

# L'esofagite eosinofila: sintomi, diagnosi e terapia

■ L'esofagite eosinofila è una malattia infiammatoria cronica dell'esofago, spesso associata a sindromi allergiche, sempre più frequentemente diagnosticata nell'ambito del paziente con disfagia episodica. La terapia steroidea topica e l'eventuale dilatazione endoscopica permettono il controllo dei sintomi e una buona qualità di vita nella maggior parte dei pazienti.

■ Eosinophilic esophagitis is a chronic inflammatory disease of the esophagus, frequently associated with allergic syndromes and increasingly diagnosed in patients presenting with episodic dysphagia. Topical steroid therapy and endoscopic dilation achieve control of symptoms and a good quality of life in most of patients.

■ **Parole chiave:** esofagite eosinofila, esofagite allergica, disfagia

■ **Key words:** *eosinophilic esophagitis*, *allergic esophagitis*, *dysphagia*

— Paolo Cantù

— Roberto Penagini

— U.O. Medicina Generale  
Servizio di Gastroenterologia  
Ospedale C. Cantù  
di Abbiategrasso (MI)  
— Cattedra di Gastroenterologia  
U.O. Gastroenterologia 2  
Università degli Studi, Fondazione  
IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico  
Mangiagalli e Regina Elena di Milano

## Definizione

L'esofagite eosinofila (EE) è una patologia infiammatoria cronica della mucosa esofagea, associata a sintomi esofagei, non responsiva a terapia con inibitori di pompa protonica (1). Questa definizione è, ad oggi, comunemente accettata dalla maggior parte degli esperti, ma in considerazione del crescente interesse rivolto a questa patologia, i criteri per la sua diagnosi potrebbero risultare inadeguati e imprecisi in breve tempo. Inserendo la parola chiave *eosinophilic esophagitis* nel database PubMed, la ricerca vi mostrerà 39 articoli pubblicati prima dell'anno 2000 e, addirittura, più di 350 articoli pubblicati successivamente. Questa condizione è stata descritta per la prima volta nel 1978. Definizioni alternative sono state utilizzate da alcuni autori come "esofagite eosinofila primitiva", "allergica" o "idiopatica". Più della metà delle pubblicazioni è centrata su casistiche pediatri-

che. La presente revisione tratterà la forma dell'adulto e ricorderà, ove necessario, alcune peculiarità della forma pediatrica. Solo studi di coorte chiariranno se la forma pediatrica e quella dell'adulto siano un'unica malattia o due entità distinte.

La frequente associazione (in circa il 70% dei casi) con una storia personale o familiare di patologie allergiche/atopiche deve essere di aiuto per il clinico per sospettare l'Esofagite Eosinofila in un paziente con sintomi esofagei. Tale associazione suggerisce inoltre che l'esofago possa essere uno dei molteplici bersagli di una più complessa sindrome infiammatoria insieme all'apparato respiratorio (asma bronchiale e rinite allergica nel 50% dei casi) o alla cute (dermatite atopica nel 20% dei casi). Pertanto il gastroenterologo dovrà necessariamente collaborare con l'allergologo, lo pneumologo e l'immunologo clinico per fornire una gestione adeguata alle aspettative del paziente con un quadro clinico più complesso.

L'eziologia dell'EE è sconosciuta. L'ipotesi che alla base vi sia una combinazione di fattori genetici e ambientali è la più semplice da formulare, ma gli studi dei meccanismi fisiopatologici sono ancora alle fasi iniziali. È stata identificata una iperespressione di alcuni mediatori (eotassina-3, IL-5 e IL-13) alla base dei fenomeni osservati nell'EE (2). L'eotassina-3 è un potente mediatore altamente specifico per gli eosinofili poiché ne regola la chemotassi e l'attivazione. Questo spiega l'elevata densità di eosinofili nei tessuti bersaglio e i danni conseguenti alla loro attivazione.

## Epidemiologia

Fino a pochi anni fa l'EE era considerata una patologia estremamente rara, con incidenza inferiore a 5 casi su 100.000 abitanti. Studi recenti suggeriscono un rapido incremento della prevalenza nel corso di una breve finestra temporale. *Straumann* riporta che, nel corso di 16 anni di studio, la prevalenza in Svizzera è passata da 2 a 27 casi su 100.000 (3). Analogamente, in uno studio in ambito pediatrico è stato riportato un incremento della prevalenza dell'EE di quattro volte nel corso di 4 anni, con un'incidenza intorno a 10 casi su 100.000 bambini (4). È evidente che questi dati epidemiologici suggeriscano una maggiore attenzione del clinico all'ipotesi dell'EE nel work-up diagnostico nel caso del paziente adulto con sintomi esofagei. La prevalenza nel sesso maschile rispetto al sesso femminile è di 3:1. Solitamente i primi sintomi della forma dell'adulto compaiono in giovane età, ma è stata rilevata un'età alla diagnosi molto variabile (1-89 anni). Casi di pazienti con EE di origine etnica differente (caucasica, afro-americana, asiatica, etc.)

sono stati ampiamente riportati, mentre il ruolo del livello socio-economico, del setting cittadino o rurale e delle variazioni stagionali non è stato studiato. Alcune segnalazioni evidenziano una maggiore frequenza in alcuni gruppi con stretti rapporti di parentela, supportando l'ipotesi di una base genetica della patologia. Considerando pazienti con disfagia o impatto di bolo alimentare, la probabilità di porre diagnosi di EE è dell'11.9% (5). Analogamente sono a maggior probabilità di EE i soggetti affetti da asma bronchiale (RR 2.5) e da allergie alimentari (RR 3.7) (5).

## Manifestazioni cliniche

Nella forma dell'adulto i sintomi più frequentemente associati alla EE sono di origine esofagea. La disfagia intermittente (>90% dei casi) e l'impatto di bolo alimentare (circa nel 60%) sono presenti in un'elevata percentuale dei soggetti affetti (1,6). Meno frequentemente possono associarsi anche altri sintomi esofagei *reflux-like* come la piroisi e il dolore toracico (< 30%) che solitamente non rispondono ai farmaci inibitori di pompa protonica anche a dosaggio elevato. In una minoranza dei pazienti possono essere presenti sintomi non esofagei come diarrea e dolore addominale. In questo quadro è importante escludere la presenza di una gastroenterite eosinofila o di altre patologie concomitanti del tratto gastrointestinale. È frequente che, prima della diagnosi di EE, il paziente adulto sia già stato sottoposto a un elevato numero di endoscopie del tratto digestivo superiore o di dilatazioni endoscopiche dell'esofago, soprattutto se in associazione a episodi di impatto alimentare. Un ruolo sul ritardo diagnostico è da attribuirsi al benessere soggettivo del paziente dopo la risoluzione dell'impatto, che può durare anni. Nel bambino non sono da sottovalutare sintomi meno specifici come l'intolleranza ad alcuni alimenti, la svogliatezza durante i pasti e il ritardo di crescita; in questo setting è più frequente la presenza di sintomi tipici da reflusso non responsivi a usuale terapia, quali la piroisi e il rigurgito alimentare.

## Diagnosi

La diagnosi di EE si deve porre in presenza delle manifestazioni cliniche esposte nel paragrafo precedente, non responsive a terapia con inibitori di pompa protonica e associate a un elevato infiltrato eosinofilo a livello dell'epitelio squamoso (**tabella 1**). Per formulare la diagnosi è pertanto necessario eseguire una esofagogastroduodenoscopia.

## Endoscopia

I quadri endoscopici più frequentemente associati alla EE (1,6) sono caratterizzati da discontinuità longitudinali della mucosa lungo tutto il decorso dell'esofago (*linear furrowing*), diffusa punteggiatura biancastra della mucosa (*white spots*) o nodularità/granulosità diffuse (**figura 1a**), anelli multipli (*feelinization*) (**figura 1b**) non completamente appianabili da insufflazione (7), pseudodiverticolosi. Frequente è la fragilità della mucosa, che può sanguinare o fissurarsi al passaggio dello strumento, soprattutto se in presenza di un esofago di piccolo calibro o con anelli.

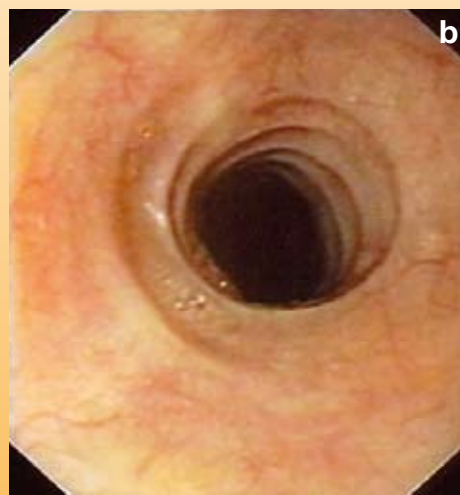
Sono riportati inoltre casi di pazienti con EE con aspetto normale della mucosa esofagea (<10%) (6), ma questa percentuale è fortemente influenzata dal livello di attenzione sulla EE dell'endoscopista coinvolto. In questa condizione non è ancora noto il ruolo della cromoendoscopia per meglio evidenziare minimi dettagli di parete anche nei quadri apparentemente normali a una visione endoscopica con luce bianca. Le biopsie della mucosa esofagea sono indispensabili per la diagnosi di EE. Al momento non sono stati validati protocolli standard per la mappatura biotica dell'esofago. Si ottiene un'elevata accuratezza diagnostica effettuando almeno 5 biopsie in esofago (8) distribuite tra il tratto toracico medio e quello caudale. Il campionamento biotico dello stomaco e del duodeno deve essere effettuato almeno nel paziente con disturbi gastro-intestinali associati per verificare l'interessamento dell'infiltrazione eosinofila a tale livello ed escludere altre patologie concomitanti.

## Istologia

Il ruolo dell'anatomopatologo è centrale nel porre la diagnosi di EE, ma limitato se non supportato da una completa storia clinica e dall'adeguatezza dei prelievi biotici. È noto come la presenza di eosinofili nell'epitelio squamoso dell'esofago sia comune a diverse patologie: malattia da reflusso gastro-esofageo, parassitosi, Malattia di Crohn, linfoma, etc.

È pertanto fondamentale quantificare la densità dell'infiltrato eosinofilo poiché, in queste condizioni, è generalmente inferiore rispetto a quella dell'EE. In letteratura non vi è completo accordo sul numero soglia di eosinofili per porre diagnosi di EE, tuttavia una recente Consensus Conference delle Società Americane di Gastroenterologia e di Gastroenterologia Pediatrica e Nutrizione ha suggerito >15 eosinofili/HPF (x 400 ingrandimenti) in associazione ad altre caratteristiche dell'infiltrato eosinofilo (1) (**tabella 1**). Linfociti e macrofagi possono essere presenti con minor densità, così come può coesistere fibrosi della lamina propria.

**fig. 1: granularità biancastra diffuse (a) e anelli multipli (b) non appianabili nonostante insufflazione, ricoperti da mucosa normale alla visione endoscopica del terzo medio esofageo**



**tab. 1: criteri diagnostici e caratteristiche anatomo-patologiche della EE**

### Criteri diagnostici di EE

- Sintomi esofagei
- $\geq 15$  eosinofili / HPF
- pHmetria esofagea nella norma o assenza di risposta clinica a IPP a pieno dosaggio

### Caratteristiche anatomo-patologiche della EE

- $\geq 15$  eosinofili / HPF
- microascessi eosinofili
- distribuzione superficiale degli eosinofili

HPF: High Power Field (x 400 ingrandimenti)

## Radiologia

Lo studio radiologico dell'esofago con pasto baritato può essere molto utile nel paziente disfagico con sospetta EE e fornire informazioni complementari all'endoscopia. Permette di evidenziare la presenza di stenosi, anelli (**figura 2**), esofago a calibro ridotto e di ottenere informazioni dinamiche sulla distensibilità delle pareti. I dati radiologici possono allertare l'endoscopista sulla necessità di utilizzare uno strumento pediatrico e, insieme al quadro clinico, sull'utilità di una dilatazione endoscopica (1).

**fig. 2: restringimento del terzo medio dell'esofago condizionante modesta retrodilatazione, ed evidenza di anelli multipli (freccie)**



## Valutazione fisio-patologica

L'associazione tra l'EE e la malattia da reflusso gastro-esofageo è stata esplorata in modo non sistematico. L'ipotesi di un rapporto di causalità tra un'aumentata esposizione acida dell'esofago e l'EE non è supportata dal grado di infiltrazione eosinofila dell'epitelio squamoso, <5-7 eosinofili/HPF e limitata all'esofago caudale nella malattia da reflusso gastro-esofageo, >15 eosinofili/HPF e diffusa nella EE. È invece possibile che una patologia frequente nella popolazione generale, come la malattia da reflusso, si associ in modo casuale ad una parte di pazienti affetti da una patologia non rara come l'EE. Nelle serie di pazienti affetti da

EE pubblicate fino al 2006, l'82% dei soggetti studiati con pHmetria aveva un'esposizione all'acido entro i limiti di norma.

La manometria è stata utilizzata solo in una minoranza di studi sulla EE. Nel 53% dei casi sono state segnalate alterazioni della motilità dello sfintere esofageo inferiore o della peristalsi, ma nella maggior parte di questi casi le alterazioni erano aspecifiche.

Nella pratica clinica la pHmetria può essere utile nel paziente con EE che riferisce anche pirosi e/o rigurgiti acidi, mentre la manometria esofagea potrebbe avere un ruolo nel paziente disfagico, con EE non responsiva a usuale terapia con steroidi locali.

## Valutazioni allergiche

In parallelo alla frequente associazione con allergie alimentari e respiratorie, è noto che, in pazienti con EE, è possibile una ipereosinofilia periferica (10-50%) e un aumento delle IgE totali (fino al 70%), ma non è conosciuto un pattern allergico patognomonico della EE. A oggi non è noto se questi fenomeni siano predittivi di una malattia a maggiore aggressività. Nei bambini con EE sono consigliati i test cutanei per allergeni alimentari (*prick test*) poiché possono guidare una efficace dieta di privazione.

## Terapia

La reale prognosi della patologia non è nota. I dati a più lungo termine della malattia, che mediamente non raggiungono comunque i 10 anni, evidenziano che la necessità di una eventuale terapia endoscopica tende a diminuire nel tempo, indiretto indice di una stabilizzazione clinica (9).

**fig. 3: fissurazione longitudinale della mucosa esofagea e sanguinamento dopo dilatazione endoscopica**



## Terapia endoscopica

Nel caso di impatto di bolo alimentare, l'endoscopia ha il ruolo terapeutico di una rapida disostruzione dell'esofago. I pazienti con episodi di impatto o ricorrenti episodi di disfagia sono candidabili alla dilatazione endoscopica se sono presenti stenosi o anelli. Non vi sono dati comparativi sull'efficacia delle diverse tecniche (dilatatore solido o con palloncino idrostatico). Queste manovre, pur se condotte con attenzione da endoscopisti esperti, provocano impressionanti fissurazioni della mucosa lungo estese porzioni dell'esofago (**figura 3**), ma sono rari i casi riportati di perforazione esofagea sintomatica.

## Terapia medica

Nell'adulto l'arma terapeutica più efficace è rappresentato dall'utilizzo di steroidi. La via di somministrazione con inalatore orale è quella preferita, in considerazione dell'elevata efficacia e dell'assenza degli effetti indesiderati secondari alla terapia sistemica. Il più utilizzato è il fluticasone propionato (220 µg, 2 puff mattino e sera) per 6-8 settimane. Dopo l'assunzione il paziente deve lavare il cavo orale con acqua ed evitare di bere o mangiare per almeno 30 minuti per massimizzare l'azione anti-infiammatoria topica a livello della mucosa esofagea. Questa terapia è da ripetere al ripresentarsi dei sintomi. È di possibile aiuto anche un trial con inibitori di pompa protonica. L'assenza di risposta clinica e istologica in un paziente con infiltrato eosinofilo in esofago è diagnostica per EE. Altri farmaci immunomodulatori (cromoglicati, antagonisti dei recettori dei leucotrieni, etc.) hanno fornito risultati clinici scarsi o temporanei, mentre alcuni promettenti farmaci biologici sono in fase sperimentale (10).

Nel bambino la terapia iniziale può invece essere la dieta di privazione sulla base di test allergici specifici, o dell'eliminazione dei più comuni cibi allergenici, oppure una dieta a base di aminoacidi elementari (che ha però scarsa palatabilità). I risultati in genere sono molto soddisfacenti e limitano la necessità di una terapia steroidea in più del 70% dei casi.

## Corrispondenza

Roberto Penagini  
Cattedra di Gastroenterologia  
Fondazione IRCCS  
Ospedale Maggiore Policlinico  
Mangiagalli e Regina Elena  
Via F. Sforza 35 - 20122 Milano  
Tel. +39 02 55033311  
Fax +39 02 55033644  
e-mail: roberto.penagini@unimi.it

## Bibliografia

1. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE et al. Eosinophilic Esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342-1363.
2. Attwood SEA, Lamb CA. Eosinophilic Esophagitis and other non-reflux inflammatory conditions of the esophagus: diagnostic imaging and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:639-660.
3. Straumann A, Simon HU. Eosinophilic Esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:418-419.
4. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351:940-941.
5. McKenzie SH, Go M, Chadwick B, Thomas K, Fang J, Kuwada S et al. Eosinophilic Esophagitis in patients presenting with dysphagia-a prospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1140-1146.
6. Sgouros SN, Bergele C, Mantides A. Eosinophilic Esophagitis in adults: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:211-217.
7. Cantù P, Vello P, Prada A, Penagini R. Ringed esophagus and idiopathic Eosinophilic Esophagitis in adults: an association in two cases. *Dig Liver Dis* 2005;37:129-134.
8. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopatologic variability and endoscopic correlates in adults with Eosinophilic Esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006;64:313-319.
9. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary Eosinophilic Esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003;125:1660-1669.
10. Bohm M, Richter JE. Treatment of Eosinophilic Esophagitis: overview, current limitations and future direction. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2635-2644.