto I, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Roma, Italia*

## **GAIA PELLEGATTA**

*Unità di Endoscopia, Dipartimento di Gastroenterologia, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano, Italia*

## **FRANCESCA RACCA**

*Centro di Medicina Personalizzata: Asma e Allergologia, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano, Italia*

## **SARA RENZO**

*UOC Gastroenterologia e Nutrizione, Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer, Firenze, Italia*

## **COSIMO RUGGIERO**

*UOC di Gastroenterologia, Epatologia ed Endoscopia Digestiva Pediatrica, Dipartimento Materno-Infantile e Scienze Urologiche, AOU Policlinico Umberto I, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Roma, Italia*

## **GIUSY RUSSO**

*UOC di Gastroenterologia, Epatologia ed Endoscopia Digestiva Pediatrica, Dipartimento Materno-Infantile e Scienze Urologiche, AOU Policlinico Umberto I, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Roma, Italia*

## **EDOARDO V. SAVARINO**

*Unità Gastrointestinale, Dipartimento di Chirurgia, Oncologia e Gastroenterologia, Università di Padova, Padova, Italia*

## **IRENE SOLINAS**

*UO Gastroenterologia Universitaria, Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa, Pisa, Italia*

## **PIERFRANCESCO VISAGGI**

*UO Gastroenterologia Universitaria, Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa, Pisa, Italia*

## **DANILA VOLPE**

*UOC di Gastroenterologia, Epatologia ed Endoscopia Digestiva Pediatrica, Dipartimento Materno-Infantile e Scienze Urologiche, AOU Policlinico Umberto I, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Roma, Italia*





---

# INDICE

---

---

## INTRODUZIONE

---

XI

---

### **Riconoscere correttamente e tempestivamente l'esofagite eosinofila**

XI

*Matteo Ghisa, Edoardo V. Savarino*

---

## 1 ESOFAGITE EOSINOFILA: CARTA DI IDENTITÀ

---

1

---

### **1.1 Esofagite eosinofila: definizione, epidemiologia e infiammazione di tipo 2**

1

*Matteo Maule, Marco Caminati*

---

### **1.2 Riconoscere l'esofagite eosinofila: segni e sintomi nell'adulto**

2

*Elisa Marabotto*

---

### **1.3 Riconoscere l'esofagite eosinofila: segni e sintomi nell'adolescente**

3

*Danila Volpe, Salvatore Oliva*

---

### **1.4 Impatto del ritardo diagnostico nella presa in carico del paziente con esofagite eosinofila**

4

*Elisa Marabotto*

---

<b>2</b>	<b>ESOFAGITE EOSINOFILA: LE PRINCIPALI SFIDE DEL PERCORSO DIAGNOSTICO</b>	<b>5</b>
<b>2.1</b>	<b>Esofagite eosinofila: gestione clinica (score)</b> <i>Marco Caminati</i>	<b>5</b>
<b>2.2</b>	<b>Esofagite eosinofila: gestione endoscopica nell'adulto</b> <i>Irene Solinas, Pierfrancesco Visaggi, Nicola de Bortoli</i>	<b>8</b>
<b>2.3</b>	<b>Esofagite eosinofila: gestione endoscopica nell'adolescente</b> <i>Giusy Russo, Salvatore Oliva</i>	<b>12</b>
<b>2.4</b>	<b>Esofagite eosinofila: gestione endoscopica (score)</b> <i>Irene Solinas, Sara Renzo, Pierfrancesco Visaggi, Paolo Lionetti, Nicola de Bortoli</i>	<b>15</b>
<b>2.5</b>	<b>Esofagite eosinofila: sfide della gestione endoscopica (red flags)</b> <i>Cosimo Ruggiero, Salvatore Oliva</i>	<b>18</b>
<b>2.6</b>	<b>Esofagite eosinofila: EndoFLIP per la valutazione della distensibilità luminale e della motilità esofagea</b> <i>Matteo Ghisa, Edoardo V. Savarino</i>	<b>20</b>
<b>2.7</b>	<b>Esofagite eosinofila: gestione istologica</b> <i>Valentina Angerilli, Matteo Fassan</i>	<b>23</b>
<b>2.8</b>	<b>Esofagite eosinofila: gestione istologica (score)</b> <i>Valentina Angerilli, Matteo Fassan</i>	<b>26</b>
<b>3</b>	<b>ESOFAGITE EOSINOFILA: IMPORTANZA DI UN APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE</b>	<b>29</b>
<b>3.1</b>	<b>Importanza di un approccio multidisciplinare per la gestione del paziente con esofagite eosinofila</b> <i>Gaia Pellegatta, Francesca Racca</i>	<b>29</b>



# INTRODUZIONE

Matteo Ghisa, Edoardo V. Savarino

## RICONOSCERE CORRETTAMENTE E TEMPESTIVAMENTE L'ESOFAGITE EOSINOFILA

L'esofagite eosinofila (EoE) è una patologia cronica, immuno-mediata o allergene-mediata, caratterizzata da sintomi di disfunzione esofagea e infiltrato infiammatorio eosinofilo esofageo in assenza di cause secondarie di eosinofilia.<sup>1</sup> L'incidenza e la prevalenza dell'EoE sono in progressivo aumento, tanto da renderla una patologia che non può più essere considerata rara.

## CLINICA

La presentazione clinica varia con l'età del paziente. Nei bambini, che difficilmente riescono a descrivere e lamentare disfagia, i sintomi possono essere aspecifici, da quadri *MRGE-like* a rifiuto nell'alimentazione e ritardo di crescita. Nell'adulto, il sintomo principale è la disfagia intermittente, spesso mascherata da comportamenti adattativi, con gli episodi di arresto del bolo alimentare che sovente consentono la diagnosi. Il Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ) è un questionario compilato dai pazienti che permette una valutazione della frequenza e della gravità della disfagia (**Tab. I**).<sup>2</sup> Pazienti con disfagia assoluta ai solidi, raramente presenti nelle coorti EoE, sono identificati dalla prima

Tabella I. Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ): scheda di valutazione giornaliera dei sintomi e formula per il calcolo dello score.

Domande	Risposte	Score
Da quando ti sei svegliato stamattina, hai mangiato cibi solidi?	No	-
	Sì	-
Da quando ti sei svegliato stamattina, il cibo è sceso lentamente o ti è rimasto bloccato?	No	0
	Sì	2
Considerando le ultime 24 ore, quando hai avuto difficoltà a deglutire, hai dovuto fare qualcosa per far scendere il cibo o per ottenere sollievo?	No, è migliorato/si è risolto da solo	0
	Sì, ho dovuto bere liquidi per avere sollievo	1
	Sì, ho dovuto tossire e/o rigurgitare per avere sollievo	2
	Sì, ho dovuto vomitare per avere sollievo	3
	Sì, ho dovuto consultare un medico per ottenere sollievo	4
Questa domanda riguarda il dolore che hai provato durante la deglutizione di cibo. Qual è il grado massimo di dolore con la deglutizione che hai percepito nelle ultime 24 ore?	Nessuno	0
	Lieve	1
	Moderato	2
	Severo	3
	Decisamente severo	4

$$DSQ \text{ score} = \frac{(\text{somma del punteggio dalle domande 2 e 3 dai questionari giornalieri}) \times 14 \text{ giorni}}{\text{numero di diari giornalieri completi compilati}}$$

Tabella II. EoE: Endoscopic Reference Score (EREFS).

Reperti endoscopici		Caratteristiche	Grado
Maggiori	Edema <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">E</span>	Assente (presente una vascolarizzazione distinta)	0
		Presente (ridotta vascolarizzazione o assenza del pattern vascolare)	1
	Anelli (anelli circolari, trachealizzazione) <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">R</span>	Assente	0
		Lieve (sottili creste circolari)	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
	Essudati (essudati biancastri, spot) <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">E</span>	Assente	0
		Lieve (lesioni che coinvolgono <10% della superficie esofagea)	1
		Severo (lesioni che coinvolgono >10% della superficie esofagea)	2
	Solchi (linee verticali) <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">F</span>	Assente	0
		Lieve (strie verticali)	1
		Severo (solchi profondi)	2
Stenosi (riduzione di calibro) <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">S</span>	Assente	0	
	Presente	1	
Minori	Mucosa "crêpe-paper" (fragilità della mucosa)	Assente	0
		Presente	1

domanda. Il punteggio è formulato sulla base delle domande 2 e 3. Per calcolare lo *score*, un minimo di otto diari giornalieri deve essere compilato in un intervallo di 14 giorni. I valori di DSQ possono variare da 0 a 84, con valori bassi che indicano sintomi meno intensi o meno frequenti. Diversi studi hanno evidenziato come il DSQ sia una misura valida e affidabile per valutare la disfagia nei pazienti con EoE.<sup>3</sup>

## ENDOSCOPIA

L'endoscopia con biopsie esofagee è fondamentale per ottenere la diagnosi. Anche se non vi sono quadri patognomonic, diverse caratteristiche possono suggerirne la presenza. Nel 2013 Hirano *et al.* hanno validato e pubblicato l'EoE Endoscopic Reference Score (EREFS) che raccoglie queste caratteristiche (Tab. II).<sup>4</sup>

Questo *score* evidenzia aspetti legati all'infiammazione attiva (edema, essudati biancastri e strie longitudinali) e alla

fibrosi (anelli concentrici e stenosi). Il punteggio va da 0 a 8 (più un punto addizionale in caso di fragilità della mucosa dopo il passaggio con lo strumento). L'EREFS è in grado di identificare i pazienti EoE con un'area sotto la curva (Area Under the Curve, AUC) di 0,934. Il punteggio diminuisce con il trattamento, e i pazienti con risposta istologica alle terapie hanno punteggi significativamente più bassi rispetto ai *non responders*.<sup>5</sup>

## ISTOLOGIA

L'istologia è fondamentale per ottenere la diagnosi. Durante l'endoscopia devono essere raccolte almeno 6 biopsie da differenti sedi dell'esofago (prossimale, medio e distale). Il riscontro di  $\geq 15$  eosinofili/HPF, da almeno una biopsia, è un indice diagnostico.<sup>1</sup> Negli ultimi anni sta emergendo l'importanza di altre caratteristiche istologiche che

**Tabella III. Eosinophilic Esophagitis Histologic Scoring System (EoE-HSS).**

Parametro	Severità 0 = normale 3 = molto alterato	Estensione 0 = normale 3 = molto alterato
Densità degli eosinofili		
Iperplasia della zona basale		
Microascessi eosinofili		
Stratificazione superficiale degli eosinofili		
Dilatazione degli spazi intercellulari		
Alterazioni epiteliali di superficie		
Cellule epiteliali discheratosiche		
Fibrosi della lamina propria		

**Tabella IV. Acronimo IMPACT per l'identificazione dei comportamenti adattativi.**

Comportamenti adattivi (dall'acronimo inglese <b>IMPACT</b> )	<b>I</b> mbibe fluids with meals
	<b>M</b> odify food (cutting into small pieces, pureeing)
	<b>P</b> rolong meal times
	<b>A</b> void hard texture foods
	<b>C</b> hew excessively
	<b>T</b> urn away tablets/pills

potrebbero permettere una più accurata valutazione della severità dell'infiammazione e della risposta ai trattamenti. L'Eosinophilic Esophagitis Histologic Scoring System (EoE-HSS) è uno *score* che misura altre caratteristiche come la densità degli eosinofili, l'iperplasia della zona basale, i microascessi eosinofili, la stratificazione superficiale degli eosinofili, la dilatazione degli spazi intercellulari, le alterazioni epiteliali di superficie, la presenza di cellule epiteliali discheratosiche e la fibrosi della lamina propria (**Tab. III**).<sup>6</sup>

Queste caratteristiche vengono valutate sia in termini di estensione che di severità con un punteggio che va da 0 a 3. Il massimo grado di severità ed estensione per ogni biopsia è 24. L'HSS è più accurato nell'identificare i pazienti con EoE post-terapia rispetto al picco di eosinofili per HPF. Inoltre, valuta più accuratamente la risposta istologica, guidando in modo ottimale le decisioni terapeutiche.<sup>7</sup>

### **Real normal vs. new normal**

L'attività clinica di malattia è difficile da valutare e molto spesso il paziente non è in grado di quantificare i sintomi se non adeguatamente indirizzato dal medico. La disfagia è un sintomo subdolo, intermittente e spesso presente anni prima della diagnosi, seppur mascherato da comportamenti adattativi. Per ridurre il ritardo diagnostico, devono pertanto essere specificatamente ricercati e identificati comportamenti adattativi, come bere molto durante il pasto, modificare la consistenza dei cibi (frullare/tagliare in piccoli pezzi), evitare cibi solidi/duri, prolungare il tempo del pasto, masticare eccessivamente, evitare pillole e compresse (**Tab. IV**).

Spesso capita che il paziente scambi per normale una situazione compensatoria posta in essere da anni, inconsapevolmente.<sup>8</sup>

## Bibliografia

1. de Bortoli N, Penagini R, Savarino E, *et al.* Eosinophilic esophagitis: Update in diagnosis and management. Position paper by the Italian Society of Gastroenterology and Gastrointestinal Endoscopy (SIGE). *Dig Liver Dis* 2017;49:254–60.
2. Dellon ES, Irani AM, Hill MR, *et al.* Development and field testing of a novel patient-reported outcome measure of dysphagia in patients with eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:634–42.
3. Hudgens S, Evans C, Phillips E, *et al.* Psychometric validation of the Dysphagia Symptom Questionnaire in patients with eosinophilic esophagitis treated with budesonide oral suspension. *J Patient Rep Outcomes* 2017;1:3.
4. Hirano I, Moy N, Heckman MG, *et al.* Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013;62:489–95.
5. Dellon ES, Cotton CC, Gebhart JH, *et al.* Accuracy of the Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score in Diagnosis and Determining Response to Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:31–9.
6. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, *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;30:1–8.
7. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, *et al.* Histology Scoring System (HSS) is Superior to Peak Eosinophil Count (PEC) to Identify Treated vs Untreated Eosinophilic Esophagitis (EoE) Patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:AB96.
8. Hirano I, Furuta GT. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020;158:840–51.



# ESOFAGITE EOSINOFILA: CARTA DI IDENTITÀ

Marco Caminati, Elisa Marabotto, Danila Volpe, Salvatore Oliva



## 1.1 ESOFAGITE EOSINOFILA: DEFINIZIONE, EPIDEMIOLOGIA E INFIAMMAZIONE DI TIPO 2

Matteo Maule, Marco Caminati

L'esofagite eosinofila (*eosinophilic esophagitis*, EoE) è una malattia immunologica cronica progressiva dell'esofago caratterizzata da infiltrazione di parete e danno mediato da una infiammazione a impronta eosinofila. Se non adeguatamente trattata può evolvere in fibrosi e rimodellamento esofageo con conseguenti disfagia, bolo, stenosi esofagea e possibili complicanze come la perforazione esofagea.<sup>1, 2</sup> Alla patogenesi della malattia concorrono fattori esterni, in particolare *trigger* alimentari, e la predisposizione dell'individuo allo sviluppo di patologie caratterizzate da prevalente infiammazione di tipo 2, suggerita dalla storia personale o familiare di malattie allergiche o eosinofile, come dermatite atopica, rinite, allergia alimentare, asma e poliposi nasale.<sup>3</sup> L'incidenza della patologia è descritta essere tra i 5 e i 10 casi per 100.000 abitanti, valutazione verosimilmente sottostimata in rapporto alla difficoltà del riconoscimento dei casi, che ancora rappresenta un *unmet need*.

Sia adulti che bambini possono esserne affetti, anche se la diagnosi avviene più frequentemente in individui di età compresa tra i 20 e 30 anni, prevalentemente di sesso maschile.<sup>2</sup> Poiché l'incidenza è molto maggiore nei pazienti atopici/affetti da patologie infiammatorie di tipo 2 rispetto alla popolazione

generale, la presenza di sintomi tipici in questa coorte di pazienti necessita di essere sistematicamente indagata ed eventualmente approfondita.<sup>4</sup> Nell'EoE, la suscettibilità epiteliale a trigger ambientali, soprattutto alimentari, è sostenuta da un epitelio esofageo danneggiato in termini anatomici e disfunzionante dal punto di vista immunologico in soggetti geneticamente predisposti.

Tali premesse portano all'attivazione delle citochine epiteliali che stimolano una cascata infiammatoria T2 mediata dai linfociti T helper tipo 2 (Th2) e dalle cellule linfoidi innate di tipo 2 (*type 2 innate lymphoid cells*, ILC2). Queste cellule, tramite la secrezione di varie citochine tra le quali IL-5, IL-4, IL-13, giocano un ruolo chiave, determinando il reclutamento e l'attivazione degli eosinofili che sono a loro volta tra i maggiori responsabili del danno, del mantenimento dell'infiammazione e dei successivi fenomeni riparativi disorganizzati che, se la patologia non viene precocemente riconosciuta e adeguatamente trattata, possono evolvere verso forme irreversibili, quali l'irrigidimento e il restringimento della parete esofagea con conseguenti aspetti disfunzionali permanenti.<sup>3, 5</sup>

### Bibliografia

1. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med* 2015;373:1640–8.
2. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2018;154:319–32.e3.
3. Muir A, Falk GW. Eosinophilic Esophagitis: A Review. *JAMA* 2021;326:1310.
4. González-Cervera J, Arias Á, Redondo-González O, *et al*. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:582–90.e2.
5. Underwood B, Troutman TD, Schwartz JT. Breaking down the complex pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023;130:28–39.

## 1.2 RICONOSCERE L'ESOFAGITE EOSINOFILA: SEGNI E SINTOMI NELL'ADULTO

*Elisa Marabotto*

La diagnosi di esofagite eosinofila (EoE) richiede un'approfondita anamnesi e una corretta valutazione dei sintomi. La sintomatologia varia in base all'età del paziente: negli adolescenti e negli adulti, la disfagia esofagea intermittente per i cibi solidi rappresenta il sintomo dominante e viene riferita nel 70% dei casi.<sup>1</sup> Il secondo sintomo più frequente, osservato in più del 25% dei pazienti, è l'arresto del bolo in esofago: tale sintomo richiede una procedura endoscopica nel 33-54% dei casi e può essere, anche se raramente, complicato da una perforazione.<sup>2,3</sup>

Tuttavia, i pazienti con EoE possono anche presentare una sintomatologia caratterizzata da pirosi epigastrica (30-60%), dolore toracico di origine non cardiaca (8-44%) o una sintomatologia da reflusso gastroesofageo refrattaria agli inibitori della pompa protonica (1-8% dei casi).<sup>4</sup>

La concomitanza di sintomi, come dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, sanguinamento gastrointestinale

e perdita di peso, sono insoliti negli adulti con EoE, ma se presenti indirizzano verso una diagnosi differenziale con altre patologie del tratto gastroenterico o con un possibile disturbo gastrointestinale eosinofilo diffuso (ad es., gastroenterite eosinofila, colite eosinofila, sindrome ipereosinofila).<sup>5</sup>

Nel corso degli anni, i pazienti tendono a sviluppare inconsciamente molti comportamenti alimentari adattativi o compensatori al fine di ridurre i sintomi percepiti e migliorare la qualità di vita, ad esempio: mangiare lentamente, masticare a lungo, assumere una maggior quantità di liquidi durante il pasto per lubrificare il bolo o evitare cibi troppo asciutti e aumentare la frequenza deglutitoria. Conoscere tali comportamenti e indagare se sono presenti nella quotidianità del paziente può indirizzare verso una corretta diagnosi evitando inutili ritardi diagnostici.<sup>5</sup>

### Bibliografia

1. Müller S, Pühl S, Vieth M, *et al.* Analysis of symptoms and endoscopic findings in 117 patients with histological diagnoses of eosinophilic esophagitis. *Endoscopy* 2007;39:339-44.
2. Hiremath GS, Hameed F, Pacheco A, *et al.* Esophageal Food Impaction and Eosinophilic Esophagitis: A Retrospective Study, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2015;60:3181-93.
3. Jackson WE, Mehendiratta V, Palazzo J, *et al.* Boerhaave's syndrome as an initial presentation of eosinophilic esophagitis: a case series. *Ann Gastroenterol* 2013;26:166-9.
4. Dellon ES, Speck O, Woodward K, *et al.* Clinical and endoscopic characteristics do not reliably differentiate PPI-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients undergoing upper endoscopy: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1854-60.
5. Reed CC, Dellon ES. Eosinophilic Esophagitis. *Med Clin North Am* 2019;103:29-42.

### 1.3 RICONOSCERE L'ESOFAGITE EOSINOFILA: SEGNI E SINTOMI NELL'ADOLESCENTE

*Danila Volpe, Salvatore Oliva*

L'esofagite eosinofila si manifesta clinicamente con sintomi che differiscono per età. In particolare, in età adolescenziale i più caratteristici sono la disfagia, il dolore toracico, la piroisi e l'impatto di bolo. Benché la prevalenza di EoE in pazienti sottoposti a esofago-gastroduodenoscopia (EGDS) per disfagia e impatto del bolo è tra il 60% e l'80%, l'eosinofilia esofagea e i sintomi di disfunzione esofagea non sono unicamente associati a questa patologia. Un'accurata anamnesi (che tiene in considerazione età di insorgenza e caratteristiche dei sintomi, diatesi allergica e terapie effettuate) ed eventuali test laboratoristici-strumentali devono essere condotti per individuare possibili diagnosi differenziali. La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) refrattaria, o dipendente da terapia con PPI, rappresenta la più frequente diagnosi differenziale. Inoltre, sempre in diagnosi differenziale, sono da considerare l'acalasia, i disturbi del comportamento alimentare, la gastroenteropatia eosinofila,

la malattia di Crohn, l'esofagite infettiva, la malattia celiaca, le connettivopatie e la *graft versus host disease* (GVHD). È noto che i pazienti adolescenti possono sperimentare sintomi di disfunzione esofagea diversi anni prima della diagnosi; molteplici sono, quindi, i meccanismi di adattamento che mettono in atto, e che vanno ricercati. I più frequentemente riferiti sono la masticazione lenta, l'esclusione dei cibi solidi dalla propria alimentazione, l'utilizzo di liquidi per facilitare la progressione del bolo durante il pasto, il fine spezzettamento dei cibi, fino alle condotte di autoeliminazione del bolo impattato. Per tale motivo, gli adolescenti con esofagite eosinofila spesso possono essere erroneamente etichettati come affetti da disordini del comportamento alimentare. Tuttavia, un'accurata anamnesi e l'identificazione di questi ulteriori segni clinici deve indirizzare verso l'esecuzione di una EGDS prima di classificare il paziente come affetto da un disordine psichiatrico.<sup>1, 2</sup>

#### Bibliografia

1. Liacouras CA, Spergel J, Gobar LM. Eosinophilic esophagitis: clinical presentation in children. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:219–29.
2. Oliva S, Dias JA, Rea F, *et al.*; ESPGHAN EGID Working Group. Characterization of Eosinophilic Esophagitis From the European Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry (pEEr) of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022;75:325–3.

## 1.4 IMPATTO DEL RITARDO DIAGNOSTICO NELLA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CON ESOFAGITE EOSINOFILA

Elisa Marabotto

**D**ati italiani, raccolti da centri terziari di gestione dell'esofagite eosinofila (EoE), indicano che tale patologia è gravata da un ritardo diagnostico medio di circa 36 mesi, causato da fattori dipendenti sia dal paziente (ad es., comportamenti adattativi, mancata comunicazione dei sintomi, ecc.) sia dal medico, come nel caso di una precedente diagnosi errata.<sup>1</sup>

Tale ritardo nella diagnosi, e quindi nel trattamento, determina il perpetuarsi del processo infiammatorio alla base dell'EoE, favorendo la progressione della patologia da un fenotipo infiammatorio verso un fenotipo fibrostenosante.<sup>2, 3</sup> Il rimodellamento della parete esofagea, caratterizzato da ispessimento di parete, aumentata fragilità e possibile formazione di stenosi, predispone a complicanze (ad es. l'arresto del bolo e la perforazione) e può richiedere ripetute procedure

endoscopiche.<sup>1</sup> La progressione verso questo fenotipo nei pazienti non trattati, a causa di un ritardo diagnostico di oltre 20 anni, è stata confermata da uno studio multicentrico che ha rilevato la presenza di stenosi esofagee in una percentuale superiore al 70% dei casi.<sup>2</sup> Inoltre, in un modello di regressione logistica multivariata, proprio il ritardo diagnostico ha rappresentato uno dei principali fattori di rischio di riscontro di stenosi esofagea alla diagnosi, con un progressivo aumento di tale rischio del 9% per ogni anno di ritardo.<sup>4</sup>

La terapia può controllare l'infiammazione, interrompendo il rimodellamento che conduce alla fibrosi. Pertanto, una diagnosi con tempistiche corrette è fondamentale per bloccare la progressione della malattia, le complicanze che ne derivano e il peggioramento della sintomatologia.<sup>5</sup>

### Bibliografia

1. Lenti MV, Savarino E, Mauro A, *et al.* Diagnostic delay and misdiagnosis in eosinophilic oesophagitis. *Dig Liver Dis* 2021;53:1632-9.
2. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, *et al.* Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology* 2013;145:1230-6.e1-2.
3. Dellon ES, Kim HP, Sperry SLW, *et al.* A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. *Gastrointest Endosc* 2014;79:577-85.e4.
4. Warners MJ, Oude Nijhuis RAB, de Wijkerslooth LRH, *et al.* The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. *Am J Gastroenterol* 2018;113:836-44.
5. Singla MB, Chehade M, Brizuela D, *et al.* Early comparison of inflammatory vs. fibrostenotic phenotype in eosinophilic esophagitis in a multicenter longitudinal study. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6:e132.

# ESOFAGITE EOSINOFILA: LE PRINCIPALI SFIDE DEL PERCORSO DIAGNOSTICO

Valentina Angerilli, Marco Caminati, Nicola de Bortoli, Matteo Fassan, Matteo Ghisa, Paolo Lionetti, Sara Renzo, Cosimo Ruggiero, Giusy Russo, Edoardo V. Savarino, Irene Solinas, Pierfrancesco Visaggi



## 2.1 ESOFAGITE EOSINOFILA: GESTIONE CLINICA (SCORE)

Marco Caminati

La valutazione delle manifestazioni cliniche dell'esofagite eosinofila (EoE) riveste una fondamentale importanza sia per l'inquadramento diagnostico iniziale sia per il follow-up. Il profilo sintomatologico spesso riflette la disfunzionalità esofagea (disfagia, *food impaction*, pirosi, rifiuto del cibo), ma può anche essere aspecifico (dolore addominale, vomito, dispepsia).<sup>1</sup> Le manifestazioni sono comunque caratterizzate da un'ampia variabilità individuale, in parte dipendente dall'età, e da un'associazione non sempre lineare con la componente istopatologica sottostante.<sup>1,2</sup>

La valutazione della dimensione clinica non può dunque mancare nel monitoraggio della progressione di malattia nel tempo, così come nell'osservazione dell'andamento rispetto a un trattamento intrapreso, consentendo un inquadramento personalizzato e funzionale a una mirata puntualizzazione terapeutica.<sup>1</sup> Un approccio standardizzato all'*assessment* dell'espressione sintomatologica della patologia è possibile grazie a strumenti validati che sono in grado di quantificare il percepito del paziente relativo agli *hallmark* clinici più rilevanti rispetto all'attività di malattia.<sup>3</sup>

Nell'ambito dello spettro di manifestazioni della EoE, la difficoltà nella deglutizione è un sintomo caratterizzante in quanto è il più comune e il più rilevante per l'impatto sulla qualità della vita, e quasi invariabilmente presente nei pazienti affetti.<sup>4</sup> Inoltre, diversi trial farmacologici e non, effettuati su pazienti con esofagite eosinofila, hanno identificato la disfagia come

*outcome* primario.<sup>5</sup> Tuttavia la sua valutazione standardizzata è particolarmente complessa a causa del non lineare parallelismo tra disfagia e substrato immunologico, della variabilità di tale manifestazione rispetto al tipo di alimentazione attuata e alle strategie di compensazione messe in campo dai pazienti (tra cui evitare cibi specifici, procedere ad alimentazione in piccoli bocconi e a masticazione molto meticolosa con frequente ricorso a sorsi di acqua durante il pasto) che possono diventare un'abitudine alterando la percezione "oggettiva" della disfagia stessa.<sup>1</sup>

Tra i pochi strumenti standardizzati e appositamente sviluppati per il monitoraggio della disfagia nei pazienti con esofagite eosinofila, il più frequentemente utilizzato è il Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ)<sup>6,7</sup> (Tab. 2.2.I). Si tratta di un questionario ideato per la compilazione quotidiana da parte del paziente dopo le ore 17:00, che valuta la frequenza e l'entità della disfagia causata dall'assunzione di cibi solidi, nonché i meccanismi di compensazione attuati in rapporto agli episodi di difficoltà deglutitoria. Il DSQ score riflette l'andamento della disfagia nelle 24 ore precedenti la compilazione. In dettaglio, lo strumento si apre con la verifica dell'assunzione di cibi solidi da parte del paziente: "Since you woke up this morning, did you eat solid food? (Da quando ti sei svegliato stamattina, hai mangiato cibi solidi?)". Il primo item indaga l'occorrenza di episodi di difficoltà deglutitoria o deglutizione lenta nel corso della giornata: "Since you woke up this morning, has food gone down slowly or been stuck in your throat or chest? (Da quando

Tabella 2.1.I. Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ).

Questions		Response options	Score
1	Since you woke up this morning, did you eat solid food?	No	-
		Yes	-
2	Since you woke up this morning, has food gone down slowly or been stuck in your throat?	No	0
		Yes	2
3	For the most difficult time you had swallowing food today (during the past 24 hours), did you have to do anything to make the food go down or to get relief?	No, it got better or cleared up on its own	0
		Yes, I had to drink liquid to get relief	1
		Yes, I had to cough and/or gag to get relief	2
		Yes, I had to vomit to get relief	3
		Yes, I had to seek medical attention to get relief	4
4	The following question concerns the amount of pain you have experienced when swallowing food. What was the worst pain you had while swallowing food over the past 24 hours?	None, I had no pain	-
		Mild	-
		Moderate	-
		Severe	-
		Very severe	-

I pazienti registrano i loro sintomi relativi alla disfagia nelle 24 ore precedenti, rispondendo a un massimo di 4 domande.

I pazienti che rispondono "Sì" alle domande 1 e 2 procedono con la domanda 3; la domanda 4 è un elemento autonomo.

Il punteggio massimo è 84 per ≥8 annotazioni del diario effettuate in un periodo di 14 giorni, e il punteggio medio giornaliero viene moltiplicato per 14.

ti sei svegliato stamattina, ti è capitato che il cibo andasse giù lentamente o rimanesse bloccato in gola o nel petto?). Il secondo item è invece rivolto a eventuali strategie di compensazione per la gestione della disfagia: "For the most difficult time you had swallowing food today, did you have to do anything to make the food go down or take action to get relief? (Nel momento più difficile in cui hai deglutito il cibo oggi, hai dovuto fare qualcosa per mandare giù il cibo o agire per ottenere sollievo)". In questo caso il questionario prevede un *grading* di risposta che include le seguenti opzioni: "No, it got better or cleared up on its own; Yes, I had to drink liquid to get relief; Yes, I had to cough and/or gag to get relief; Yes, I had to vomit to get relief; Yes, I had to seek medical attention to get relief" (No, è migliorata o si è risolta da sola; Sì, ho dovuto bere liquidi per avere sollievo; Sì, ho dovuto tossire e/o rigurgitare per avere sollievo; Sì, ho dovuto vomitare per avere sollievo; Sì, ho dovuto consultare

un medico per ottenere sollievo)". Un item aggiuntivo riguarda l'insorgenza di sintomatologia dolorosa all'atto della deglutizione: "The following question concerns the amount of pain you have experienced when swallowing food. What was the worst pain you had while swallowing food over the past 24 hours? (La domanda seguente riguarda la quantità di dolore che hai provato durante la deglutizione del cibo. Qual è stato il dolore più forte che hai provato mentre deglutivi il cibo nelle ultime 24 ore?)". La risposta prevede il seguente *grading*: "None, I had no pain; mild; moderate; severe; very severe" (Nessuno, lieve, moderato, severo, decisamente severo)". Il DSQ score è stato validato per adulti e adolescenti affetti da esofagite eosinofila; non esiste una versione in italiano formalmente validata.

Più articolato è l'Eosinophilic Esophagitis Activity Index (EEsAI) PRO instrument, sviluppato e validato per pazienti con esofagite eosinofila.<sup>8</sup> I 45 item del questionario indagano

la gravità dei sintomi, così come le strategie di adattamento. In particolare, 2 domini esplorano la presenza di sintomi correlati o non correlati con l'assunzione di cibo: un dominio focalizza la concomitante presenza di comorbidità; un dominio riguarda la terapia. Dei sintomi correlati all'assunzione di cibo (solido o liquido), lo strumento si focalizza su: durata, frequenza ed entità della disfagia, tempo necessario per completare il pasto, dolore durante la deglutizione. La severità della disfagia viene valutata attraverso una *visual dysphagia question* riferita a 8 diverse categorie/tipo di alimenti: carne, cibi morbidi, riso asciutto o orientale, carne macinata, pane fresco, porridge, fibre, patatine fritte. Relativamente al dominio riferito ai sintomi non legati all'assunzione di cibi o bevande, il questionario indaga dolore toracico, pirosi e reflusso acido. Anche in questo caso, al momento, non esiste formale validazione del questionario in italiano.

Di recente sviluppo è lo score I-SEE (Index of Severity for Eosinophilic Esophagitis) che integra sintomi e complicanze, caratteristiche endoscopiche e istologia rispetto a un *grading*

di attività di malattia.<sup>5</sup> Lo score è concepito per poter essere utilizzato sia in fase diagnostica che nel corso del follow-up. Lo strumento si compone di 3 domini: sintomi e complicanze, caratteristiche infiammatorie, aspetti fibrostenotici.

I 3 domini riflettono le tre principali componenti della malattia: manifestazioni cliniche, endoscopiche e istologiche. Il punteggio assegnato a ogni parametro contribuisce a uno scoring globale che restituisce un *grading* di attività di malattia (lieve/moderata/severa). La valutazione della sintomatologia è tuttavia molto generica, infatti la classificazione di gravità è basata essenzialmente sulla frequenza (settimanale/giornaliera/più volte al giorno), ma gli specifici sintomi non sono previsti né sono oggetto di specifico *grading*.

Sempre in setting di trial farmacologico è stato utilizzato il Mayo Dysphagia Questionnaire 30-Day (MDQ-30),<sup>9</sup> validato tuttavia su pazienti con disfagia e dolore toracico causati da varie patologie gastrointestinali, ma non selettivamente da esofagite eosinofila.

## Bibliografia

- Hirano I, Furuta GT. Approaches and challenges to management of pediatric and adult patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2020;158:840–51.
- Hirano I, Rothenberg ME, Zhang S, *et al.* Dysphagia Days as an Assessment of Clinical Treatment Outcome in Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2023;118:744–7.
- Schoepfer A, Safroneeva E, Straumann A. How to measure disease activity in eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus* 2016;29:959–66.
- Lynch MK, Barnes MJ, Dimmitt RA, *et al.* Disease-related predictors of health-related quality of life in youth with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Psychol* 2018;43:464–71.
- Dellon ES, Khoury P, Muir AB, *et al.* A Clinical Severity Index for Eosinophilic Esophagitis: Development, Consensus, and Future Directions. *Gastroenterology* 2022;163:59–76.
- Dellon ES, Irani AM, Hill MR, *et al.* Development and field testing of a novel patient-reported outcome measure of dysphagia in patients with eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:634–42.
- Hudgens S, Evans C, Phillips E, *et al.* Psychometric validation of the Dysphagia Symptom Questionnaire in patients with eosinophilic esophagitis treated with budesonide oral suspension. *J Patient Rep Outcomes* 2017;1:1–11.
- Schoepfer A, Straumann A, Panczak R, *et al.* Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014;147:1255–66.
- Grudell AB, Alexander JA, Enders FB, *et al.* Validation of the Mayo Dysphagia Questionnaire. *Dis Esophagus* 2007;20:202–5.

## 2.2 ESOFAGITE EOSINOFILA: GESTIONE ENDOSCOPICA NELL'ADULTO

Irene Solinas, Pierfrancesco Visaggi, Nicola de Bortoli

### EREFS: DIVERSI STADI E IMMAGINI

L'esofago-gastroduodenoscopia con biopsie esofagee multiple è ad oggi l'esame principe nella diagnosi e nel monitoraggio dell'esofagite eosinofila.<sup>1</sup> L'aspetto macroscopico dell'esofago in un paziente affetto da questa patologia può presentarsi in maniera eterogenea e variegata, con alterazioni che riflettono l'interessamento cronico della mucosa fino al rimodellamento tissutale in senso fibrotico. Sebbene una minoranza dei pazienti presenti una mucosa esofagea regolare (7-17%), nella maggior parte dei casi è possibile riconoscere alterazioni endoscopiche peculiari della malattia, talvolta coesistenti nello stesso individuo.<sup>2</sup>

Nel 2013, Hirano *et al.*<sup>3</sup> validarono lo *score* endoscopico **EREFS** (EoE Endoscopic Reference Score), che fa riferimento ai principali aspetti macroscopici della malattia (**E**dema, **R**ings, **E**xudates, **F**urrows, **S**trictures), al fine di fornire una descrizione standardizzata dei reperti e quantificarne il grado di severità.

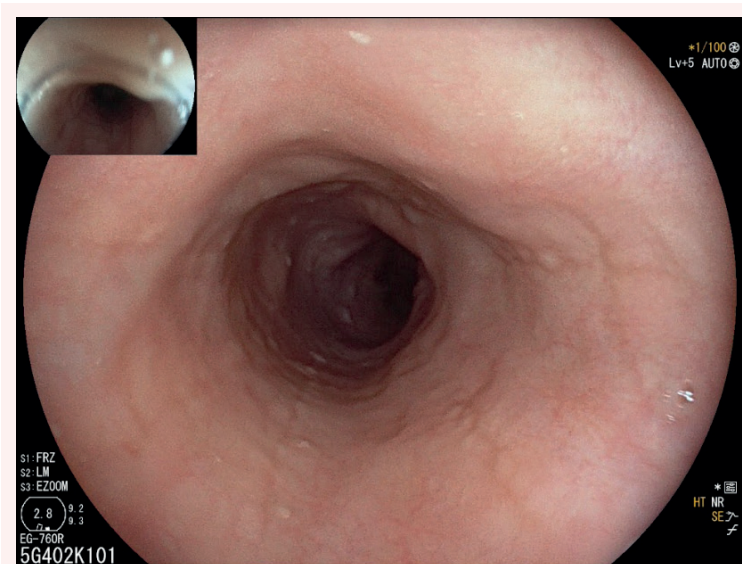


Figura 2.2.1. Edema della mucosa.

Ad ognuno dei cinque *item* viene assegnato il punteggio relativo all'area esofagea maggiormente interessata da malattia, per un totale compreso tra 0 e 8 punti:<sup>4</sup>

- edema:
  - grado 0 – assente
  - grado 1 – presente
- anelli:
  - grado 0 – assente
  - grado 1 – lieve (sottili creste parzialmente appianabili all'insufflazione)
  - grado 2 – moderato (anelli fissi transitabili con lo strumento)
  - grado 3 – severo (anelli fissi non transitabili con lo strumento)
- essudati:
  - grado 0 – assente
  - grado 1 – <10% della superficie esofagea
  - grado 2 – >10% della superficie esofagea
- solchi:
  - grado 0 – assente
  - grado 1 – lieve (strie verticali)
  - grado 2 – severo (solchi profondi)
- stenosi:
  - grado 0 – assente
  - grado 1 – presente

L'edema, presente nel 18% dei pazienti adulti, configura una mucosa dall'aspetto pallido, con riduzione o scomparsa del normale pattern vascolare (Fig. 2.2.1). Di frequente riscontro sono gli anelli (57%), con aspetto variabile tra sottili creste circolari parzialmente appianabili all'insufflazione d'aria (esofago felino; Fig. 2.2.2), rilievi concentrici fissi non appianabili all'insufflazione (trachealizzazione esofagea; Fig. 2.2.3) e anelli fissi non transitabili con lo strumento. Gli essudati, riscontrabili nel 19% dei pazienti, si identificano in aggregati puntiformi o vere e proprie placche biancastre (Fig. 2.2.4).<sup>5</sup>





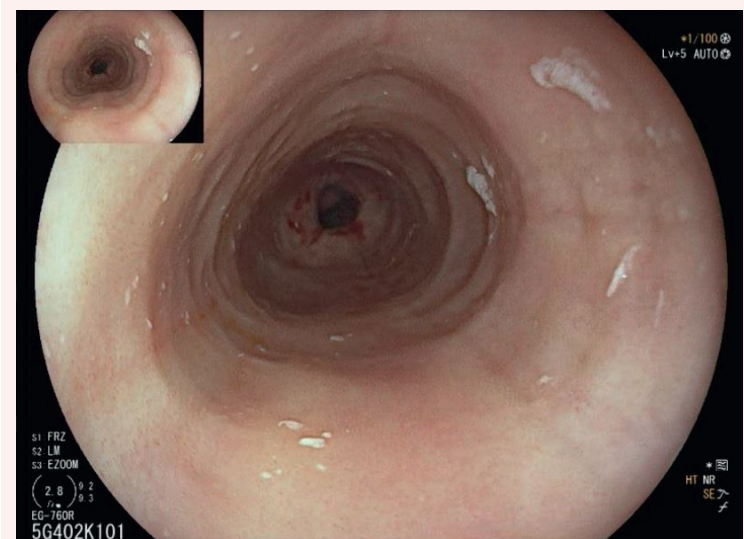
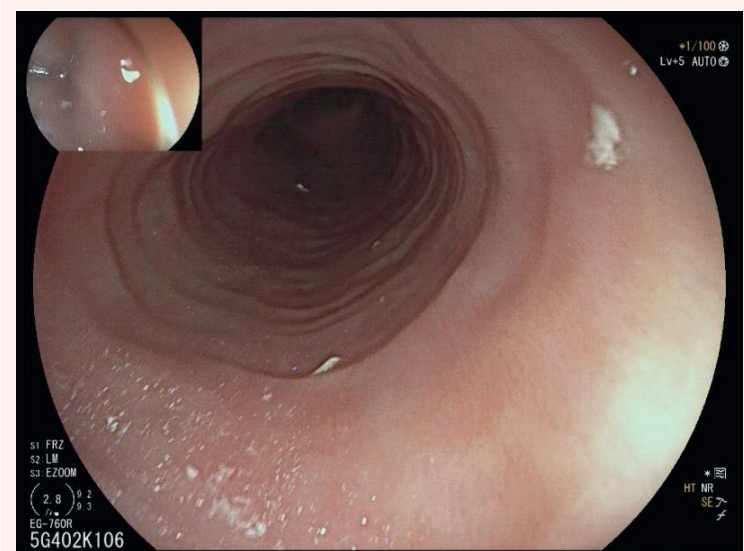
**Figura 2.2.2.** Anelli parzialmente appianabili all'insufflazione.

In ragione dell'utilizzo della terapia steroidea topica in questi pazienti, è ragionevole porre tale riscontro in diagnosi differenziale con la candidosi esofagea, la quale risulta più facilmente removibile dalla mucosa (**Fig. 2.2.5**).<sup>6</sup> In circa il 48% dei pazienti sono identificabili strie longitudinali lungo il decorso del viscere (**Fig. 2.2.6**), che talvolta si approfondano in veri e propri solchi (**Fig. 2.2.7**). Le stenosi, intese come puntiformi restringimenti del calibro luminale, rappresentano la complicanza ultima della malattia e si riscontrano nel 25% circa dei pazienti adulti.

Altri reperti, quali il restringimento uniforme del calibro esofageo e la fragilità della mucosa al passaggio dello strumento (mucosa "crêpe-paper"; **Fig. 2.2.8**), non sono parte integrante del punteggiato, ma possono essere esplicitati in maniera descrittiva nel referto, in quanto fortemente suggestivi di attività di malattia.<sup>5,7</sup>

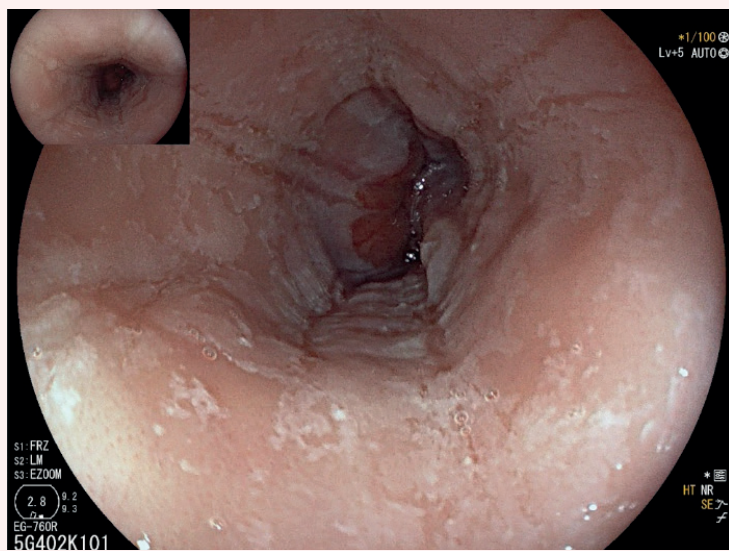
Dal momento che il 93% dei pazienti mostra almeno una delle alterazioni menzionate,<sup>5</sup> lo *score* offre un valido supporto diagnostico e predittivo di attività di malattia. Esso mostra infatti ottima riproducibilità,<sup>3,8</sup> con un'accuratezza diagnostica del 93,4%,<sup>9</sup> una sensibilità compresa tra il 15% e il 46% e una specificità del 90-95%.<sup>5</sup>

Per una corretta ispezione dell'esofago e un'adeguata stima del grado di severità delle lesioni riscontrate, è raccomandata

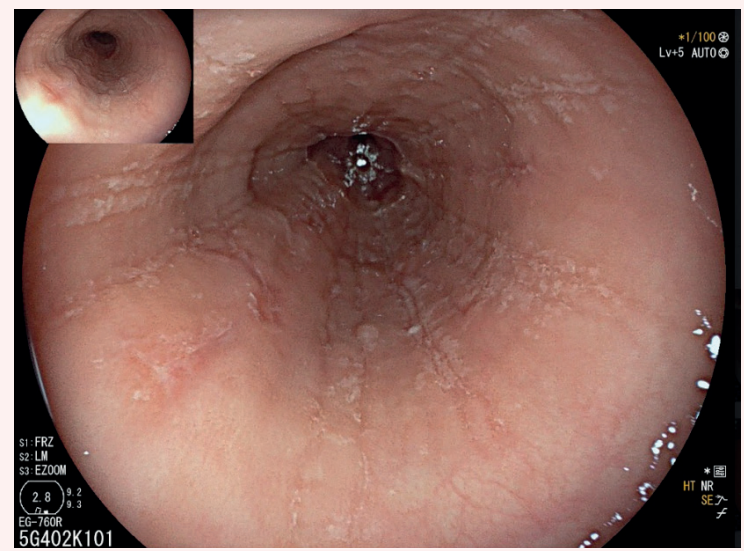


**Figura 2.2.3.** Anelli fissi, non appianabili all'insufflazione.

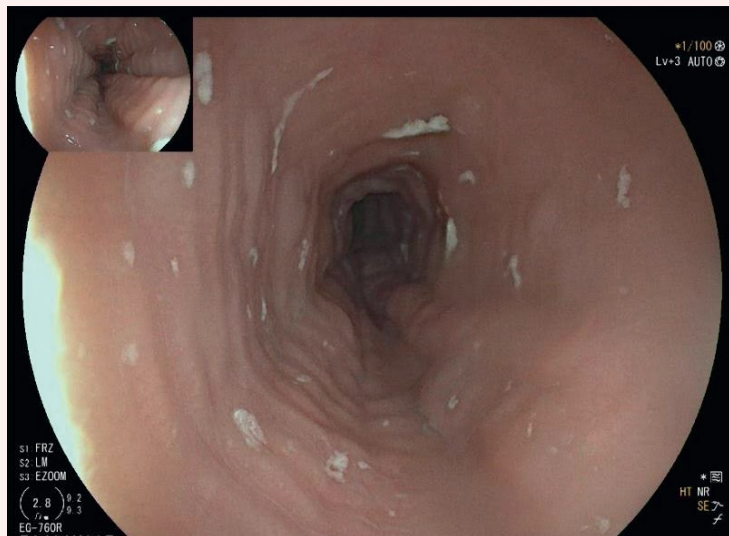
la completa visualizzazione del viscere, se necessario lavando o aspirando l'eventuale presenza di saliva, muco, sangue o altri reperti che potrebbero inficiarne l'ispezione. Infine, risulta fondamentale l'adeguata insufflazione del viscere, la quale consente di caratterizzare con accuratezza il grado di severità e l'estensione delle alterazioni endoscopiche. In particolare, una corretta distensione permette di elicitar restringimenti nel calibro luminale e distinguere tra felineizzazione (anelli parzialmente appianabili all'insufflazione) e trachealizzazione (anelli fissi, non appianabili con lo strumento).<sup>4</sup>



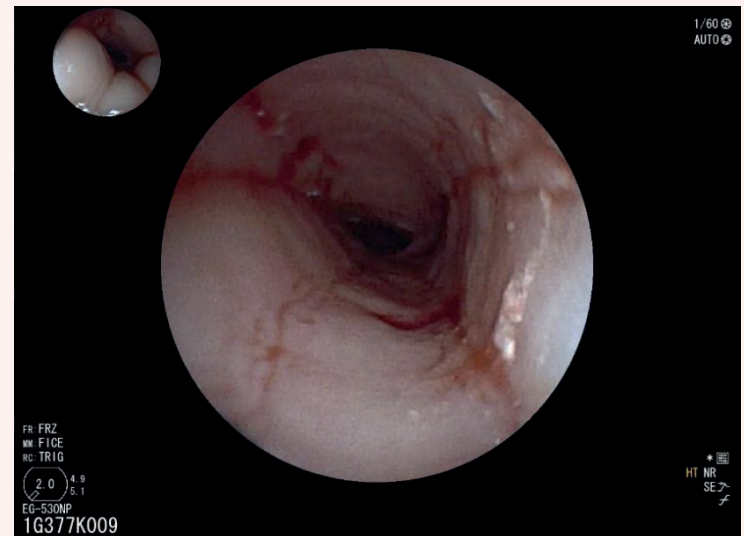
**Figura 2.2.4.** Essudati disposti in placche.



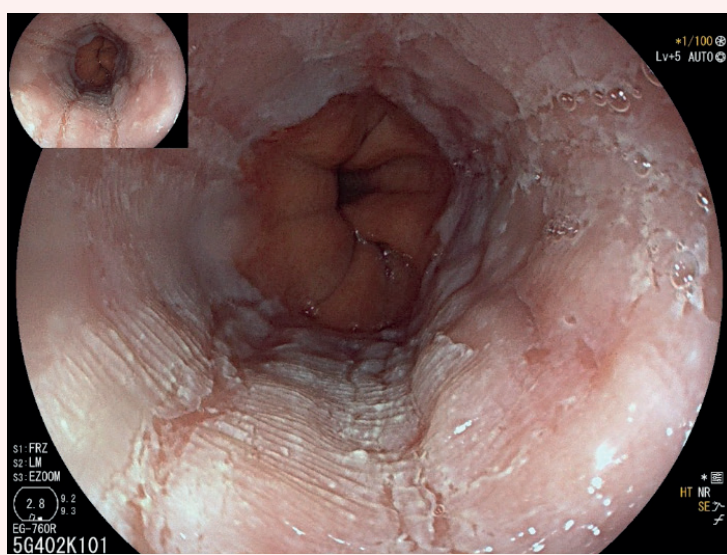
**Figura 2.2.6.** Solchi longitudinali lungo il decorso del viscere.



**Figura 2.2.5.** Candidosi esofagea in paziente affetto da esofagite eosinofila in terapia con steroide topico.



**Figura 2.2.7.** Solchi profondi.



**Figura 2.2.8.** Mucosa esofagea fragile con aspetto “crêpe-paper”.

## Bibliografia

1. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, *et al.* British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut* 2022;71:1459–87.
2. Mackenzie SH, Go M, Chadwick B, *et al.* Eosinophilic oesophagitis in patients presenting with dysphagia—a prospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1140–6.
3. Hirano I, Moy N, Heckman MG, *et al.* Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013;62:489–95.
4. Dellon ES. Optimizing the Endoscopic Examination in Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:2489–92.
5. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, *et al.* The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:988–96.
6. Mohamed AA, Lu XL, Mounmin FA. Diagnosis and Treatment of Esophageal Candidiasis: Current Updates. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019;2019:3585136.
7. Dellon ES, Liacouras CA. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014;147:1238–54.
8. van Rhijn BD, Warners MJ, Curvers WL, *et al.* Evaluating the endoscopic reference score for eosinophilic esophagitis: moderate to substantial intra- and interobserver reliability. *Endoscopy* 2014;46:1049–55.
9. Dellon ES, Cotton CC, Gebhart JH, *et al.* Accuracy of the Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score in Diagnosis and Determining Response to Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:31–9.

### 2.3 ESOFAGITE EOSINOFILA: GESTIONE ENDOSCOPICA NELL'ADOLESCENTE

Giusy Russo, Salvatore Oliva

L'endoscopia è ancora oggi un elemento fondamentale nella gestione dei pazienti affetti da esofagite eosinofila (*Eosinophilic Esophagitis*, EoE), avendo un ruolo critico nella diagnosi, nel monitoraggio e nella gestione terapeutica della malattia, nonostante la sempre maggiore diffusione di test non invasivi o minimamente invasivi, che non sono tuttavia ancora del tutto standardizzati per l'identificazione e la classificazione delle lesioni mucosali e istologiche tipiche dell'EoE.<sup>1</sup> In effetti, attraverso l'esame endoscopico, non solo è possibile effettuare le biopsie, che sono fondamentali per la definizione diagnostica e la valutazione della risposta terapeutica attraverso l'analisi dell'eosinofilia esofagea e di tutte le altre alterazioni microscopiche caratteristiche di questa patologia, ma è anche possibile valutare visivamente l'aspetto macroscopico della mucosa esofagea, definire l'attività della malattia e monitorarne la progressione, anche attraverso l'utilizzo dell'Endoscopic

Reference Score (EREFS), un punteggio endoscopico validato, che fornisce una nomenclatura standardizzata e universale, particolarmente utile nel follow-up. L'EREFS, infatti, include e permette di quantificare le cinque principali caratteristiche endoscopiche dell'EoE: l'edema, gli anelli, gli essudati, i solchi e le stenosi (**Tab. 2.3.I**).<sup>2</sup>

La sua valutazione è facile e affidabile, richiede poco tempo aggiuntivo durante l'esecuzione delle procedure endoscopiche standard e, in numerosi studi europei e nord-americani, ha mostrato un'elevata concordanza inter- e intra-osservatore con una sensibilità e una specificità del 90%, sia in ambito pediatrico, sia adulto.<sup>3, 4</sup>

Inoltre, in numerosi studi clinici controllati con placebo è stata dimostrata la sua responsività alla terapia: a differenza della risposta clinica, infatti, i cambiamenti non significativi dell'EREFS nel braccio del placebo confermano l'obiettività

**Tabella 2.3.I. EoE: Endoscopic Reference Score (EREFS).**

Reperti endoscopici		Caratteristiche	Grado
Maggiori	Edema	E Assente (presente una vascolarizzazione distinta)	0
		Presente (ridotta vascolarizzazione o assenza del pattern vascolare)	1
	Anelli (anelli circolari, trachealizzazione)	R Assente	0
		Lieve (sottili creste circolari)	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
	Essudati (essudati biancastri, spot)	E Assente	0
		Lieve (lesioni che coinvolgono <10% della superficie esofagea)	1
		Severo (lesioni che coinvolgono >10% della superficie esofagea)	2
	Solchi (linee verticali)	F Assente	0
		Lieve (strie verticali)	1
		Severo (solchi profondi)	2
Stenosi (riduzione di calibro)	S Assente	0	
	Presente	1	
Minori	Mucosa "crêpe-paper" (fragilità della mucosa)	Assente	0
		Presente	1

di questo *score* e l'importanza della valutazione endoscopica non solo alla diagnosi, ma anche nella fase del follow-up. In effetti, la normalizzazione delle caratteristiche infiammatorie e/o fibrostenotiche precedentemente identificate fornisce informazioni “in tempo reale” sull'efficacia di un intervento medico o dietetico e può anche guidare il medico nelle decisioni estemporanee relative alla gestione terapeutica endoscopica (ad es., mediante dilatazione esofagea, in presenza di disfagia severa).

Un'altra caratteristica fondamentale di questo punteggio è la sua capacità di distinguere la fase infiammatoria della malattia, indicata dalla presenza di edema, essudati e solchi, dalla fase avanzata, in cui il rimodellamento fibrotico dell'esofago si manifesta principalmente attraverso la presenza di anelli e stenosi.

In effetti, l'EoE è una patologia infiammatoria di tipo 2, cronica e progressiva, nella quale l'infiammazione eosinofila cronica induce l'attivazione del processo fibrotico, che è responsabile del graduale e progressivo rimodellamento della parete esofagea.<sup>5</sup>

Tale processo evolutivo spiega l'andamento dell'EoE, che si presenta con quadri clinici, endoscopici e istologici completamente diversi nelle diverse fasce di età. Infatti, nei bambini più piccoli, i sintomi, specchio dell'infiammazione esofagea, sono spesso sfumati, aspecifici e sovrapponibili a quelli riscontrati nella malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), mentre negli adolescenti e negli adulti le manifestazioni cliniche sono espressione dell'evoluzione fibrostenotica della malattia e sono rappresentate prevalentemente da disfagia cronica ed episodi acuti di *food impaction*, che spesso richiedono l'ospedalizzazione e la rimozione endoscopica del bolo.

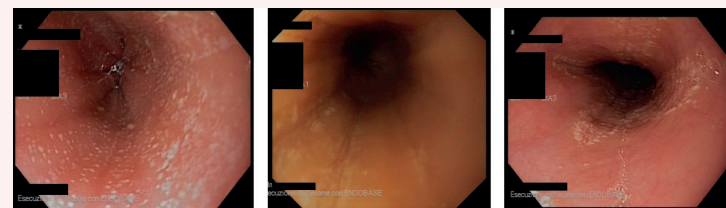
L'evoluzione del processo infiammatorio e il progressivo *remodeling* dell'esofago determinano, inoltre, quadri endoscopici caratteristici che differiscono a seconda dell'età del paziente e della fase della malattia.<sup>2</sup> Infatti, mentre nell'età adulta sono più frequenti gli anelli e le stenosi,<sup>4</sup> come espressione del rimodellamento parietale, nell'età pediatrica è più probabile riscontrare le alterazioni mucosali infiammatorie, come l'edema, gli essudati e i solchi.<sup>3</sup> Nello specifico, l'edema, inteso come perdita o riduzione della vascolarizzazione, è un reperto poco specifico, che si può riscontrare anche in molte altre patologie esofagee, tra cui la MRGE, le esofagiti infettive e i disordini della motilità; gli essudati, che sono spesso associati alle altre alterazioni

macroscopiche caratteristiche della fase infiammatoria dell'EoE, appaiono come piccole placche o macchie biancastre, che vanno differenziate dalle placche bianche tipiche della candidiasi esofagea, e corrispondono istologicamente a microascessi eosinofilici; infine, le strie longitudinali sono fessure simili a crepe che corrono longitudinalmente nell'esofago, possono interessare l'organo in tutta la sua estensione, a differenza delle erosioni epiteliali della MRGE, che tendono ad avere una localizzazione distale e presentano un'evoluzione circonferenziale (Fig. 2.3.1).

In età pediatrica, invece, è molto raro (seppure possibile, soprattutto negli adolescenti che hanno una malattia di lunga durata) riscontrare anelli circonferenziali costanti singoli o multipli, che possono conferire all'esofago un aspetto simil-tracheale e che sono espressione della fibrosi subepiteliale e del conseguente rimodellamento esofageo. Essi sono responsabili



In questo video, estratto dall'EGDS di un paziente di genere maschile di 16 anni affetto da EoE, l'esofago appare normocanalizzato e rivestito da mucosa edematosa, con alcuni spot biancastri, diffuse strie longitudinali e multipli anelli circonferenziali costanti. EREFS: 5 (E<sup>1</sup>R<sup>2</sup>E<sup>1</sup>F<sup>1</sup>S<sup>0</sup>).



**Figura 2.3.1.** Quadri endoscopici infiammatori: edema, essudati e solchi.



**Figura 2.3.2.** Quadri endoscopici fibrotici: anelli e stenosi.

di quei quadri di disfagia e impatto di bolo non correlati all'eosinofilia esofagea e spesso non sono responsivi alle terapie farmacologiche convenzionali. Ancor più rara in età pediatrica è la stenosi, intesa come restringimento luminale non valicabile, che costituisce l'evoluzione definitiva del processo fibrotico, motivo per cui può non associarsi a eosinofilia istologica. Si differenzia dalle stenosi peptiche, perché può interessare anche l'esofago medio e prossimale e richiede spesso trattamenti endoscopici mirati (Fig. 2.3.2).

L'endoscopia, oltre che nella fase diagnostica, ha un ruolo fondamentale anche nel monitoraggio e nella gestione terapeutica dell'EoE, non solo perché costituisce essa stessa un'alternativa terapeutica nei casi di *food impaction*, che necessitano di rimozione endoscopica, e nei casi di stenosi significative che richiedono la dilatazione, ma anche perché essa può supportare la clinica e l'istologia nella definizione dello stadio dell'EoE e nella misura della reale gravità della malattia. Infatti, i sintomi possono non rispecchiare l'attività di malattia, tanto nei bambini, in cui possono essere aspecifici

e sfumati, quanto negli adulti, in cui la disfagia può essere sottovalutata per l'attuazione di comportamenti alimentari compensativi o sovrastimata a causa dello stato ansioso e di ipervigilanza del paziente.<sup>1</sup>

Peraltro, anche le alterazioni istologiche non sempre rispecchiano da sole la gravità e lo stadio della malattia, non solo per la difficoltà a valutare la fibrosi subepiteliale, che caratterizza gli stadi più avanzati della malattia, ma soprattutto perché il prelievo biotico esofageo preleva solo una piccola percentuale della mucosa esofagea interessata dall'EoE e quindi potrebbe non essere un indicatore adeguato a descrivere l'attività globale della malattia esofagea.<sup>1</sup> Pertanto, la valutazione dell'attività endoscopica di malattia, integrando le informazioni cliniche e istologiche, fornisce una valutazione più completa dell'attività complessiva della malattia, ed è per questo che, sebbene si stiano valutando alternative meno invasive, l'endoscopia rappresenta ancora oggi il fulcro della diagnosi e del monitoraggio a lungo termine dei pazienti pediatrici e adulti con EoE.

## Bibliografia

1. Aceves SS, Alexander JA, Baron TH, *et al.* Endoscopic approach to eosinophilic esophagitis: American Society for Gastrointestinal Endoscopy Consensus Conference. *Gastrointest Endosc* 2022;96:576–92.e1.
2. Hirano I, Moy N, Heckman MG, *et al.* Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013;62:489–95.
3. Wechsler JB, Bolton SM, Amsden K, *et al.* Eosinophilic Esophagitis Reference Score Accurately Identifies Disease Activity and Treatment Effects in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1056–63.
4. Dellon ES, Cotton CC, Gebhart JH, *et al.* Accuracy of the Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score in Diagnosis and Determining Response to Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:31–9.
5. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2018;154:319–32.e3.

## 2.4 ESOFAGITE EOSINOFILA: GESTIONE ENDOSCOPICA (SCORE)

Irene Solinas, Sara Renzo, Pierfrancesco Visaggi, Paolo Lionetti, Nicola de Bortoli

### EREFS: DIVERSI STADI E IMMAGINI, E PECULIARITÀ NEL NON ADULTO

Così come nel paziente adulto, anche nel paziente pediatrico affetto da esofagite eosinofila è possibile riscontrare alterazioni macroscopiche a livello esofageo. Lo *score* endoscopico EREFS (Endoscopic Reference Score)<sup>1</sup> permette anche in questi pazienti una descrizione univoca e standardizzata dei reperti endoscopici, configurandosi come uno strumento utile per il supporto diagnostico e per il follow-up. Nel paziente pediatrico, questo sistema di classificazione endoscopica mostra infatti buone capacità diagnostiche, con una sensibilità dell'89,6% e una specificità dell'87,9%.<sup>2</sup>

Lo *score*, quantificabile con un punteggio compreso tra 0 e 8, è composto da 5 item (*Edema*, *Rings*, *Exudates*, *Furrows*,

*Strictures*) per ciascuno dei quali è attribuito un valore numerico corrispondente alla severità del quadro endoscopico (Tab. 2.4.I).

Accanto a questi criteri maggiori è possibile riscontrare la presenza di criteri minori, quali fragilità della mucosa al passaggio dello strumento (mucosa “crêpe-paper”) e restringimento uniforme del calibro esofageo, esplicitabili in maniera descrittiva nel referto.

Tuttavia, nel paziente non adulto, e in particolare in età infantile, l'aspetto endoscopico della mucosa esofagea correla limitatamente con l'attività di malattia.<sup>3</sup> In questi giovani pazienti, infatti, vi è una correlazione tra aspetti clinici, istologici ed endoscopici ancora inferiore rispetto agli adulti; circa il 28% delle endoscopie non mostra infatti alcuna alterazione macroscopica, a dispetto dell'attività istologica di malattia.<sup>4</sup>

Tabella 2.4.I. EoE: Endoscopic Reference Score (EREFS).

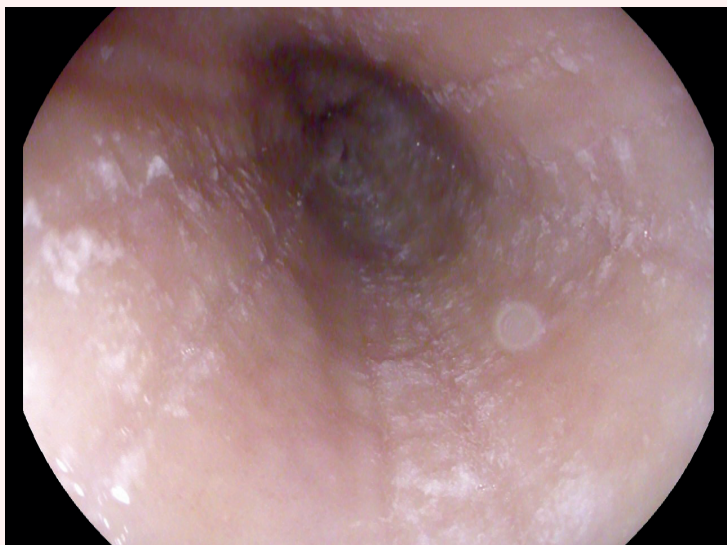
Reperti endoscopici		Caratteristiche	Grado
Maggiori	Edema	E Assente (presente una vascolarizzazione distinta)	0
		Presente (ridotta vascolarizzazione o assenza del pattern vascolare)	1
	Anelli (anelli circonfenziali, trachealizzazione)	R Assente	0
		Lieve (sottili creste circonfenziali)	1
		Moderato [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
	Essudati (essudati biancastri, spot)	E Assente	0
		Lieve (lesioni che coinvolgono <10% della superficie esofagea)	1
		Severo (lesioni che coinvolgono >10% della superficie esofagea)	2
	Solchi (linee verticali)	F Assente	0
		Lieve (strie verticali)	1
		Severo (solchi profondi)	2
	Stenosi (riduzione di calibro)	S Assente	0
Presente		1	
Minori	Mucosa “crêpe-paper” (fragilità della mucosa)	Assente	0
		Presente	1



**Figura 2.4.1.** Edema della mucosa con scomparsa del pattern vascolare.



**Figura 2.4.2.** Essudati biancastri disposti in aggregati puntiformi.



**Figura 2.4.3.** Essudati biancastri disposti in placche.

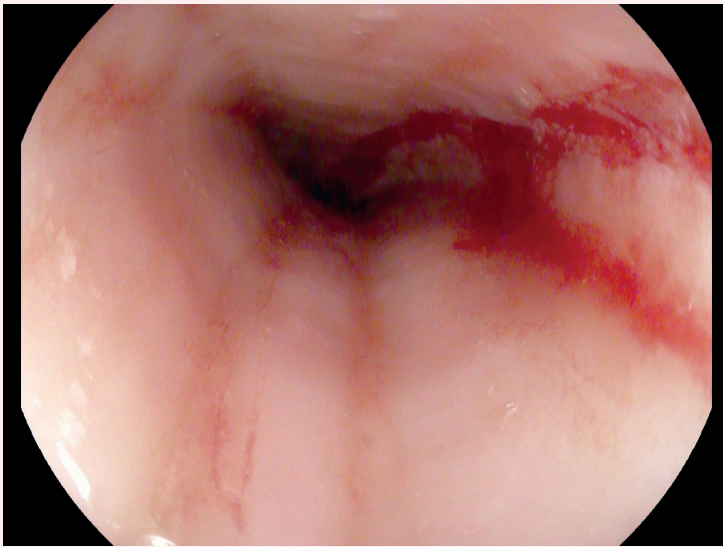


**Figura 2.4.4.** Strie verticali lungo il decorso del viscere.

La prevalenza di anomalie endoscopiche sembra in effetti ben correlare con l'età del paziente o, meglio, con la durata della malattia. Se nell'adulto si riscontra più frequentemente un pattern endoscopico di tipo fibrotico, con maggiore prevalenza di stenosi e anelli, nel bambino domina un pattern infiammatorio, in cui le alterazioni più frequenti si identificano in edema (58% dei pazienti; [Fig. 2.4.1](#)), essudati (47% dei

pazienti; [Fig. 2.4.2, 2.4.3](#)) e solchi (34%; [Fig. 2.4.4, 2.4.5](#)), in linea con la storia naturale della malattia e il progressivo *remodeling* esofageo indotto dalla flogosi cronica. La presenza di anelli esofagei è infatti meno frequente rispetto all'adulto (11% *vs.* 57%; [Fig. 2.4.6, 2.4.7](#)), mentre la presenza di stenosi si reperta solo in una quota minoritaria di pazienti (8% *vs.* 25%).<sup>4-8</sup>

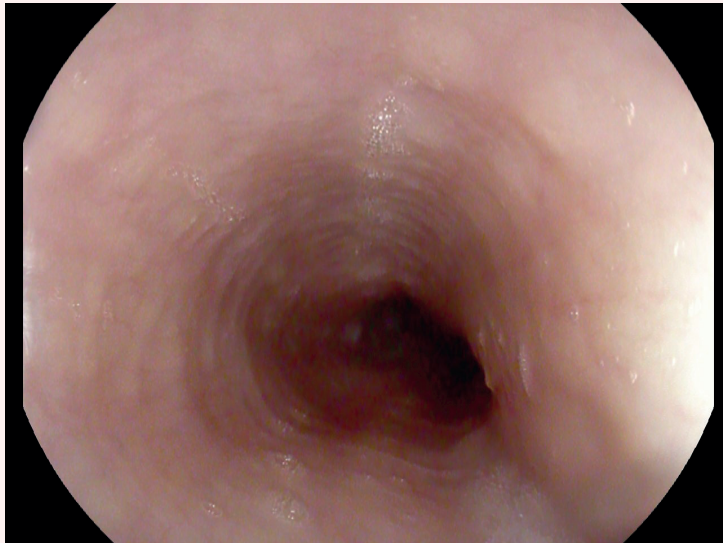




**Figura 2.4.5.** Solchi longitudinali profondi.



**Figura 2.4.6.** Anelli esofagei non appianabili all'insufflazione.



**Figura 2.4.7.** Anelli esofagei.

### Bibliografia

1. Hirano I, Moy N, Heckman MG, *et al.* Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013;62:489–95.
2. Wechsler JB, Bolton SM, Amsden K, *et al.* Eosinophilic Esophagitis Reference Score Accurately Identifies Disease Activity and Treatment Effects in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1056–63.
3. Hiremath G, Correa H, Acra S, *et al.* Correlation of endoscopic signs and mucosal alterations in children with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2020;91:785–94e1.
4. Zaleski A, Banasiuk M, Sokol-Lupinska K, *et al.* Correlation of clinical symptoms, endoscopic features and density of oesophageal eosinophilia in children with newly-diagnosed eosinophilic esophagitis. *Ann Agric Environ Med* 2021;28:404–8.
5. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2018;154:319–32e3.
6. Koutlas NT, Dellon ES. Progression from an Inflammatory to a Fibrostenotic Phenotype in Eosinophilic Esophagitis. *Case Rep Gastroenterol* 2017;11:382–8.
7. Dellon ES, Kim HP, Sperry SL, *et al.* A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. *Gastrointest Endosc* 2014;79:577–85e4.
8. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, *et al.* The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:988–96e5.

## 2.5 ESOFAGITE EOSINOFILA: SFIDE DELLA GESTIONE ENDOSCOPICA (RED FLAGS)

Cosimo Ruggiero, Salvatore Oliva

L'esofagite eosinofila è una patologia infiammatoria dell'esofago che si presenta con una variabilità clinica sia età- che tempo-dipendente: è stato dimostrato, infatti, come l'accrescimento auxologico modifichi il *pattern* di espressione di malattia con diverse manifestazioni cliniche.

Sintomi non specifici (ades., vomito, rifiuto dell'alimentazione e scarso accrescimento) sono tipici dei primi anni di vita, mentre sintomi da disfunzione esofagea *reflux-like* possono comparire nella seconda infanzia fino a manifestare disturbi più specifici, come la disfagia e l'impatto di bolo in adolescenza.<sup>1</sup> È stato dimostrato, quindi, come l'ampio spettro clinico della malattia ritardi la diagnosi di circa un anno dall'inizio della sintomatologia;<sup>2</sup> pertanto, sono necessari stretti follow-up e rivalutazioni diagnostiche in pazienti che presentano scarso beneficio con le terapie. Infatti, pazienti che presentano sintomi come disfagia e impatto di bolo sono considerati segnali di allarme perentori per un approfondimento diagnostico strumentale con esofagogastroduodenoscopia: non a caso, circa il 50% dei pazienti che eseguono accesso in pronto soccorso per impatto di bolo hanno, in seguito, diagnosi di esofagite eosinofila.<sup>3</sup>

La sfida diagnostica, invece, risulta complessa nella prima e nella seconda infanzia, dove l'inquadramento anamnestico alimentare risulta poco approfondito e a volte difficoltoso per la presenza di atteggiamenti di evitamento o restrizione all'assunzione di determinati cibi o di meccanismi compensatori all'atto deglutitorio, quale masticazione prolungata. Il conseguente scarso accrescimento, secondario all'inadeguato introito alimentare, conduce ad approfondimenti multi-specialistici e di lunga durata, con notevole ritardo diagnostico. L'importanza, dunque, di eseguire un corretto esame anamnestico gastroenterologico permette di distinguere il paziente da sottoporre a immediata indagine endoscopica o a programmare controlli clinici a

distanza nei pazienti con sintomatologia da reflusso (dolore addominale, rigurgito, pirosi, ecc.) per valutare risposta clinica e/o aderenza terapeutica: infatti, circa il 30%<sup>4</sup> dei pazienti con pregressa diagnosi di malattia da reflusso e scarsa efficacia della terapia antiacida presentava esofagite eosinofila. Inoltre, la ripresentazione clinica a seguito di sospensione della terapia anti-reflusso necessita di inquadramento specialistico gastroenterologico, poiché dal 35-50% dei pazienti risponde alla terapia con inibitori di pompa protonica essendo uno tra i trattamenti di prima linea dell'esofagite eosinofila.<sup>5</sup> Per tali motivi, è indicato valutare i pazienti con sospetta esofagite eosinofila nel più breve tempo possibile e al termine dei trattamenti. Oltre al campionamento biotico, l'esofagogastroduodenoscopia permette la valutazione macroscopica di segni di infiammazione cronica (trachealizzazione esofagea e/o stenosi) indicativi di malattia attiva di lunga durata che necessitano trattamenti antinfiammatori prolungati.

Tuttavia, è necessaria la presenza di infiltrazione eosinofila della mucosa esofagea (>15 eosinofili/HPF con dimensione standard di 0,3/mm<sup>2</sup>) in almeno due diverse posizioni nell'esofago per confermare la diagnosi, data la possibilità di malattia istologicamente attiva in assenza di alterazioni macroscopiche,<sup>4</sup> mentre campionamenti multipli sono richiesti nei pazienti in trattamento e sospetta esofagite eosinofila al fine di aumentare l'accuratezza diagnostica. Il trattamento a lungo termine, ad oggi, è l'obiettivo principale per ridurre il rischio di alterazioni fibrostenosanti dell'esofago: infatti, il rischio di recidiva raggiunge circa l'80% nel primo anno alla sospensione del trattamento. Valutazioni endoscopiche semestrali o annuali, quindi, sono consigliate anche in assenza di sintomatologia per escludere alterazioni istologiche in corso di terapia di mantenimento e ridurre il rischio di lesioni fibrotiche irreversibili.

## Bibliografia

1. Chehade M, Jones SM, Pesek RD, *et al.* Phenotypic Characterization of Eosinophilic Esophagitis in a Large Multicenter Patient Population from the Consortium for Food Allergy Research. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1534–44.e5.
2. Oliva S, Dias JA, Rea F, *et al.* Characterization of Eosinophilic Esophagitis From the European Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry (pEEr) of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022;75:325–33.
3. Desai TK, Stecevic V, Chang CH, *et al.* Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc* 2005;61:795–801.
4. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, *et al.* Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017;5:335–58.
5. Vazquez-Elizondo G, Ngamruengphong S, Khrisna M, *et al.* The outcome of patients with oesophageal eosinophilic infiltration after an eight-week trial of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1312–9.

## 2.6 ESOFAGITE EOSINOFILA: EndoFLIP PER LA VALUTAZIONE DELLA DISTENSIBILITÀ LUMINALE E DELLA MOTILITÀ ESOFAGEA

Matteo Ghisa, Edoardo V. Savarino

### CHE COS'È L'EndoFLIP

L'Endoscopic Functional Lumen Imaging Probe (EndoFLIP; Lasermed AG, Roggwil, Svizzera) è un sistema di *imaging* avanzato che permette di valutare le proprietà biomeccaniche della parete esofagea e della giunzione esofago-gastrica (GEG). La sonda misura la sezione trasversale del lume (*cross sectional area*, CSA) e le pressioni esofagee secondarie alla sua distensione, sfruttando la planimetria a impedenza. Viene utilizzato un palloncino distensibile che racchiude un catetere con diverse coppie di elettrodi. Il palloncino viene disteso dall'operatore a velocità e volumi controllati, utilizzando un fluido a conducibilità nota. Questo permette di valutare i diametri trasversali intraluminali, le variazioni di pressione, volume, impedenza e distensibilità dell'esofago e della GEG, consentendo l'elaborazione del profilo tridimensionale del viscere, oltre che i quadri motori di peristalsi esofagea, in maniera complementare alla manometria esofagea.

### LA PROCEDURA

La procedura è semplice: il paziente viene preventivamente sottoposto a una gastroscopia in sedazione, finalizzata a escludere problematiche organiche e a permettere la corretta localizzazione della GEG e delle eventuali stenosi esofagee.

L'endoscopio viene quindi rimosso e l'EndoFLIP viene posizionato per via transorale, ponendo alcuni sensori distalmente alla GEG. Il palloncino viene quindi riempito a volumi predeterminati, con successive valutazioni stazionarie al fine di osservare i quadri elicitati nell'arco di pochi minuti.

### L'INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Il sistema EndoFLIP valuta le risposte meccaniche e motorie esofagee alla distensione controllata dell'esofago e dei suoi sfinteri, superiore e inferiore. La relazione tra CSA e pressione fornisce una misura della distensibilità della GEG e dei tratti stenotici, trovando applicazione nella valutazione dei disordini con *outflow-obstruction* (ad es. acalasia) e nello studio delle stenosi esofagee. La distensione del palloncino induce inoltre contrazioni secondarie, registrate in modo topografico analogamente alla manometria esofagea ad alta risoluzione. I tracciati della risposta contrattile alla distensione volumetrica vengono solitamente classificati in quattro categorie:

1. contrazioni anterograde ripetitive (*pattern* contrattile considerato normale)
2. contrazioni retrograde ripetitive (questo *pattern* è considerato anormale e associato a spasmo esofageo, acalasia e GEG-OO)

**Tabella 2.6.1. Schema per l'interpretazione dei risultati del sistema EndoFLIP.**

	FLIP 1.0 e 2.0		FLIP 1.0
	EGJ-DI	Diametro EGJ	Contrattilità
Patologico	<2 mm <sup>2</sup> /mmHg		
Anormale		<13 mm	Contrazioni retrograde ripetute, contrattilità assente
Indeterminato	2-3 mm <sup>2</sup> /mmHg	13-18 mm	Attività contrattile non ripetitiva
Normale	>3 mm <sup>2</sup> /mmHg	>18 mm	Contrazioni anterograde ripetute

3. contrattilità assente (associata a sclerodermia e a importante motilità esofagea inefficace)
4. risposta contrattile diminuita o disordinata (include quadri solitamente associati a forme più lievi di disfunzione motoria) (Tab. 2.6.I).

### L'IMPORTANZA FUTURA DI EndoFLIP NELLA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ESOFAGITE EOSINOFILA

Nella pratica clinica i campi di applicazione del sistema EndoFLIP sono potenzialmente molti, anche se al momento trova principalmente spazio nello studio delle patologie esofagee.

Nell'esofagite eosinofila (EoE) l'infiammazione cronica porta a progressivo rimodellamento fibrotico delle pareti dell'esofago, determinando perdita di elasticità e distensibilità associate a un progressivo restringimento del calibro esofageo con lo sviluppo finale di stenosi. La maggior parte degli studi disponibili in letteratura per la valutazione del rimodellamento fibrotico si basano sulla valutazione endoscopica, considerando caratteristiche quali: sviluppo di anelli esofagei (trachelizzazione), riduzione del calibro del visceri e stenosi.<sup>1</sup> L'identificazione e la misurazione di tali caratteristiche sono legate alla soggettività della valutazione endoscopica attuata dall'operatore e, pertanto, non quantificano correttamente l'avanzamento del processo di fibrosi. L'EndoFLIP, in tal senso, può giocare un ruolo chiave potendo fornire misure oggettive e standardizzate dei parametri collegati alla fibrosi.

In uno studio preliminare pubblicato nel 2011, Kwiatek *et al.* hanno analizzato le proprietà meccaniche dell'esofago in una coorte di 35 pazienti con EoE, confrontandole con quelle di 15 controlli sani. La distensibilità esofagea è risultata significativamente ridotta nei pazienti con EoE, con il *plateau* di distensibilità raggiunto significativamente prima rispetto ai controlli. Considerando i pazienti, nessuno tra parametri quali la risposta alle terapie, l'età, il sesso o la conta eosinofila, correlava con la riduzione di calibro esofageo, che si evidenziava quindi come parametro indipendente.<sup>2</sup> Contrariamente, la ridotta distensibilità esofagea risultava strettamente associata all'aumento del rischio di impatto alimentare e alla necessità di dilatazione endoscopica.<sup>3</sup> Successivamente, è stato confermato

come l'elemento chiave nella natura evolutiva e cronica di questa patologia sia rappresentato dal progressivo rimodellamento fibrotico esofageo. In uno studio pubblicato nel 2023 che ha preso in esame una coorte di 171 malati, la durata dei sintomi e il ritardo diagnostico sono risultati negativamente correlati con la distensibilità esofagea. Maggiore era la durata dei sintomi, maggiore era l'alterazione della distensibilità.<sup>4</sup> Un altro aspetto interessante con notevoli implicazioni nella gestione di questi pazienti è la potenziale reversibilità delle caratteristiche di fibrosi dopo terapia. Carlson *et al.* hanno valutato con EndoFLIP 18 pazienti al momento della diagnosi e dopo terapia antinfiammatoria (inibitori di pompa protonica, steroidi topici e dieta di eliminazione). Dopo un tempo medio di quasi 15 settimane, si è osservato un miglioramento significativo della distensibilità in questi pazienti, senza ricorso a procedure di dilatazione endoscopica. L'incremento della distensibilità è risultato, inoltre, strettamente associato con una riduzione della sintomatologia.<sup>5</sup>

Parallelamente alla distensibilità, altri studi hanno evidenziato come siano frequenti alterazioni motorie dell'esofago di tipo ostruttivo.<sup>6</sup> Nei pazienti con EoE la manometria esofagea ha tuttavia il limite di valutare la risposta motoria esofagea dopo deglutizioni liquide piuttosto che le alterazioni motorie secondarie alla distensione esofagea e, considerando la patofisiologia dell'EoE, sono proprio queste a poter essere maggiormente coinvolte. In uno studio americano condotto su 199 pazienti con EoE, è stato valutato quindi il *pattern* contrattile secondario alla distensione. Il 67% dei pazienti presentava un quadro motorio normale o comunque nei limiti di norma, mentre un terzo dei pazienti mostrava alterazioni patologiche suddivise in quadri anormali aspecifici (22%), assenza di risposta motoria (8%) o una risposta motoria spastica (3%). I pazienti con *pattern* contrattile anormale avevano più frequentemente distensibilità esofagea ridotta, aumentato EREFS e maggior durata dei sintomi. Al contrario, l'infiltrato eosinofilo non risultava correlato con le anomalie del *pattern* motorio.<sup>7</sup>

Nel complesso, i dati emersi dagli studi con EndoFLIP nei pazienti con EoE evidenziano come la valutazione della risposta terapeutica con la sola quantificazione del picco di eosinofili per campo ad alto ingrandimento sia parziale e inaccurata. La speranza è che in futuro si possano incorporare

in modo standardizzato non solo nuovi parametri istologici, ma anche misure oggettive del grado di fibrosi; alla luce di dati preliminari che mostrano come i farmaci biologici potrebbero far regredire, almeno in parte, questo processo.<sup>8</sup>

Un'altra importante applicazione della planimetria a impedenza in EoE è legata alla valutazione e al trattamento di stenosi e restringimenti del calibro esofageo. Le stenosi in EoE possono essere complesse, non valicabili endoscopicamente o può persistere incertezza sulla loro morfologia ed estensione dopo i classici metodi di valutazione (endoscopia e RX con mezzo di contrasto idrosolubile). EndoFLIP sembra un'alternativa superiore alla fluoroscopia per un'accurata valutazione e per la scelta del *device* per la dilatazione. Inoltre, la sonda EsoFLIP permette di associare lo studio con la planimetria a impedenza alla dilatazione pneumatica con palloncino. Anche considerando le stenosi della giunzione faringo-esofagea o dell'esofago prossimale, mal valutabili endoscopicamente, EndoFLIP sembra superiore alla video fluoroscopia nella determinazione del calibro delle stenosi.

## LIMITAZIONI

Al momento, sono diverse le limitazioni che impediscono un'ampia diffusione del *device* nella pratica clinica: *in primis*, le evidenze limitate in merito al suo impiego al di fuori della patologia esofagea. Altro aspetto da considerare sono

i costi elevati, sia per l'acquisto dei moduli, sia dei cateteri monouso. EndoFLIP inoltre viene utilizzato a paziente sedato dopo endoscopia, un *setting* più complesso rispetto a quello ambulatoriale della manometria esofagea ad alta risoluzione. Inoltre, bisogna poi considerare che sarà necessario formare medici e infermieri all'esecuzione della procedura e alla successiva interpretazione dei tracciati, cosa che attualmente può essere fatta in pochi centri di riferimento italiani.

## CONCLUSIONI

L'EndoFLIP può risultare uno strumento importante per la gestione dei pazienti affetti da EoE. Questo sistema non solo permette una corretta stadiazione del processo di rimodellamento fibrotico dell'esofago, ma permette anche di identificare cause di mancata risposta clinica come una ridotta distensibilità, la presenza di *narrowing* e stenosi, oltre che la presenza di alterazioni motorie, in modo più accurato dei metodi tradizionali. Inoltre, la regressione delle caratteristiche di fibrosi sarà un target importante da incorporare e perseguire nella valutazione dei trattamenti antinfiammatori, con la necessità di parametri oggettivi per la sua quantificazione. Pertanto, in un futuro prossimo, questo sistema potrebbe guidare le scelte terapeutiche farmacologiche ed endoscopiche da offrire ai nostri pazienti.

## Bibliografia

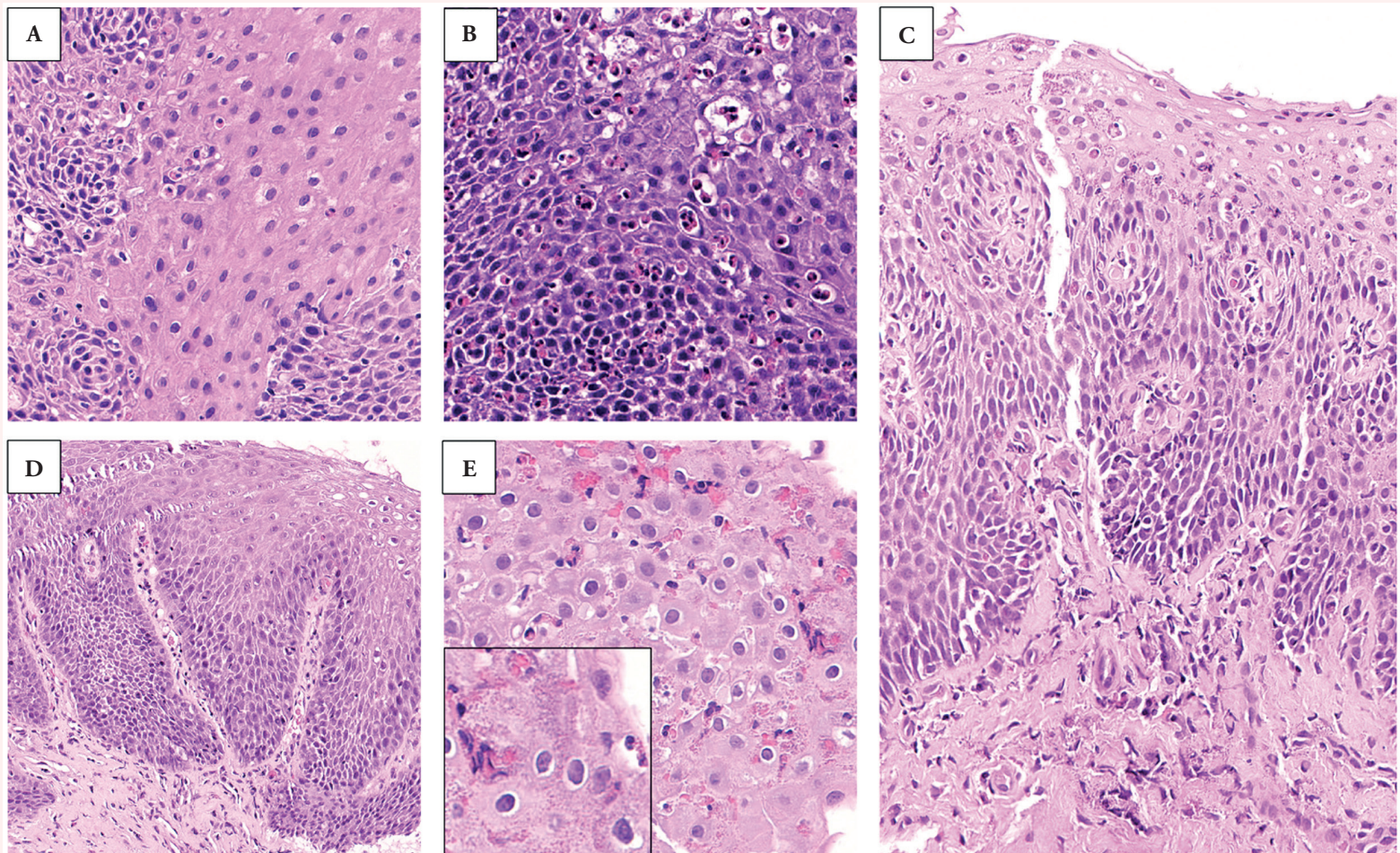
1. Navarro P, Laserna-Mendieta EJ, Guagnozzi D, *et al.*; EUREOS EoE CONNECT research group. Proton pump inhibitor therapy reverses endoscopic features of fibrosis in eosinophilic esophagitis. *Dig Liver Dis* 2021;53:1479–85.
2. Kwiatek MA, Hirano I, Kahrilas PJ, *et al.* Mechanical properties of the esophagus in eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2011;140:82–90.
3. Nicodème F, Hirano I, Chen J, *et al.* Esophageal distensibility as a measure of disease severity in patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1101–7.e1.
4. Araujo IK, Shehata C, Hirano I, *et al.* The Severity of Reduced Esophageal Distensibility Parallels Eosinophilic Esophagitis Disease Duration. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;S1542-3565(23)00327-0.
5. Carlson DA, Hirano I, Zalewski A, *et al.* Improvement in Esophageal Distensibility in Response to Medical and Diet Therapy in Eosinophilic Esophagitis. *Clin Transl Gastroenterol* 2017;8:e119.
6. Ghisa M, Laserra G, Marabotto E, *et al.* Achalasia and Obstructive Motor Disorders Are Not Uncommon in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:1554–63.
7. Carlson DA, Shehata C, Gonsalves N, *et al.* Esophageal Dysmotility Is Associated With Disease Severity in Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:1719–28.e3.
8. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, *et al.* Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020;158:111–22.e10.

## 2.7 ESOFAGITE EOSINOFILA: GESTIONE ISTOLOGICA

Valentina Angerilli, Matteo Fassan

L'esofagite eosinofila è una patologia infiammatoria cronica immuno- o allergene-mediata, caratterizzata da una sintomatologia di disfunzione esofagea e da evidenza istologica di infiltrato eosinofilo a livello della mucosa esofagea. In caso di sospetto clinico, sono raccomandate biopsie multiple (almeno 6) dell'esofago prossimale e distale per confermare la diagnosi.

La presenza di 15 eosinofili per campo ad alto ingrandimento (*High Power Field*, HPF) è un criterio diagnostico essenziale. Gli eosinofili sono normalmente presenti in numero ridotto nella mucosa del tratto gastrointestinale e sono facilmente riconoscibili nelle sezioni di tessuto colorate con ematossilina ed eosina, senza bisogno di colorazioni speciali. Secondo le attuali linee guida, la conta degli eosinofili deve essere effettuata



**Figura 2.7.1.** Immagini rappresentative di biopsie esofagee con conta degli eosinofili pari a (A) 20-25 eosinofili/HPF e (B) >50 eosinofili/HPF, rispettivamente. C) Distribuzione degli eosinofili a tutto spessore nell'epitelio e nella lamina propria. D) Elongazione delle papille dermiche. E) Degranulazione degli eosinofili.

nell'*hotspot*, cioè nell'area con la più alta concentrazione di eosinofili. Non è necessario fare la media tra più campi ad alto ingrandimento, poiché uno è sufficiente per la valutazione. In rari casi, la diagnosi può essere effettuata anche in presenza di un numero di eosinofili inferiore a questa soglia, in caso di forte sospetto clinico.<sup>1,2</sup>

La distinzione istologica tra l'esofagite eosinofila e la malattia da reflusso gastro-esofageo può essere estremamente difficile, poiché anche in quest'ultima è possibile osservare un aumento dell'infiltrato eosinofilo a livello intraepiteliale, che può raggiungere la quota di 15 eosinofili/HPF. La valutazione di alcune caratteristiche istopatologiche può guidare il patologo nella diagnosi differenziale. Ad esempio, la presenza di microascessi di eosinofili, aspetti di degranulazione degli eosinofili e la distribuzione degli eosinofili a tutto spessore nell'epitelio, seppur non specifiche, sono più frequentemente associate all'esofagite eosinofila (Figura 2.7.1). Inoltre, una marcata iperplasia dello strato basale, la fibrosi della lamina propria, la dilazione degli spazi intercellulari e l'elongazione delle papille dermiche sono più comuni nell'esofagite eosinofila che nella malattia da reflusso gastro-esofageo.<sup>3</sup>

L'infiltrato eosinofilo può avere una distribuzione continua o discontinua e può essere localizzato o diffuso. In pazienti con biopsie non diagnostiche, ma con un quadro clinico ed endoscopico altamente suggestivo di esofagite eosinofila, è consigliata l'esecuzione di biopsie esofagee multiple.

Gonsalves *et al.*,<sup>4</sup> utilizzando un *cut-off* di 15 eosinofili/HPF, hanno riportato una sensibilità del 55% con una singola biopsia e del 100% con cinque biopsie, in pazienti adulti. È, inoltre, raccomandato un mappaggio biopsico gastrico e duodenale per escludere altre possibili cause di infiltrato eosinofilo a livello esofageo.

Le più recenti linee guida americane ed europee hanno mantenuto il *cut-off* diagnostico di 15 eosinofili/HPF, inizialmente stabilito nel 2007, non perché validato da studi prospettici come valore soglia più sensibile e specifico, ma perché è il *cut-off* più frequentemente utilizzato in letteratura. Ne consegue che il *cut-off* di 15 eosinofili/HPF non è l'unico parametro da considerare, ma va interpretato alla luce dei dati clinici ed endoscopici e delle caratteristiche microscopiche ancillari. In questo contesto, il dialogo con il gastroenterologo

e gli altri clinici coinvolti nella gestione del paziente è di fondamentale importanza.

I pazienti affetti da esofagite eosinofila sono da considerarsi responsivi alla terapia in presenza di una riduzione o scomparsa dell'infiltrato eosinofilo nella mucosa esofagea e di un miglioramento della sintomatologia e del quadro endoscopico. Una risposta completa può essere istologicamente definita come la "normalizzazione" del quadro istologico, che implica una conta degli eosinofili  $\leq 1$ /HPF (*deep remission*).<sup>5</sup> Tuttavia, solo una quota minoritaria dei pazienti raggiunge (e mantiene) questo valore. Una conta degli eosinofili  $< 15$  eosinofili/HPF viene considerata un segno di risposta istologica alla terapia. Un *cut-off* intermedio pari a 6 eosinofili/HPF può essere utilizzato per stratificare ulteriormente i pazienti responsivi al trattamento e individuare i cosiddetti "*stringent responders*" (1-6 eosinofili/HPF). Secondo le raccomandazioni della Food and Drug Administration, la conta degli eosinofili  $\leq 6$  eosinofili/HPF è da considerarsi *endpoint* primario istopatologico nel contesto dei *clinical trials*.

Nell'ambito della ricerca c'è grande interesse verso lo studio dell'eziologia dell'esofagite eosinofila, il miglioramento dell'approccio diagnostico e la stratificazione dei pazienti in base alla risposta alla terapia. Negli ultimi anni, in molti studi sono state utilizzate metodiche di *gene expression profiling*. Il primo lavoro in cui è stato analizzato il profilo di espressione genica associato all'esofagite eosinofila ha individuato 574 geni implicati nella patogenesi, tra cui l'*over*-espressione di *CCL26* (*eosinophil-specific chemoattractant eotaxin-3*).<sup>6</sup> Lavori successivi hanno delineato il *pattern* molecolare associato alla disfunzione della barriera epiteliale dell'esofago, in cui si osserva una *down*-regolazione della filaggrina (*FLG*) e della desmogleina (*DSG1*).<sup>7,8</sup> La distruzione della barriera epiteliale provoca la penetrazione di antigeni nella mucosa esofagea e promuove la risposta Th2 attraverso il rilascio diretto di *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP), IL-33 e IL-25. La risposta Th2 induce, quindi, un'attivazione epiteliale, diminuendo ulteriormente la funzione di barriera e provocando una ridotta espressione dei geni strutturali dell'epitelio di rivestimento e un'alterazione del differenziamento delle cellule dell'epitelio di rivestimento.<sup>9,10</sup> Un recente studio ha approfondito le basi molecolari della fibrosi nei pazienti con esofagite eosinofila e ha individuato il gene *TSPAN12* come responsabile di questo processo.<sup>11</sup>



Nel 2013, uno studio di Wen *et al.*<sup>12</sup> ha identificato, attraverso un'analisi trascrittomiche su campioni biotici di pazienti affetti da esofagite eosinofila, un pannello di 94 geni *up-* o *down-*regolati, con ruolo pro-infiammatorio e di disregolazione della barriera epiteliale. Tuttavia, i pazienti in questione erano prevalentemente pediatrici. Allo scopo di

affiancare il dato molecolare a quello clinico e istologico nella diagnosi, in uno studio successivo<sup>13</sup> è stato sviluppato un gene *score* basato sul profilo di espressione genica differenziale tra campioni biotici di pazienti adulti affetti da esofagite eosinofila e controlli sani dei 94 geni precedentemente individuati da Wen *et al.*<sup>12</sup>

## Bibliografia

1. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, *et al.* Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:2–3.
2. Campora M, Mastracci L, Carlin L, *et al.* Pathologist's approach to paediatric and neonatal eosinophilic gastrointestinal disorders. *Pathologica* 2022;114:79–88.
3. Mastracci L, Grillo F, Parente P, *et al.* Non gastro-esophageal reflux disease related esophagitis: an overview with a histologic diagnostic approach. *Pathologica* 2020;112:128–37.
4. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, *et al.* Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006;64:313–9.
5. Greuter T, Bussmann C, Safroneeva E, *et al.* Long-Term Treatment of Eosinophilic Esophagitis With Swallowed Topical Corticosteroids: Development and Evaluation of a Therapeutic Concept. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1527–35.
6. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, *et al.* Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006;116:536–47.
7. Sherrill JD, Kc K, Wu D, *et al.* Desmoglein-1 regulates esophageal epithelial barrier function and immune responses in eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol* 2014;7:718–29.
8. Sherrill JD, Rothenberg ME. Genetic and epigenetic underpinnings of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:269–80.
9. Rochman M, Xie YM, Mack L, *et al.* Broad transcriptional response of the human esophageal epithelium to proton pump inhibitors. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:1924–35.
10. Morrison HA, Hoyt KJ, Mounzer C, *et al.* Expression profiling identifies key genes and biological functions associated with eosinophilic esophagitis in human patients. *Front Allergy* 2023;4:1239273.
11. Shoda T, Wen T, Caldwell JM, *et al.* Loss of Endothelial TSPAN12 Promotes Fibrostenotic Eosinophilic Esophagitis via Endothelial Cell-Fibroblast Crosstalk. *Gastroenterology* 2022;162:439–53.
12. Tang W, Chen Z, Zhang W, *et al.* The mechanisms of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma: theoretical basis and therapeutic aspects. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5:87.
13. Dellon ES, Veerappan R, Selitsky SR, *et al.* A Gene Expression Panel is Accurate for Diagnosis and Monitoring Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Adults. *Clin Transl Gastroenterol* 2017;8:e74.

## 2.8 ESOFAGITE EOSINOFILA: GESTIONE ISTOLOGICA (SCORE)

Valentina Angerilli, Matteo Fassan

L'Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System (EoEHSS) è stato sviluppato e validato nel 2017 da un gruppo di ricercatori dell'Università di Cincinnati.<sup>1</sup> Questo nuovo *scoring system* ha lo scopo di fornire una misura più accurata rispetto alla conta degli eosinofili in merito alla gravità della malattia e di valutare la risposta alla terapia sulla base di parametri istologici. Per calcolare l'EoEHSS devono essere valutati i seguenti criteri istologici (Figura 2.8.1):

1. infiammazione della mucosa esofagea (*esophageal inflammation*, EI) – si grada contando il numero di eosinofili nel campo ad alto ingrandimento (*high power field*, HPF) con maggiore densità;
2. iperplasia del comparto basale dell'epitelio di rivestimento (*basal zone hyperplasia*, BZH) – per essere definita tale, il comparto basale deve costituire almeno il 15% dello spessore dell'epitelio squamoso di rivestimento;
3. ascessi di eosinofili (*eosinophil abscess*, EA) – presenza di raccolte di eosinofili nell'epitelio di rivestimento;
4. stratificazione superficiale degli eosinofili (*eosinophil surface layering*, ESL) – allineamento di eosinofili parallelo alla superficie dell'epitelio;
5. dilatazione degli spazi intercellulari (*dilated intercellular spaces*, DIS) – presenza di spazi attorno alle cellule squamose epiteliali che mettono in risalto i desmosomi;
6. alterazione della superficie epiteliale (*surface epithelial alteration*, SEA) – alterate proprietà tintoriali delle cellule dell'epitelio superficiale, che si manifestano con colorazione rosso scura;
7. cellule epiteliali discheratosiche (*diskeratotic epithelial cells*, DEC) – cellule squamose caratterizzate da citoplasma fortemente eosinofilo e da nuclei ipercromatici;
8. fibrosi della lamina propria (*lamina propria fibrosis*, LPF) – aumento di spessore del tessuto connettivo della lamina propria. A causa della superficialità di molti prelievi biotipici, questo parametro spesso non può essere valutato.

Per ogni criterio sopracitato deve essere misurato il grado, ovvero la gravità, e lo stadio, ovvero l'estensione. Grado e stadio devono essere entrambi valutati su una scala che va da 0 a 3. L'EoEHSS è lo *score* ottenuto dalla somma dei valori di grado e stadio per ogni criterio istologico, diviso lo *score* massimo ottenibile.

I criteri istologici sopracitati sono normalmente valutati dal patologo nelle biopsie esofagee, specialmente in presenza di sospetto clinico di esofagite eosinofila. Per questo motivo, l'EoEHSS può essere facilmente applicato dal patologo con una buona riproducibilità inter-osservatore e non necessita di ulteriori colorazioni immunohistochemiche/istochimiche.

Vari *trial* clinici hanno utilizzato l'EoEHSS per quantificare i loro risultati.

In un *trial* randomizzato di fase II, nei pazienti arruolati, sia l'EoEHSS che la conta degli eosinofili sono risultati essere associati a una ridotta distensibilità dell'esofago, ma solo l'EoEHSS era correlato al quadro endoscopico.<sup>2</sup> Risultati simili sono stati ottenuti nel *trial* randomizzato di fase II MPI-101-06, nel quale l'EoEHSS è diminuito sensibilmente dopo la somministrazione orale di 2 mg di budesonide, rispetto al placebo,<sup>3, 4</sup> e la riduzione dell'EoEHSS è risultata essere associata al miglioramento del quadro endoscopico. Inoltre, una risposta simile è stata osservata nello studio di fase II RPC4046, che vedeva l'utilizzo di un anticorpo anti-interleuchina 13.<sup>5</sup>

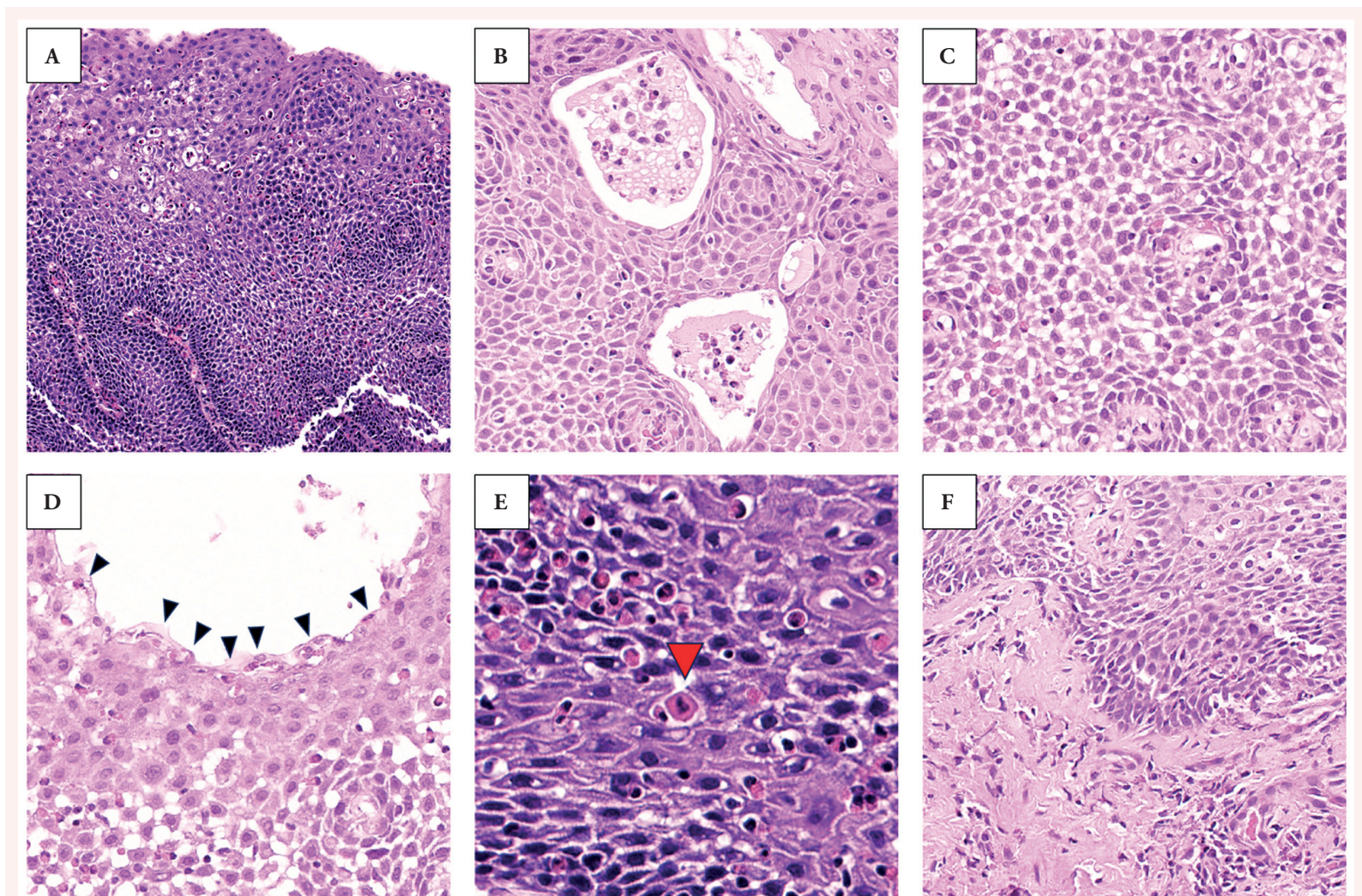
Un recente studio di Ma *et al.* ha confermato la capacità dell'EoEHSS di misurare i cambiamenti istologici in seguito al trattamento con assunzione di budesonide per via orale.<sup>6</sup>

Oltre alla validazione clinica nel contesto di *clinical trial*, l'EoEHSS sembrerebbe essere più strettamente associato alla sintomatologia clinica e alle misure della qualità della vita, rispetto alla conta degli eosinofili.

In uno studio osservazionale multicentrico condotto da Aceves *et al.*<sup>7</sup> su pazienti pediatrici, la sintomatologia clinica, misurata attraverso il Pediatric Eosinophilic Esophagitis

Symptom Score correlava statisticamente con l'EoEHSS, ma non con la conta degli eosinofili. Ciò implica che le alterazioni istologiche che accompagnano l'aumento del numero di eosinofili contribuiscono all'insorgenza e persistenza dei sintomi associati all'esofagite eosinofila. Tuttavia, è opportuno fare alcune osservazioni sui vantaggi associati all'utilizzo della conta degli eosinofili. Innanzitutto, è il marcatore

storicamente utilizzato in ambito clinico-diagnostico e di ricerca per la valutazione dell'efficacia delle terapie. Inoltre, con gli avanzamenti dell'intelligenza artificiale, è probabile che la conta degli eosinofili verrà automatizzata, aumentando l'accuratezza della misurazione e riducendo le tempistiche di refertazione. Inoltre, la conta degli eosinofili rimane attualmente lo standard in ambito regolatorio.



**Figura 2.8.1.** Immagini istologiche rappresentative dei seguenti parametri dell'Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System (EoEHSS): A) iperplasia del comparto basale dell'epitelio di rivestimento; B) microascessi di eosinofili; C) dilatazione degli spazi intercellulari; D) stratificazione superficiale degli eosinofili (freccie nere); E) cellula epiteliale discheratosica (freccia rossa); F) moderata fibrosi della lamina propria.

## Bibliografia

1. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, *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 Off J Int Soc Dis Esophagus* 2017;30:1–8.
2. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, *et al.* Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020;158:111–22.
3. Collins MH, Dellon ES, Katzka DA, *et al.* Budesonide Oral Suspension Significantly Improves Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System Results: Analyses From a 12-Week, Phase 2, Randomized, Placebo-controlled Trial. *Am J Surg Pathol* 2019;43:1501–9.
4. Dellon ES, Katzka DA, Collins MH, *et al.* Budesonide Oral Suspension Improves Symptomatic, Endoscopic, and Histologic Parameters Compared With Placebo in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2017;152:776–86.
5. Dellon ES, Collins MH, Rothenberg ME, *et al.* Long-term Efficacy and Tolerability of RPC4046 in an Open-Label Extension Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2021;19:473–83.
6. Ma C, Jairath V, Feagan BG, *et al.* Responsiveness of a Histologic Scoring System Compared With Peak Eosinophil Count in Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2022;117:264–71.
7. Aceves SS, King E, Collins MH, *et al.* Alignment of parent- and child-reported outcomes and histology in eosinophilic esophagitis across multiple CEGIR sites. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:130–8.

# ESOFAGITE EOSINOFILA: IMPORTANZA DI UN APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE

Gaia Pellegatta, Francesca Racca



## 3.1 IMPORTANZA DI UN APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON ESOFAGITE EOSINOFILA

Gaia Pellegatta, Francesca Racca

La multidisciplinarietà è definita come ciò “che riguarda più discipline, più materie, più campi di indagine e di studio”. In ambito medico, l’approccio multidisciplinare è inteso come la collaborazione di più figure specialistiche nella cura di un paziente. Tale approccio si è diffuso a partire dalla seconda metà del secolo scorso nella gestione di numerose condizioni cliniche.

In vari ambiti (ad es. nel caso di diabete mellito, malattie infiammatorie croniche intestinali, epatopatie croniche), studi sull’efficacia della multidisciplinarietà hanno dimostrato migliori risultati rispetto all’approccio monodisciplinare, in termini di sopravvivenza, gestione della malattia e soddisfazione del paziente. Ne sono esempi vicini alla patologia in esame la stretta collaborazione tra gastroenterologi, chirurghi, reumatologi e dermatologi nella gestione delle malattie infiammatorie intestinali (*inflammatory bowel disease*, IBD) e le manifestazioni extraintestinali e la formazione, ormai sempre più diffusa, di *type 2-inflammation clinics*, basate sulla collaborazione tra allergologi, otorinolaringoiatri, pneumologi e dermatologi nella gestione di dermatite atopica, asma bronchiale, oculorinite allergica e poliposi nasale. Inoltre, la collaborazione di più figure professionali è divenuta recentemente ancora più necessaria con l’avvento di terapie biologiche che, agendo sui meccanismi comuni dell’infiammazione, permettono di trattare più morbidità con un unico farmaco.

La collaborazione tra diversi specialisti può avvenire secondo modelli diversi. Alcuni approcci prevedono uno specialista decisore, con gli altri membri del team con il ruolo di consulenti. Altri modelli prevedono il coinvolgimento a pari livello di diversi specialisti, ognuno dei quali esegue singolarmente la valutazione del paziente per poi portare il proprio contributo in una riunione collegiale in cui viene decisa una linea terapeutica comune. Un ultimo tipo di approccio, più recente e sempre più diffuso, è il modello integrato, che prevede una valutazione contemporanea da parte di più specialisti con coinvolgimento attivo del paziente nel processo decisionale.

L’importanza dell’approccio multidisciplinare nella gestione dell’esofagite eosinofila (EoE) è ormai sottolineata in numerose pubblicazioni. Le figure solitamente coinvolte consistono nel gastroenterologo/endoscopista, allergologo, anatomopatologo, medico di medicina interna, specialista della nutrizione e psicoterapeuta.

Il primo ambito di collaborazione riguarda la diagnosi precoce con il riconoscimento di sintomi di disfunzione esofagea all’esordio di malattia nei pazienti afferenti ad ambulatori monodisciplinari. Altri ambiti fondamentali sono l’esecuzione di un esame endoscopico completo con prelievo di tessuto esofageo e la corretta valutazione di campioni biotipici da parte dell’anatomopatologo.

Una volta ottenuta la diagnosi, la multidisciplinarietà permette di scegliere l'approccio terapeutico personalizzato e di gestire in maniera ottimale le comorbidità. Nel percorso del paziente le figure dello specialista della nutrizione e dello psicoterapeuta sono fondamentali nella gestione delle diete (consistenza modificata o eliminazione) e di problematiche psicologiche derivanti dalla diagnosi di malattia cronica.

In passato, l'EoE era ritenuta una malattia rara. Tuttavia, negli ultimi tempi, l'incidenza di questa patologia è nettamente aumentata. Il numero elevato di nuove diagnosi è in parte dovuto a una maggiore consapevolezza tra i medici delle manifestazioni cliniche anche “sfumate”, che in passato erano ignorate, con conseguente ritardo diagnostico significativo.

In seguito alle prime manifestazioni cliniche di malattia, infatti, molte persone affette da EoE iniziano a mettere in atto i cosiddetti “meccanismi di compenso” (masticazione prolungata, assunzione di liquidi durante i pasti, selezione di cibi morbidi) per evitare la ricomparsa del sintomo. Spesso la persona affetta da EoE e il suo nucleo sociale inglobano questi comportamenti nella quotidianità al punto di creare una “nuova normalità” che consente loro di non manifestare sintomatologia invalidante per molti anni e non sentire quindi la necessità di rivolgersi a un medico. Per sottolineare l'importanza di questo aspetto sono stati recentemente proposti i termini *new normal*

(o *false normal*), per descrivere questa “falsa” percezione di normalità in presenza di meccanismi di compenso, e di *true normal* che diventa invece l'obiettivo della gestione e cura di questi pazienti.

La transizione verso il *true normal*, nella quale l'approccio multidisciplinare riveste un ruolo cruciale, inizia con una diagnosi precoce mediante l'identificazione e lo smascheramento attivo di questi comportamenti e l'impostazione di un trattamento personalizzato che permetta l'abbandono completo dei meccanismi di compenso gestendo contemporaneamente le comorbidità.

Il *true normal* si può declinare in una dieta più varia, una maggior serenità per il paziente nell'affrontare la vita quotidiana e una maggiore partecipazione ad attività sociali.

Non deve, infine, essere dimenticato che il concetto di *new normal* (o *false normal*) può riguardare anche le figure sanitarie che spesso rischiano di sottostimare la rilevanza dei sintomi e segni (anche endoscopici) iniziali di malattia. Ne sia esempio l'elevata percentuale di esami endoscopici refertati come normali nelle prime casistiche di EoE che, con la diffusione della conoscenza di questa malattia, si è nettamente ridotta negli ultimi anni.

Nonostante i recenti progressi, la transizione da *new normal* (*false normal*) a *true normal* è ancora in atto e i futuri traguardi non potranno prescindere dalla multidisciplinarietà.<sup>1-9</sup>

## Bibliografia

1. de Almeida FE, do Carmo Santana AK, de Carvalho FO. Multidisciplinary care in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2021;42:911–23.
2. Moolla A, Motohashi K, Marjot T, *et al.* A multidisciplinary approach to the management of NAFLD is associated with improvement in markers of liver and cardio-metabolic health. *Frontline Gastroenterol* 2019;10:337–46.
3. Luchetti MM, Benfaremo D, Bendia E, *et al.* Clinical and patient reported outcomes of the multidisciplinary management in patients with inflammatory bowel disease-associated spondyloarthritis. *Eur J Intern Med* 2019;64:76–84.
4. Senna G, Micheletto C, Piacentini G, *et al.* Multidisciplinary management of type 2 inflammatory diseases. *Multidiscip Respir Med* 2022;17:813.
5. Maniscalco M, Detoraki A, Sarnelli G, *et al.* PATH-2 TASK FORCE. A Multidisciplinary Approach for Type 2 Allergic Diseases: What Do Biologics Teach Us? *J Pers Med* 2023;13:941.
6. Hunter H, Pupinyte K, Wong T, *et al.* Multidisciplinary approach to the management of adult eosinophilic oesophagitis in the United Kingdom. *Clin Exp Allergy* 2018;48:1752–6.
7. McMurray JC, Clair BS, Spriet SW, *et al.* Outcomes of eosinophilic esophagitis in patients managed in a multidisciplinary clinic. *Allergy Asthma Proc* 2022;43:78–84.
8. Sauer BG, West A, McGowan EC. Multidisciplinary Eosinophilic Esophagitis Care: A Model for Comprehensive Patient-Centered Care Through Shared Decision Making Between Gastroenterology, Allergy, and Nutrition. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:2226–9.
9. Chawla K, Alabbas B, Sheth D, *et al.* As Easy as EoE: A Novel and Effective Multidisciplinary Approach to Care of Patients with Eosinophilic Esophagitis in the Age of Biologics. *Dig Dis Sci* 2020;65:2196–202.

**Conflitti di interesse:** Francesca Racca ha fornito prestazioni di consulenza per le aziende Dr Falk, Sanofi e GSK. Gaia Pellegatta ha fornito prestazioni di consulenza per Dr Falk.



# RICONOSCERE L'ESOFAGITE EOSINOFILA

## Atlante per immagini

L'esofagite eosinofila è una patologia emergente che negli ultimi anni ha visto un suo notevole incremento in termini di incidenza e prevalenza. Questo è legato in parte ad un reale incremento di nuovi casi di patologia, ma anche ad una maggior attenzione da parte dei medici alla diagnosi clinica ed endoscopica di questa condizione.

Ciò ha portato anche allo sviluppo di nuove terapie che hanno sottolineato l'importanza di una diagnosi precoce al fine di impedire il rimodellamento in senso fibrotico dell'esofago, indotto dall'infiammazione propria dell'esofagite eosinofila, e la disabilità funzionale ad essa correlata, intesa come disfagia ed incapacità ad alimentarsi in modo regolare.

Allo scopo quindi di migliorare ulteriormente la conoscenza di questa patologia e la gestione dei pazienti affetti da questa condizione, abbiamo pensato di preparare questo atlante informativo sull'esofagite eosinofila, scritto e interpretato dai maggiori esperti della materia in Italia.

Speriamo con questo manuale di fornire uno strumento utile per il management dei pazienti con esofagite eosinofila, per migliorare il nostro lavoro e la qualità di vita dei pazienti affetti da questa patologia.



www.minervamedica.it