

# Esofagite eosinofila, un nuovo membro nella marcia atopica

**Selene Nicolosi**  
**Jan Walter Schroeder**

Con il termine marcia atopica si definisce la storia naturale di malattie allergiche che si sviluppano nel corso dell'infanzia e dell'adolescenza. Classicamente ha inizio con la dermatite atopica, per poi progredire verso l'allergia alimentare, l'asma e infine la rinite allergica. Caratteristica della marcia atopica è proprio la progressione delle condizioni allergiche che si susseguono e predispongono il paziente a condizioni allergiche successive. Ciò è dovuto sicuramente a una predisposizione genetica, ma anche a fattori ambientali favorevoli per l'infiammazione allergica e soprattutto all'esposizione ad allergeni condivisi con sviluppo di vie immunologiche comuni.

Negli ultimi anni oltre alle quattro patologie già facenti parte della marcia atopica, si è reso necessario considerare potenziali nuovi membri della marcia che si adattano al loro stesso modello di progressione, predisposizione e fisiopatologia. Fra questi, l'esofagite eosinofila (EoE) sembra corrispondere a tutte queste caratteristiche. Come le altre malattie della marcia atopica, l'EoE

risponde positivamente all'allontanamento dell'allergene e alle terapie steroidee, con peggioramento alla reintroduzione dell'allergene colpevole; si associa, inoltre, positivamente a ognuna delle altre malattie, in particolare, fino a quasi il 50% dei pazienti con EoE soffre di dermatite atopica, quasi il 40% di asma, più del 60% di rinite allergica. Sembra poi che il numero di patologie atopiche correli con l'aumento del rischio di sviluppare EoE.

L'epitelio ha un ruolo chiave nella patogenesi dell'EoE; alla base dell'infiammazione cronica dell'epitelio esofageo vi è infatti un'alterazione della funzione di barriera epiteliale con la *downregulation* di proteine associate alla funzione di barriera (filaggrina e zonulina-119) e di molecole di adesione (desmogleina-121) da parte delle citochine T2. In questi soggetti vengono prodotte, in seguito a danno dell'epitelio, fra le altre, linfovietina timica stromale (TSLP), IL-25 e IL-33, a loro volta in grado di stimolare l'attivazione di cellule dell'immunità innata, quali cellule dendritiche e cellule linfoidi innate (ILC2), ma anche dell'immunità adattativa (linfociti B e T), con conseguente rilascio locale di citochine pro-infiammatorie di tipo

allergico (IL-4, IL-5, IL-13). IL-13 è stata individuata proprio come responsabile della *downregulation* delle proteine di barriera e delle molecole di adesione. Questa infiammazione, propriamente detta di tipo 2, è alla base, dunque, non solo dell'EoE ma di tutte le malattie allergiche nei soggetti atopici.

Un'importante caratteristica dell'EoE, che la lega ad altri membri della marcia atopica, è quella per cui gli aeroallergeni possono esacerbare la malattia in alcuni individui, nei quali è stata inoltre osservata una stagionalità dei sintomi concordante con la stagionalità dell'allergia (asma o rinite allergica) in anamnesi. Oltre a ciò, è stata osservata un'associazione fra sviluppo di EoE e immunoterapia specifica sublinguale per aeroallergeni.

Inoltre, la EoE è legata a stretto giro anche con gli allergeni alimentari, in grado di causare infiammazione e disfunzione esofagea con sviluppo della malattia. Il meccanismo con cui questo accade, se nei casi di concomitante allergia alimentare è strettamente legato al danno mediato da ipersensibilità IgE mediata, nei soggetti con anamnesi negativa per allergia alimentare

non sembra essere IgE-mediato, ma legato piuttosto a meccanismi dell'immunità innata. I test cutanei basati sulle IgE, perciò, non possono essere utilizzati in tutti i pazienti affetti da EoE, per guidare un'eventuale dieta di eliminazione, a meno che, la positività non sia associata a sintomatologia clinica allergica.

Per tutte queste caratteristiche, è ragionevole, perciò, ipotizzare che l'EoE sia un "quinto membro della marcia", in quanto condivide caratteristiche cliniche, percorsi immunologici, fattori di suscettibilità e rischi con altri membri della marcia. È importante notare però che l'EoE può manifestarsi sia nell'infanzia o appena dopo, soprattutto nei pazienti con altre comorbilità atopiche, sia in individui non atopici. Pertanto, sembra possano esistere endotipi distinti di EoE, come nel caso della dermatite atopica e dell'asma. Ulteriori ricerche sono necessarie a tal riguardo per migliorare la nostra comprensione dell'EoE e della sua relazione con gli altri membri della marcia atopica.

Le manifestazioni cliniche di EoE variano molto in base all'età di insorgenza. Se nei bambini essa si può manifestare con



un'ampia gamma di sintomi aspecifici, tra cui nausea, vomito, epigastralgia e ritardo di crescita, negli adolescenti e adulti è più probabile la presenza di disfagia ed episodi di impatto del bolo, dovuta a stenosi e trachealizzazione dell'esofago, causati dall'infiammazione cronica a tale livello. In rari casi, l'EoE può manifestarsi con la rottura spontanea dell'esofago in seguito a un'eruttazione forzata (sindrome di Boerhaave), per ostruzione da cibo. Il reflusso cronico può invece essere sintomo comune a tutte le età, facilmente confondibile con la malattia da reflusso esofageo (MRGE). Tutti questi sintomi, soprattutto se non trattati precocemente, portano a un peggioramento netto della qualità di vita dei pazienti.

La diagnosi, sospettata sulla base dei sintomi, viene confermata attraverso l'esecuzione di un'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) con biopsia ed esame istologico del tessuto esofageo. Il riscontro di aumento di eosinofili, in numero maggiore di 15 per campo ad alta potenza (HPF), pone diagnosi di malattia. La sensibilità di tale esame si avvicina al 100%, con una specificità del 96% circa. Inoltre, il riscontro all'EGDS, a livello macroscopico, di trachealizzazione e stenosi esofagea possono già indirizzare verso una diagnosi preliminare di EoE.

I corticosteroidi topici, la terapia con inibitori della pompa protonica, la dieta di eliminazione di allergeni con reintroduzione a *step* (grano, latte, soia, frutta secca, crostacei e molluschi) e la dilatazione in caso di stenosi del lume esofageo sono modalità di trattamento ampiamente accettate per l'EoE. Sono in corso, inoltre, studi su farmaci biologici che hanno come bersaglio gli eosinofili, le citochine chiave e le vie infiammatorie nell'EoE, ma a oggi, solo dupilumab, un anticorpo monoclonale terapeutico che blocca il recettore condiviso dell'IL-13

e dell'IL-4 (IL-4Ra), ha superato gli studi clinici e ha ricevuto l'approvazione della Food and Drugs Administration (FDA) per l'utilizzo nell'EoE ed è attualmente in attesa di approvazione anche in Europa, da parte della European Medicines Agency (EMA). Si ricorda in aggiunta, che dupilumab, così come altri farmaci biologici in studio per l'EoE sono già approvati anche per altre patologie facenti parte della marcia atopica come dermatite atopica, asma e sinusite cronica con poliposi nasale.

Proprio per il percorso fisiopatologico, clinico e terapeutico condiviso fra le malattie della marcia atopica e la EoE, quindi, gli specialisti di riferimento per tali patologie, durante le loro visite dovrebbero attuare un approccio proattivo nella valutazione dei sintomi gastroenterici, senza sottovalutare sintomatologia anche lieve lamentata dai pazienti atopici, al fine di escludere una possibile diagnosi di EoE.

In conclusione, quindi, l'approccio multidisciplinare e integrato nel paziente atopico riveste attualmente la strategia migliore per diagnosticare precocemente la EoE e prevenire i danni provocati dall'infiammazione cronica di tipo T2, alla base del peggioramento della qualità di vita di questi pazienti.

### Bibliografia di riferimento

- FURUTA GT, KATZKA DA. *Eosinophilic esophagitis*. N Engl J Med 2015;373:1640-8.
- NHU QM, ACEVES SS. *Current state of biologics in treating eosinophilic esophagitis*. Ann Allergy Asthma Immunol 2022;12:S1081-1206(22)01830-0.
- PITSIOS C, VASSILOPOULOU E, PANTAVOU K, ET AL. *Allergy-test-based elimination diets for the treatment of eosinophilic esophagitis: a systematic review of their efficacy*. J Clin Med 2022;11:S631.
- ROTHENBERG ME. *Scientific journey to the first FDA-approved drug for eosinophilic esophagitis*. J Allergy Clin Immunol 2022;150:1325-32.