



LE MALATTIE EOSINOFILIE DELL'APPARATO GASTROINTESTINALE IN ETA' PEDIATRICA: UNA PRATICA REVISIONE DELLA LETTERATURA

Current Pediatric Reviews, 2019, 15, 00-00

1

REVIEW ARTICLE

Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Children: A Practical Review

Amelia Licari^{1,#}, Martina Votto^{1,#}, Enza D'Auria², Riccardo Castagnoli¹, Silvia Maria Elena Caimmi¹ and Gian Luigi Marseglia^{1,*}

¹Department of Pediatrics, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, University of Pavia, Pavia, Italy; ²Department of Pediatrics, Vittore Buzzi Children's Hospital-University of Milan, Milan, Italy

MARTINA VOTTO

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Pavia

CONTATTO

martinavotto@gmail.com

Le malattie eosinofile dell'apparato gastrointestinale (EGIDs) sono un gruppo estremamente eterogeneo di patologie caratterizzate da una prevalente flogosi eosinofila, che coinvolge differenti tratti dell'intestino. In base alla patogenesi, le EGIDs sono distinte in forme primitive o primarie che riconoscono un'eziologia multifattoriale, e in forme secondarie a parassitosi, neoplasie, farmaci, sindrome ipereosinofila e vasculiti. L'esofagite eosinofila è considerata il prototipo delle EGIDs. Dal 1993, quando l'EoE è stata riconosciuta come una patologia allergica a sé stante, sono stati raggiunti importanti progressi scientifici, grazie ai quali oggi disponiamo di Linee Guida diagnostico-terapeutiche. Al contrario della EoE, la gastrite (EoG), gastroenterite (EoGE) e colite eosinofila (EoC) sono patologie ancora poco studiate; infatti, le nostre conoscenze attuali sono limitate a pochi studi retrospettivi e case series. Lo studio che abbiamo realizzato ha come obiettivo la revisione e la sintesi delle più recenti evidenze scientifiche disponibili sulle forme non esofagee di EGIDs (non- EoE EGIDs).

L'esatta epidemiologia delle non-EoE EGIDs è ancora poco chiara. Negli ultimi anni la prevalenza di queste patologie sembrerebbe essere aumentata, in parte per la maggiore capacità diagnostica, in parte per

l'aumento globale delle malattie allergiche. Sono stati pubblicati studi epidemiologici retrospettivi, utilizzando principalmente la metodologia della survey, che hanno permesso di ottenere una stima della prevalenza. La prevalenza generale delle non-EoE EGIDs è di circa 28 casi/100.000 abitanti, mentre in età pediatrica è di 10,7 casi/100.000 bambini. La EoG sembrerebbe prediligere l'età pediatrica, mentre la EoC prevarrebbe negli adulti. Inoltre, la prevalenza delle non-EoE EGIDs è di gran lunga maggiore nella popolazione caucasica (> 75% dei casi) rispetto alle altre etnie. Ad oggi, purtroppo, mancano studi prospettici che consentano di valutare l'incidenza.

La patogenesi delle EGIDs, in particolare delle forme non esofagee, è ancora poco conosciuta. Ad eccezione dell'esofago, in condizioni fisiologiche gli eosinofili colonizzano la lamina propria dell'intestino partecipando ai meccanismi di difesa contro gli agenti patogeni (soprattutto parassiti) e gli allergeni. Il loro numero inoltre aumenta in corso di processi infiammatori, come accade nelle MICI e nella graft versus host disease (GVHD). In soggetti geneticamente predisposti, l'esposizione a trigger ambientali (soprattutto allergeni alimentari) combinata all'alterazione del microbiota intestinale, sembrerebbe indurre una risposta infiammatoria di tipo Th2 con produzione di citochine proinfiammatorie come l'IL-4, IL-5 e IL-13 e di chemochine (Eotaxina 3) che richiamano ed attivano un elevato numero di eosinofili intraepiteliali. Un recentissimo studio del Consorzio statunitense per lo studio delle malattie eosinofile gastrointestinali (CEGIR) ha mostrato nei pazienti con EoG un'augmentata espressione dei geni che regolano la flogosi Th2 e l'iperespressione di IL-4, IL-5 e IL-13. Tuttavia, non è ancora chiaro come i fattori ambientali possano interferire con l'espressione genica e lo sviluppo della malattia.

La sintomatologia clinica è estremamente eterogenea, pertanto la diagnosi è spesso ritardata o misconosciuta. Inoltre, i sintomi clinici (Tabella 1) variano in base al segmento di intestino coinvolto (stomaco, piccolo e grosso intestino) e alla profondità dell'infiammazione eosinofila (tonache mucosa, muscolare e sierosa). L'interessamento della mucosa intestinale è presente nella maggior parte dei pazienti affetti, mentre le forme muscolare e sierosa sono descritte in aneddotici casi clinici e principalmente negli adulti. L'EoE è strettamente associata alle altre patologie allergiche (dermatite atopica, allergia alimentare IgE-mediata, asma bronchiale e rinite allergica), a tal punto da ritenerla una delle tappe finali della marcia atopica. Come recentemente descritto da uno studio del CEGIR, anche i pazienti con non-EoE EGIDs presentano comorbilità allergiche in circa 1/3 dei casi.

La diagnosi delle non-EoE EGIDs si basa sulla presenza di 3 criteri:

- 1. Presenza di sintomi gastrointestinali ricorrenti o persistenti che non rispondono alle comuni terapie,**
- 2. Esame istologico che mostra una prevalente flogosi eosinofila intestinale,**
- 3. Esclusione delle cause secondarie di eosinofilia intestinale.**

Gli esami di laboratorio, i test allergologici e l'imaging hanno un ruolo marginale e legato allo sviluppo di complicanze o alla presenza di comorbilità. Sebbene i reperti macroscopici siano spesso normali o aspecifici, l'esame endoscopico dell'apparato gastrointestinale resta l'unico strumento in grado di

consentire il prelievo bioptico, quindi la diagnosi. La fisiologica presenza degli eosinofili a livello della mucosa intestinale e gli scarsi studi finora pubblicati, non hanno permesso l'identificazione e la standardizzazione di patologici cut-off di eosinofili tissutali. Recentemente Collins et al hanno pubblicato dei cut-off di Eo/hpf, che possono essere d'aiuto nell'interpretazione dei referti anatomopatologici (Tabella 2).

La terapia delle non-EoE EGIDs deriva dall'esperienza raggiunta nella gestione dei pazienti con EoE.

La terapia nutrizionale è considerata, quando applicabile e in assenza di complicanze cliniche, il primo approccio terapeutico. Le diete di eliminazione di 6 o più alimenti (non corrispondenti all'esito dei test allergologici) e le formule elementari rappresentano le opzioni terapeutiche di prima linea. Sebbene efficace in > 75% dei pazienti, la terapia nutrizionale è gravata da scarsa compliance e costi elevati. Nelle forme severe o quando le condizioni nutrizionali lo impediscono, gli steroidi sistemici sono considerati i farmaci di prima linea. Prednisone (20 - 40 mg/die o 0,5 - 1 mg/kg/die per 2 settimane e decalage in 6-8 settimane) e budesonide (9 mg/die in fase acuta, 6 mg/die durante il mantenimento) sono risultati efficaci nel 50-90% dei casi trattati. Gli effetti collaterali degli steroidi sono ampiamente noti e riguardano la crescita staturale, la mineralizzazione dell'osso e il metabolismo glucidico. Altri farmaci come il montelukast e la mesalazina sono stati proposti in un limitato numero di case series e con risultati ancora poco chiari. Nelle rare forme refrattarie sono stati utilizzati con efficacia agenti immunosoppressori (azatioprina) e farmaci biologici, come gli inibitori del TNF α (Infliximab e Adalimumab).

In conclusione, le non-EoE EGIDs rappresentano delle patologie in aumento di cui non disponiamo ancora di linee guida diagnostico-terapeutiche né di consistenti conoscenze eziologiche. Gastroenterologi ed allergologi pediatri dovrebbero sospettare queste patologie soprattutto nei bambini con storia di atopia e in presenza di sintomi gastrointestinali persistenti e non responsivi alle comuni terapie.

Tabella 1. Sintomatologia clinica

	Gastrite eosinofila	Gastroenterite eosinofila	Colite eosinofila
Interessamento della mucosa intestinale	Dolore addominale Vomito	Dolore addominale Vomito Calo ponderale Malassorbimento	Dolore addominale Diarrea -talora ematica
Interessamento della tonaca muscolare	Ostruzione intestinale	Ostruzione intestinale	Ostruzione intestinale
Interessamento della tonaca sierosa	Ascite eosinofila	Ascite eosinofila	Ascite eosinofila

Tabella 2. *Cut-off* di eosinofili tissutali/hpf secondo Collins *et al.*

	Valori
EoG	>30 Eo/Hpf
EoGE	>52 Eo/Hpf nel duodeno >56 Eo/Hpf nell'ileo
EoC	>100 Eo/Hpf nel colon di destra >84 Eo/Hpf nel colon trasverso e discendente >64 Eo/Hpf nel sigma-retto
Eosinofilia colica	>50 Eo/Hpf nel colon di destra >35 Eo/Hpf nel colon trasverso >25 Eo/Hpf nel colon di sinistra