

La gastroenterite eosinofila

■ Per disordini eosinofili gastrointestinali (EGID) si intende l'insieme di malattie che interessano primitivamente il tratto gastroenterico, dall'esofago al retto, caratterizzate da un abnorme infiltrato eosinofilo, in assenza di altre cause note di eosinofilia. I tratti più frequentemente interessati sono lo stomaco e l'intestino tenue, configurando il quadro di gastroenterite eosinofila (GE). La diagnosi è spesso difficile a causa della mancanza di caratteristiche specifiche e la conferma istologica è comunque sempre necessaria. Questa revisione descriverà le principali caratteristiche della GE e la sua gestione clinica.

■ Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID) are defined as diseases that primarily affect the gastrointestinal tract with eosinophil-rich inflammation, from esophagus to rectum, in the absence of known causes for eosinophilia. The most frequently affected tracts are the stomach and small intestine, that is called eosinophilic gastroenteritis (EG). Correct diagnosis may be difficult because of the lack of specific features and histological confirmation is always needed. This topic will describes the salient features of EG and a general approach to manage them.

■ Parole chiave: gastroenterite eosinofila, eosinofilia, allergia, steroidi

■ Key words: *eosinophilic gastroenteritis, eosinophilia, allergy, steroids*

Filippo Antonini
Valerio Belfiori
Simona Piergallini
Barbara Marraccini
Giampiero Macarri

U.O.C. Gastroenterologia
ed Endoscopia Digestiva
Università Politecnica delle Marche
Ospedale A. Murri di Fermo

Introduzione

Nel 1937 *Kajfer* descrisse per la prima volta la **gastroenterite eosinofila (GE)**, una patologia caratterizzata da abnorme infiltrato eosinofilo nello stomaco ed intestino (1). Nel 1978 *Landres* riportò il caso di un bambino con un infiltrato eosinofilo esclusivamente localizzato in esofago (2). Da allora un crescente numero di reports è apparso in letteratura, descrivendo pazienti con coinvolgimento eosinofilo di ogni tratto dell'apparato gastroenterico, dall'esofago al retto. In tal modo, oltre alla GE, si sono definite l'**esofagite eosinofila (EE)** e la **colite eosinofila (CE)**, che possono presentarsi sia isolate che associate tra loro.

Rothenberg ha recentemente raggruppato queste entità nei cosiddetti **disordini eosinofili gastrointestinali (EGID eosinophilic gastrointestinal disorders)**, accomunati da un eccessivo infiltrato eosinofilo che interessa primitivamente il tratto gastroenterico, in assenza di altre cause note di eosinofilia (3).

La GE, l'EE e la CE vengono comunque descritte in maniera separata in quanto ognuna di queste sembra presentare delle peculiarità che probabilmente sottintendono patologie diverse tra loro. In questa revisione ci occuperemo esclusivamente della GE.

Eziopatogenesi

L'eziologia della GE è sconosciuta, ma la patogenesi sembra essere legata ad una predisposizione atopica, vista la frequente associazione con una storia personale o familiare di allergie ed il riscontro comune di elevati livelli di IgE e di **proteina cationica eosinofila (PCE)**. L'ipotesi è che gli eosinofili possano determinare un danno alla parete gastroenterica con un meccanismo analogo a quello che si riscontra nell'epitelio respiratorio dei pazienti con asma. Il tratto gastroenterinale è il maggior apparato non ematopoietico dove sono presenti gli eosinofili in condizioni fisiologiche, risiedendo nella lamina propria di tutti i segmenti, ad eccezione dell'esofago dove sono normalmente assenti (4).

Ciò che induce il danno tissutale non è noto, ma l'ipotesi più accreditata è quella di un allergene esterno. Uno schema ipotetico del meccanismo patogenetico potrebbe essere il seguente: in un paziente geneticamente predisposto con alterata permeabilità intestinale, un antigene attraversa la mucosa e reagisce con le Ig-E legate ai recettori dei mastociti, inducendo la loro degranulazione ed il conseguente rilascio di mediatori quali istamina, fattore attivante le piastrine (PAF) e leucotriene B₄ (LTB₄), che attirano ed attivano gli eosinofili in situ.

I granuli degli eosinofili contengono numerose proteine cationiche, come la proteina basica maggiore (PBM), la PCE, la neurotossina eosinofilo-derivata e la perossidasi degli eosinofili, che inducono sia un danno tissutale diretto che la sintesi di leucotrieni, i quali a loro volta inducono la degranulazione di altri mastociti (5).

Inoltre gli eosinofili rilasciano una varietà di citochine, quali l'interleuchina-3 (IL-3), l'IL-5, il fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF), chemochine (eotassine) e mediatori lipidici (leucotrieni), che contribuiscono all'induzione dell'eosinofilia tissutale.

L'IL-5 è la più specifica stimolando la proliferazione e maturazione degli eosinofili nel midollo osseo e controllando il loro rilascio nel torrente circolatorio e la successiva localizzazione nel sito infiammatorio (6).

Un ruolo cruciale sembrano avere anche il leucotriene D₄ (LTD₄) e l'eotassina-1, in quanto potenti e specifici agenti chemiotattici nella diapedesi degli eosinofili.

Queste chemochine sono prodotte non solo da cellule "circolanti" (macrofagi, eosinofili), ma anche da quelle "residenti" (cellule epiteliali, fibroblasti). In questo modo si indurrebbe un circolo vizioso con una persistente infiltrazione di eosinofili nella parete gastroenterinale.

Quadro clinico

La GE interessa sia bambini che adulti, con un picco di prevalenza nella III e IV decade. La maggior parte dei casi riportati riguarda popolazioni caucasiche, con una leggera predominanza nel sesso maschile (7). La presentazione clinica è molto eterogenea, dipendendo non solo dalla sede (stomaco e intestino con o senza interessamento di esofago e colon), ma anche dallo strato di parete intestinale maggiormente coinvolto. Klein nel 1970 ha proposto la suddivisione in 3 forme: mucosa, muscolare e sierosa (8). La forma mucosa è la più comune, caratterizzata da un'infiltrato superficiale senza coinvolgimento muscolare e sieroso, che determina sintomi "luminali" quali dolore addominale, vomito, diarrea, perdita di peso, protidodispersione, malassorbimento, anemia sideropenica. Questi pazienti hanno generalmente una storia personale o familiare di allergia, nel 50% dei casi. Nella forma muscolare è invece frequente il riscontro di un quadro occlusivo di pertinenza chirurgica, generalmente al piloro e piccolo intestino (simulando nei bambini un quadro di stenosi ipertrofica del piloro). In questi casi è rara la presenza di allergia o intolleranza agli alimenti. Meno comune è la forma sierosa, in cui è possibile evidenziare la caratteristica comparsa di ascite eosinofila (9). Questi pazienti hanno spesso un interessamento a tutto spessore della parete e comunemente hanno una storia personale, ma non familiare, di allergia.

Diagnosi

La diagnosi di GE richiede necessariamente la conferma istologica (su biopsia o pezzo operatorio) o citologica (su ascite) di abnorme infiltrato eosinofilo. Non esiste un cut-off diagnostico standardizzato per la GE; la maggior parte degli autori ha considerato tale un numero minimo di eosinofili maggiore di 20 per campo ad alto ingrandimento (3,10) (**figure 1 e 2**). Analogamente a quanto accade per le coliti microscopiche, la difficoltà nella diagnosi risiede non solo nel fatto che istologicamente l'infiltrato patologico può avere una distribuzione "patchy", ma anche nell'assenza di quadri endoscopici particolarmente suggestivi. I rilievi macroscopici variano infatti da una mucosa apparentemente normale fino ad eritema, nodularità ed ulcerazioni. Nel sospetto clinico sono quindi raccomandate biopsie multiple anche su mucosa apparentemente indenne. Gli esami di imaging evidenziano spesso dei quadri aspecifici (7,10). L'aspetto più frequente è l'ispessimento delle pareti gastrointestinali, una rigidità delle anse o il riscontro di pliche gastriche irregolari. Più raramente può osservarsi

figura 1: mucosa gastrica (zona transizionale) con infiltrato eosinofilo e infoplasmacellulare della lamina propria (Ematossilina-Eosina - magnificazione 40x)

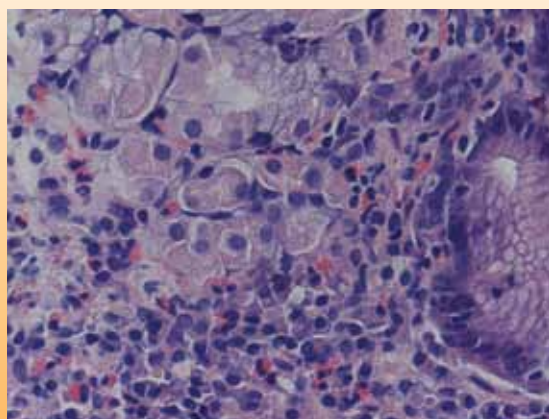


figura 2: mucosa duodenale con masse di infiltrato eosinofilo limitate alla lamina propria. Sparsi linfociti e plasmacellule (Ematossilina-Eosina - magnificazione 40x)

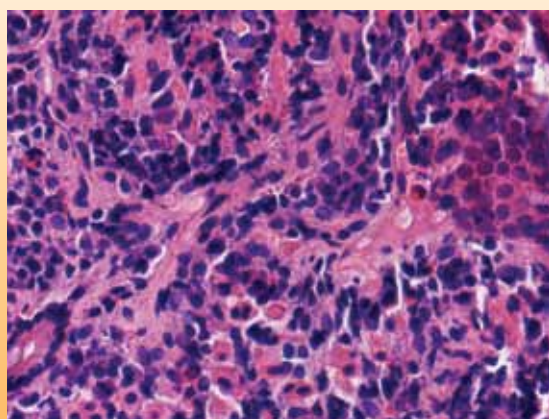


figura 3: immagine TC di paziente con gastroenterite eosinofila: ispessimento di anse intestinali ed ascite (eosinofila alla paracentesi)



rizzata da eosinofilia ematica periferica ($>1500/\text{ml}$) per più di 6 mesi consecutivi, con interessamento di più organi extraintestinali (cute, cuore, sistema nervoso, polmone) o disfunzioni direttamente correlate all'eosinofilia (11). Vanno inoltre prese in considerazione tutte le possibili cause di infiltrato intestinale eosinofilo secondario, e cioè connettivopatie, vasculiti, malattie infiammatorie croniche intestinali, linfoma, allergie, celiachia, farmaci, tossine, infezione da *H. pylori* (3). Sono descritti in letteratura casi di GE a presentazione anomala, quale pancreatite acuta, colangite, ulcere giganti antrali e duodenali.

Terapia e prognosi

Essendo la GE una patologia relativamente rara non esistono ampi studi randomizzati, ed i dati sono estrapolati da case reports e da piccole casistiche. Per tali motivi, non c'è unanime consenso nella terapia. Nei pazienti con una storia di allergia alimentare o con positività a RAST o Prick test, deve essere considerato un tentativo con una dieta di eliminazione, che però si è dimostrata solo occasionalmente efficace e gravata da frequenti recidive (8). La dieta elementare è stata usata con beneficio in pazienti che lamentavano sintomi severi in seguito all'ingestione di qualsiasi alimento e non responsivi allo steroide, ed in bambini con GE steroide-dipendente e ritardo della crescita (12). Gli steroidi tradizionali rappresentano i farmaci di scelta poiché sono quelli maggiormente utilizzati e con i migliori risultati (7,10). In genere vengono usati schemi terapeutici simili a quelli per le malattie infiammatorie croniche inte-

ascite (figura 3). È stato anche proposto il ruolo della scintigrafia con tecnecio Tc 99m esametil propilene amino oxine (Tc-99m HMPAO) per la diagnosi di infiltrato eosinofilo, ma questa metodica non sembra essere utile nella distinzione da altre cause di flogosi gastrointestinale. Anche il laboratorio non è specifico. L'eosinofilia nel sangue periferico è assente in circa il 20% dei casi e gli indici di flogosi non sono necessariamente alterati (7,10). Nei casi di malassorbimento possono riscontrarsi anemia, ipoalbuminemia e/o ipogammaglobulinemia. Una valutazione allergologica, includendo i Prick ed i RAST test ed il dosaggio ematico delle IgE totali, risulta spesso positiva. La diagnosi differenziale è soprattutto con le parassitosi intestinali e la sindrome ipereosinofila idiopatica, cioè quella condizione caratte-

stinali (1-2 mg/kg/die per 4-8 settimane e successivo tapering) (3). L'efficacia degli steroidi è in genere rapida, ma la risposta a lungo termine non è garantita. La storia naturale di queste malattie è infatti caratterizzata da frequenti recidive, soprattutto nei pazienti più giovani che sembrano essere a maggior rischio (7). La ripresa dei sintomi avviene generalmente alla sospensione o riduzione degli steroidi, per cui sono spesso necessarie terapie a lungo termine o l'uso di immunosoppressori. In letteratura sono riportati solo pochi casi di efficace trattamento con gli steroidi di seconda generazione, come budesonide e beclometasone dipropionato (13) mentre molti farmaci sono stati utilizzati come steroido-risparmiatori, tra i quali l'azatioprina, il sodio cromoglicato ed il montelukast (14,15). Il sodio cromoglicato è uno stabilizzatore dei mastociti che previene il rilascio di mediatori tossici e riduce l'assorbimento di antigeni dal piccolo intestino. Si è dimostrato efficace e sicuro in alcuni casi di GE alla dose di 200 mg, 3-4 volte/die (16). *Melamed et al* hanno riportato un beneficio clinico-laboratorio-strumentale in 6 pazienti con GE utilizzando il ketotifene, un antistaminico simile al sodio cromoglicato, alla dose di 2-4 mg/die per 1 anno (17). *Shirai et al* hanno riportato un successo terapeutico con il suplatast tosilato, un nuovo farmaco inibitore delle IL-5 ed IL-4 utilizzato nell'asma (18). Recentemente è stata utilizzata anche la terapia biologica. Il Reslizumab (o SCH55700) anticorpo monoclonale umanizzato anti IL-5, è stato usato in 4 pazienti con GE inducendo un iniziale decremento nell'eosinofilia periferica (riaumentata però dopo 7-8 settimane in 2 pazienti) e tissutale, con solo un modesto miglioramento sintomatologico (19). L'Omalizumab, un agente anti-IgE, è stato usato in 9 pazienti, ottenendo una riduzione degli eosinofili nel sangue e nella parete gastroenterica. Si è assistito di contro ad un incremento di infiltrato eosinofilo esofageo, supportando l'ipotesi di una differente fisiopatologia tra GE ed EE (20). Il trattamento chirurgico è necessario solo nei casi di occlusione e/o perforazione. La prognosi delle GE è solitamente buona ed i casi di morte, generalmente per perforazione intestinale, sono molto rari.

Conclusioni

La GE è una patologia ad eziologia sconosciuta di crescente riscontro nella pratica clinica. La diagnosi è spesso difficile soprattutto nei casi in cui è assente l'eosinofilia periferica dal momento che manca un quadro clinico-strumentale specifico. Nel sospetto di malattia è fondamentale un ampio campionamento biotico multiplo, anche su mucosa apparentemente

sana. La conferma diagnostica è infatti il riscontro istologico (o citologico su liquido ascitico) di abnorme infiltrato infiammatorio eosinofilo, dopo aver escluso tutte le possibili cause di eosinofilia secondaria. Il cardine della terapia sono gli steroidi anche se sono frequenti le recidive alla sospensione/riduzione della terapia.

Corrispondenza

Filippo Antonini
U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
Università Politecnica delle Marche
Ospedale A.Murri
Via Murri - 63900 Fermo (FM)
Tel. + 39 0734 6252249
Fax + 39 0734 6252252
e-mail: filippore@yahoo.it

Bibliografia

1. Kaiser R. Zur Kenntnis der allergischen Affektionen des Verdauungskanal von Standpunkt des Chirurgen aus. Arch Klin Chir 1937;188:36-64.
2. Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. Gastroenterology 1978;74(6):1298-1301.
3. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). J Allergy Clin Immunol 2004;113:11-28.
4. Kita H. Eosinophils: multifaceted biological properties and roles in health and disease. Immunol Rev. 2011;242:161-77.
5. Masterson JC, Furuta GT, Lee JJ. Update on clinical and immunological features of eosinophilic gastrointestinal diseases. Curr Opin Gastroenterol. 2011;27:515-22.
6. Hogan SP, Rosenberg HF, Moqbel R, Phipps S, Foster PS, Lacy P, Kay AB, Rothenberg ME. Eosinophils: biological properties and role in health and disease. Clin Exp Allergy 2008;38:709-50.
7. Zhang L, Duan L, Ding S, Lu J, Jin Z, Cui R, McNutt M, Wang A. Eosinophilic gastroenteritis: clinical manifestations and morphological characteristics, a retrospective study of 42 patients. Scand J Gastroenterol 2011;46:1074-80.
8. Lucendo AJ, Arias A. Eosinophilic gastroenteritis: an update. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2012;6:591-601.
9. Antonini F, Saltarelli P, Frieri G, Latella G. Eosinophilic ascites. J Gastroenterol Hepatol 2012;27(11):1759.
10. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosae, muscle layer, and subserosal tissues. Gut 1990;31:54-58.
11. Cogan E, Roufosse F. Clinical management of the hypereosinophilic syndromes. Expert Rev Hematol 2012;5:275-89.
12. Oh HE, Chetty R. Eosinophilic gastroenteritis: a review. J Gastroenterol 2008;43:741-50.
13. Siewert E, Lammert F, Koppitz P, Schmidt T, Matern S. Eosinophilic gastroenteritis with severe protein-losing enteropathy: successful treatment with budesonide. Dig Liver Dis 2006;38:55-59.
14. Pineton de Chambrun G, Gonzalez F, Canva JY, Gonzalez S, Houssin L, Desreumaux P, Cortot A, Colombel JF. Natural history of eosinophilic gastroenteritis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:950-956.
15. Filik L. Montelukast and maintenance of steroid-induced remission in eosinophilic esophagitis. Dig Dis Sci 2012;57:258-9.
16. Moots RJ, Prouse P, Gumpel IM. Near fatal eosinophilic gastroenteritis responding to oral sodium cromoglycate. Gut 1995;29:1282-1285.

17. Melamed I, Feanny SJ, Sherman PM, Roifman CM. Benefit of ketotifen in patients with eosinophilic gastroenteritis. *Am J Med* 1991;90:310-314.
18. Shirai T, Hashimoto D, Suzuki K, Osawa S, Aonahata M, Chida K, Nakamura H. Successful treatment of eosinophilic gastroenteritis with suplatast tosilate. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:924-925.
19. **Wechsler ME, Fulkerson PC, Bochner BS, Gauvreau GM, Gleich GJ, Henkel T, Kolbeck R, Mathur SK, Ortega H, Patel J, Prussin C, Renzi P, Rothenberg ME, Roufosse F, Simon D, Simon HU, Wardlaw A, Weller PF, Klion AD. Novel targeted therapies for eosinophilic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:563-71.**
20. Foroughi S, Foster B, Kim N, Bernardino LB, Scott LM, Hamilton RG, Metcalfe DD, Mannon PJ, Prussin C. Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:594-601.