

Godwin B, Wilkins B, Muir AB. **Review Article: EoE disease monitoring: Where we are and where we are going.** *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019 Dec 9.

A cura della Commissione Diagnostica Allergologica della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP).

Simona Barni, Stefania Arasi, Davide Caimmi, Fernanda Chiera, Pasquale Comberiati, Carla Mastroianni, Umberto Pelosi e Francesco Paravati

Questo lavoro è una revisione della letteratura sugli strumenti a nostra disposizione per diagnosticare l'esofagite eosinofila (EoE) e sulle future innovazioni che permetterebbero di definire meglio la patologia attraverso una medicina personalizzata.

Lo stato dell'arte: dove siamo (Figura 1)

L'esofagite eosinofila è una patologia allergica dell'esofago che colpisce adulti e bambini ed è definita dalla presenza di un infiltrato eosinofilo nella mucosa esofagea di più di 15 eosinofili per campo ad alto ingrandimento.

La diagnosi e il monitoraggio dell'attività della EoE si basano sulla biopsia esofagea attraverso l'esofago-gastro-duodeno-scopia (EGDS), un'indagine invasiva che richiede anche una procedura di sedazione con i rischi ad esse correlate.

Nel corso degli anni sono stati stilati diversi questionari per dare un punteggio ai sintomi presentati dai pazienti che potessero correlare con l'attività della malattia. Purtroppo nessuno score ha mostrato sinora una sensibilità buona per monitorare l'eosinofilia esofagea.

Quindi, ad oggi, il gold standard per la diagnosi della EoE è l'EGDS con biopsia. La biopsia è fondamentale anche per il monitoraggio della risposta terapeutica. Essendo una malattia "patchy", è necessario effettuare più di una biopsia durante la stessa EGDS. Il prelievo di 3 campioni istologici raggiunge una sensibilità del 97%, sensibilità che aumenta se la biopsia è eseguita in diverse sedi esofagee (porzione prossimale e distale dell'esofago). I trials clinici esistenti in letteratura non utilizzano gli stessi criteri endoscopici-istologici per definire in remissione la malattia, quindi, risulta difficile paragonare l'efficacia dei diversi trattamenti.

Un recente passo in avanti dal punto di vista del monitoraggio endoscopico è rappresentato dall'endoscopia trans-nasale che viene eseguita a paziente sveglio, in regime ambulatoriale, riducendo i costi e gli sprechi di tempo sia per il paziente che per il personale sanitario. Le biopsie campionate attraverso l'endoscopia trans-nasale si sono dimostrate non statisticamente differenti rispetto a quelle ottenute attraverso una endoscopia standard.

L'esofago-gramma non può essere utilizzato per quantificare il numero di eosinofili mucosali ma serve per monitorare l'attività di malattia attraverso la valutazione di eventuali anelli o restringimenti di calibro esofagei e può essere, quindi, utilizzato come guida per effettuare una EGDS con dilatazione.

Prospettive future: dove stiamo andando (Figura 1)

La diagnosi di EoE e i cambiamenti terapeutici a cui sono sottoposti i pazienti si basano sul risultato istologico ottenuto tramite endoscopia, una procedura invasiva. Se riuscissimo ad ottenere i campioni di mucosa esofagea attraverso indagini meno invasive o altro materiale biologico (ad esempio urina, sangue, saliva) che correli con l'attività di malattia sarebbe più facile e meno invasivo monitorare la risposta del paziente al trattamento terapeutico.

Un esame strumentale, attualmente in corso di validazione, è lo string-test esofageo (EST) che consiste in un filo di nylon alla cui estremità distale è attaccata una capsula di gelatina. Il paziente deglutisce la capsula mentre la parte prossimale del filo viene fissata sulla guancia del paziente.

Quando il filo è rimosso, dopo un'ora, il campione viene analizzato andando a ricercare proteine di origine eosinofila. Lo string-test si è dimostrato sensibile nel monitorare l'eosinofilia esofagea ma ulteriori studi sono necessari per confermare questi risultati.

Il cytosponge è un altro strumento minimamente invasivo che ha mostrato risultati promettenti nel monitorare l'attività di malattia. Consiste in una spugna racchiusa in una capsula che si dissolve entro 5 minuti dal suo ingresso nello stomaco. Una volta che la capsula è disciolta, la spugna viene ritirata all'esterno attraverso un filo a cui è attaccata. I campioni che sono prelevati dalla spugna vengono colorati con ematosilina ed eosina e, quindi, analizzati.

Per quanto riguarda l'utilizzo di altri campioni biologici (sangue, saliva, urine), purtroppo, ad oggi non è stato trovato nessun marcatore in grado di monitorare l'attività di malattia.

Medicina personalizzata e caratterizzazione fenotipica della EoE

Un limite della biopsia attraverso EGDS è quello di non riuscire ad ottenere gli strati più profondi della mucosa esofagea, cioè la sottomucosa (lamina propria e muscolaris mucosae) dove avvengono i processi di rimodellamento e, quindi, importanti per definire la malattia "attiva".

Il FLIP (endoluminal functional imaging system) è una nuova tecnologia che ha lo scopo di misurare la pressione-geometria di un organo cavo utilizzato per valutare il diametro esofageo e la sua pressione in corso di attività di EoE. I primi studi eseguiti su una popolazione adulta hanno dimostrato che in corso di EoE si riduce la distensibilità esofagea e che questa riduzione predice i sintomi di disfagia e impatto esofageo e quindi la necessità di una dilatazione esofagea.

In studi effettuati sulla popolazione pediatrica si sono ottenuti gli stessi risultati in più, al contrario di quello che è stato visto negli adulti, la distensibilità esofagea varia a seconda dei pazienti con EoE attiva o inattiva.

L'impedenza mucosale (MI) è un catetere che passando attraverso l'endoscopio misura la conduttività dell'epitelio esofageo. La misura dell'impedenza mucosale si è dimostrata essere inversamente correlata alla conta degli eosinofili esofagei e alla dilatazione degli spazi intercellulari così da differenziare l'EoE dalla malattia da reflusso gastro-esofageo. Questa nuova tecnica è stata validata in pazienti pediatrici nei quali ha mostrato una minore resistenza nei pazienti con malattia attiva verso pazienti con malattia in remissione. Attualmente questa procedura è utilizzata solo a scopo di ricerca, ma capire la variazione dell'integrità mucosale dell'esofago fornirebbe nuove informazioni sulla patofisiologia della EoE e potrebbe caratterizzare meglio il fenotipo di EoE del singolo paziente.

L'analisi trascrittomiche ha trovato diversità nella popolazione di pazienti affetti da EoE. L'analisi si basa sullo studio quantitativo della PCR dei 95 geni maggiormente disregolati nella EoE chiamato pannello diagnostico (EDP). Questo pannello diagnostico è utilizzato per correlare le caratteristiche cliniche, endoscopiche e istologiche con i risultati trascrittomici rilevando 3 diversi endotipi di EoE: l'endotipo 1 o lieve, endotipo 2 che caratterizza i pazienti che sono refrattari al trattamento con steroidi topici e l'endotipo 3 in cui i pazienti hanno avuto un esordio di malattia in età adulta e mostrano un calibro esofageo ridotto. Un limite dell'analisi trascrittomiche è che questa può variare nello stesso paziente a seconda della fase di malattia in cui esso si trova. Con queste informazioni c'è la possibilità di prevedere la prognosi del singolo paziente (ad esempio possibile necessità di endoscopia dilatativa) e di predire anche la risposta alla terapia.

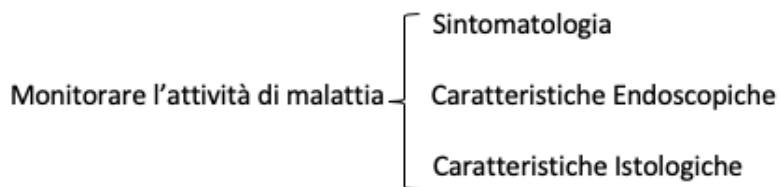
Infine, esiste l'analisi di polimorfismi di singoli nucleotidi (SNP) che sono associati alla EoE come ad esempio la linfopoietina timica stromale (TSLP) che è stato il primo gene ad essere individuato che rappresenta il trigger della cascata infiammatoria inducendo una infiammazione di tipo Th2

Esistono altri SNP che sono sotto indagine e che mettono in correlazione il genotipo con il fenotipo offrendo, quindi, un possibile sviluppo di una terapia personalizzata.

In conclusione, avere la possibilità di comprendere le basi molecolari della malattia della EoE ci permetterebbe di caratterizzare meglio la patologia e, quindi, attuare una terapia personalizzata, cucita ad hoc su ogni singolo paziente.

Figura 1.

Dove siamo



Dove stiamo andando

