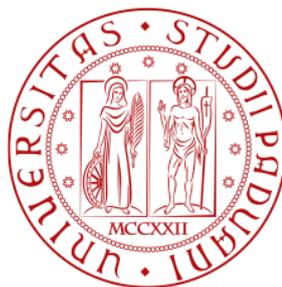


**8** 1222 • 2022  
ANNI



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO  
IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche**

**U.O.C. Gastroenterologia**

Direttore: Ch.mo Prof. Fabio Farinati

TESI DI LAUREA

**VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA CLINICA,  
ENDOSCOPICA E ISTOLOGICA  
AL TRATTAMENTO CON INIBITORI DI  
POMPA PROTONICA E CORTICOSTEROIDI  
TOPICI NELL'ESOFAGITE EOSINOFILA.**

**Relatore:** Prof. Edoardo Vincenzo Savarino

**Correlatrice:** Dott.ssa Daria Maniero

**Laureando:** Paolo Cordua

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022



# INDICE

<b>RIASSUNTO</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUZIONE</b>	<b>5</b>
<b>ANATOMIA DELL'ESOFAGO</b>	<b>5</b>
<b>ESOFAGITE EOSINOFILA</b>	<b>6</b>
EPIDEMIOLOGIA	6
FATTORI DI RISCHIO	8
<b>Fattori Genetici</b>	<b>8</b>
<b>Fattori Ambientali</b>	<b>10</b>
EZIOPATOGENESI E FISIOPATOLOGIA	12
<b>Alterazione della barriera epiteliale</b>	<b>13</b>
<b>Ruolo delle molecole infiammatorie</b>	<b>14</b>
<b>Ruolo delle cellule infiammatorie</b>	<b>15</b>
<b>Ruolo del Microbiota</b>	<b>16</b>
<b>Rimodellamento Esofageo</b>	<b>17</b>
PRESENTAZIONE CLINICA	17
DIAGNOSI	20
<b>Procedimento Diagnostico</b>	<b>20</b>
<b>Diagnosi Differenziale</b>	<b>22</b>
TRATTAMENTO	23
<b>Algoritmo terapeutico</b>	<b>23</b>
<b>Terapia Farmacologica</b>	<b>24</b>
<b>Terapia Dietetica</b>	<b>30</b>
<b>Terapia Endoscopica</b>	<b>32</b>
<b>Altri trattamenti</b>	<b>32</b>
PROGNOSI e VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA TERAPEUTICA	33
<b>SCOPO DELLO STUDIO</b>	<b>37</b>
<b>MATERIALI E METODI</b>	<b>37</b>
<b>DISEGNO DELLO STUDIO</b>	<b>37</b>
<b>DATI RACCOLTI</b>	<b>38</b>
<b>DEFINIZIONI DI OUTCOME</b>	<b>39</b>
<b>ANALISI STATISTICA</b>	<b>40</b>
<b>RISULTATI</b>	<b>40</b>
<b>TRATTAMENTO CON PPI</b>	<b>43</b>
<b>TRATTAMENTO CON TCS</b>	<b>49</b>

<b>TRATTAMENTO COMBINATO</b>	<b>56</b>
<b>TRATTAMENTO MANTENUTO NEL TEMPO</b>	<b>61</b>
<b>CONFRONTO FRA I TRATTAMENTI DI INDUZIONE</b>	<b>64</b>
<b>SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO</b>	<b>66</b>
<b>DISCUSSIONE e CONCLUSIONI</b>	<b>66</b>
<b>ABBREVIAZIONI</b>	<b>70</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>72</b>

## RIASSUNTO

**Background:** L'Esofagite Eosinofila (EoE) è una malattia immuno-mediata, cronica e recidivante che colpisce nel mondo 34.4 persone ogni 100.000 abitanti. L'EoE è caratterizzata dall'infiltrazione di granulociti eosinofili a livello della mucosa esofagea che nel tempo porta a un rimodellamento fibro-stenotico, responsabile dei sintomi da disfunzione esofagea. Per andare in remissione, la patologia necessita di un trattamento farmacologico continuo e di un follow-up periodico di tipo ambulatoriale, endoscopico e istologico.

**Scopo dello studio:** lo scopo dello studio è quello di valutare l'outcome clinico, endoscopico e istologico dei pazienti con EoE trattati con PPI, Corticosteroidi Topici o terapia combinata per determinare la percentuale di remissione della malattia nel breve e nel medio-lungo termine.

**Materiali e metodi:** lo studio osservazionale di coorte monocentrico ha valutato pazienti con diagnosi di EoE che hanno intrapreso un percorso di follow-up presso l'U.O.C. di Gastroenterologia di Padova. Di questi pazienti sono stati valutati il trattamento assunto e la successiva risposta sintomatologica, endoscopica (valutata mediante EREFS score) e istologica (valutata mediante numero di eosinofili/HPF).

**Risultati:** sono stati inclusi nello studio 174 pazienti con EoE, di cui 145/174 (83.3%) maschi, con età media di  $36.7 \pm 15.3$  anni ed età media alla diagnosi di  $31.1 \pm 15.8$  anni, i quali si sono sottoposti ad almeno un follow-up endoscopico ed istologico dopo il trattamento. I dati relativi alla terapia di induzione (t1) con PPI hanno messo in luce che la remissione endoscopica si ottiene in 45/109 (41.3%) pazienti, la remissione istologica in 44/109 (40.4%) pazienti e la remissione clinica in 73/109 (67%) pazienti. Inoltre, nel tempo (t2, t3, t4), i PPI hanno mantenuto la remissione endoscopica di malattia nel  $62.1\% \pm 16.9\%$ , la remissione istologica nel  $55.2\% \pm 28.5\%$  e la remissione clinica nel  $80.4\% \pm 20.9\%$ .

I dati relativi alla terapia di induzione (t1) con TCS hanno messo in luce che la remissione endoscopica si è ottenuta in 11/24 (45.8%) pazienti, la remissione istologica in 15/24 (62.5%) pazienti e la remissione clinica in 14/24 (58.3%) pazienti. Inoltre, nel tempo (t2, t3, t4, t5), i TCS hanno mantenuto la remissione

endoscopica di malattia nel  $49.7\% \pm 29.1\%$ , la remissione istologica nel  $58.3\% \pm 22.7\%$  e la remissione clinica nel  $76.8\% \pm 25.3\%$ .

I dati relativi alla terapia di induzione (t1) con trattamento combinato (TCS+PPI) hanno messo in luce che la remissione endoscopica si è ottenuta in 20/41 (48.8%) pazienti, la remissione istologica in 20/41 (48.8%) pazienti e la remissione clinica in 26/41 (63.4%) pazienti. Inoltre, nel tempo (t2, t3, t4, t5), il trattamento combinato (TCS+PPI) ha mantenuto la remissione endoscopica di malattia nel  $63.9\% \pm 11.1\%$ , la remissione istologica nel  $58.3\% \pm 22.7\%$  e la remissione clinica nel  $72.6\% \pm 3.9\%$ .

**Conclusioni:** i risultati dello studio confermano l'efficacia del trattamento con PPI e TCS, in mono-terapia e in combinazione, nell'indurre la remissione della malattia, con tassi di risposta endoscopica, clinica ed istologica che si conservano nel tempo in circa il 60% dei pazienti responsivi. Questi dati confermano inoltre la marcata variabilità di risposta dei pazienti con EoE alle attuali terapie farmacologiche, così come la necessità di nuovi farmaci che possano determinare una risposta clinica ed endoscopica maggiore in induzione e in mantenimento.

## ABSTRACT

**Background:** Eosinophilic Esophagitis (EoE) is an immune-mediated, chronic, relapsing disease that affects 34.4 people per 100.000 population worldwide. EoE is characterized by an eosinophilic inflammatory infiltrate in the esophageal mucosa which leads to fibro-stenotic esophageal remodeling and esophageal dysfunction symptoms. To induce and maintain disease remission, EoE requires continuous pharmacological treatment and periodic outpatient, endoscopic and histologic follow-up.

**Aim of the study:** the aim of the study is to evaluate EoE patients' clinical, endoscopic, and histologic response to PPI and/or Topical Corticosteroids treatment and to measure the rate of disease remission in the short-term and mid to long-term.

**Materials and Methods:** the monocentric observational cohort study evaluated 174 EoE patients followed by the Gastroenterology Unit of the University of Padua Hospital from August 2011 to November 2022. Their treatment and subsequent symptomatic, endoscopic (assessed by EREFS score) and histologic (assessed by eosinophil/HPF count) responses were collected.

**Results:** out of 174 EoE patients included in the study, 145/174 (83.3%) were males, with a mean age of  $36.7 \pm 15.3$  years and mean age at diagnosis of  $31.1 \pm 15.8$  years, who had at least one endoscopic and histologic follow-up after treatment. Data on PPI treatment as induction therapy (t1) revealed that endoscopic remission is achieved in 45/109 (41.3%) patients, histologic remission in 44/109 (40.4%) patients and clinical remission in 73/109 (67%) patients. Furthermore, over time (t2, t3, t4), PPIs maintained endoscopic disease remission in  $62.1\% \pm 16.9\%$ , histologic remission in  $55.2\% \pm 28.5\%$  and clinical remission in  $80.4\% \pm 20.9\%$ . Data on TCS treatment as induction therapy (t1) revealed that endoscopic remission was achieved in 11/24 (45.8%) patients, histologic remission in 15/24 (62.5%) patients and clinical remission in 14/24 (58.3%) patients. Furthermore, over time (t2, t3, t4, t5), TCSs maintained endoscopic disease remission in  $49.7\% \pm 29.1\%$ , histologic remission in  $58.3\% \pm 22.7\%$  and clinical remission in  $76.8\% \pm 25.3\%$ . Data on combined treatment (TCS+PPI) as induction therapy (t1) revealed that endoscopic remission was achieved in 20/41 (48.8%) patients, histologic remission

in 20/41 (48.8%) patients and clinical remission in 26/41 (63.4%) patients. Furthermore, over time (t2, t3, t4, t5), combined treatment (TCS+PPI) maintained endoscopic remission of disease in  $63.9\% \pm 11.1\%$ , histologic remission in  $58.3\% \pm 22.7\%$  and clinical remission in  $72.6\% \pm 3.9\%$ .

**Conclusions:** our study results confirm the efficacy of PPI and TCS treatment, both as mono-therapy and combined treatment, to induce disease remission in EoE patients, with rates of maintenance clinical, endoscopic and histologic response of about 60% over time. Moreover, our data confirm the high variability in terms of treatment response to current EoE treatments as well as the need of having novel therapeutic options to improve disease management and control.

## INTRODUZIONE

### ANATOMIA DELL'ESOFAGO

L'esofago è un tratto del canale alimentare superiore che decorre dall'alto al basso, fa seguito alla faringe e si congiunge allo stomaco; è lungo complessivamente 25-26 cm e si distinguono una porzione cervicale di 4-5 cm, una porzione mediastinica di circa 16 cm, una porzione diaframmatica di 1-2 cm, contenuta nell'orifizio esofageo del diaframma, e una porzione addominale, lunga circa 3 cm rivestita anteriormente dal peritoneo (1).

La mucosa esofagea è costituita da un epitelio pavimentoso, pluristratificato, non cheratinizzato, da una lamina propria sottostante e dalla *muscularis mucosae*. La mucosa esofagea termina in maniera abbastanza netta a livello della giunzione squamo-colonnare, con il passaggio dall'epitelio pavimentoso pluristratificato dell'esofago alla mucosa di secrezione colonnare monostratificata dello stomaco (1,2).

La sottomucosa presenta delle ghiandole tubulari ramificate a secrezione mucosa e contiene alcuni piccoli gangli nervosi parasimpatici, formanti il plesso nervoso di Meissner. La tonaca muscolare dell'esofago è costituita da uno strato interno a fasci circolari e uno esterno a fasci longitudinali e, interposto tra i due, si trova il plesso nervoso mioenterico di Auerbach, formato dall'insieme di piccoli gangli nervosi parasimpatici (2).

Da un punto di vista funzionale, l'esofago è caratterizzato dalla presenza dello Sfintere Esofageo Superiore (SES), che si estende per circa 2-4 cm nella porzione cervicale dell'esofago. È una zona di alta pressione che impedisce il reflusso del contenuto gastrico nelle vie aeree e allo stesso tempo limita l'ingresso di aria in esofago durante l'inspirazione; si rilascia durante la deglutizione, il vomito e l'eruttazione (3). Il Corpo Esofageo è responsabile del processo di peristalsi che si avvia in seguito all'ingestione del bolo alimentare attraverso il SES. (3). Infine è presente lo Sfintere Esofageo Inferiore (SEI), posto a livello della giunzione Esofago-Gastrica: è una struttura valvolare spazialmente allineata al Diaframma Crurale che impedisce il reflusso gastroesofageo durante i periodi di chiusura, mentre si rilascia per favorire il passaggio del bolo allo stomaco, o durante l'eruttazione e il vomito (3).

## ESOFAGITE EOSINOFILA

L'Esofagite Eosinofila (EoE) è una patologia cronica e progressiva, caratterizzata da una disfunzione a carico dell'esofago e dalla presenza di infiammazione mediata dai linfociti T-helper di tipo 2, ed è probabilmente innescata da un'alterata risposta immunitaria ad allergeni di tipo alimentare e/o ad aero-allergeni (4). A livello istologico, si riscontra la presenza di un infiltrato infiammatorio di tipo eosinofilo; clinicamente nella popolazione pediatrica si presenta con sintomi quali vomito, reflusso gastroesofageo, epigastralgie e difficoltà nella crescita, mentre nell'adulto sono più ricorrenti i sintomi da disfunzione esofagea quali la disfagia e l'arresto del bolo (*food impaction*) (5).

### EPIDEMIOLOGIA

L'EoE rappresenta la seconda causa più frequente di esofagite cronica dopo la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) nell'adulto e la principale causa di disfagia nei bambini e nei giovani adulti (5). Ad oggi La sua prevalenza è di 34.4 casi ogni 100.000 abitanti, è più frequente negli adulti (42.2 casi su 100.000 negli adulti vs 34 su 100.000 nei bambini con meno di 16 anni) (6) e nella popolazione bianca occidentale (Figura 1); inoltre, sembra colpire particolarmente il sesso maschile con un rapporto maschi:femmine pari a 3:1 (7).

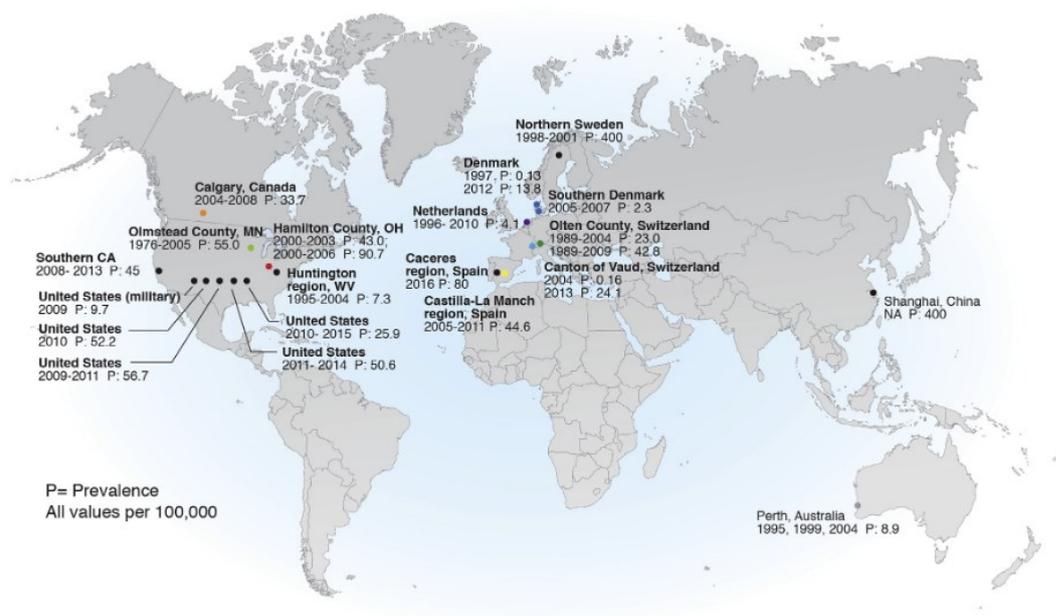


Figura 1: Dati sulla Prevalenza Mondiale dell'EoE (8).

L'età media di insorgenza è compresa tra i 20 e i 40 anni e la sua incidenza è di 7.7 per 100.000 abitanti l'anno nella popolazione adulta e di 6.6 per 100.000 abitanti l'anno in quella pediatrica (6). L'EoE ha presentato un incremento della sua incidenza negli ultimi 20 anni (Figura 2) (8), fenomeno osservato anche per altre patologie atopiche quali asma, dermatite atopica, rinite allergica e allergie alimentari indotte da IgE, tutte patologie che risultano di frequente riscontro nell'anamnesi personale o familiare dei pazienti con EoE (9,10). Le possibili cause di questo fenomeno sono l'aumento della consapevolezza della malattia e la maggiore tendenza ad effettuare biopsie esofagee durante l'esofagogastroduodenoscopia (EGDS), nonché la maggior esposizione ai fattori di rischio ambientali (11).

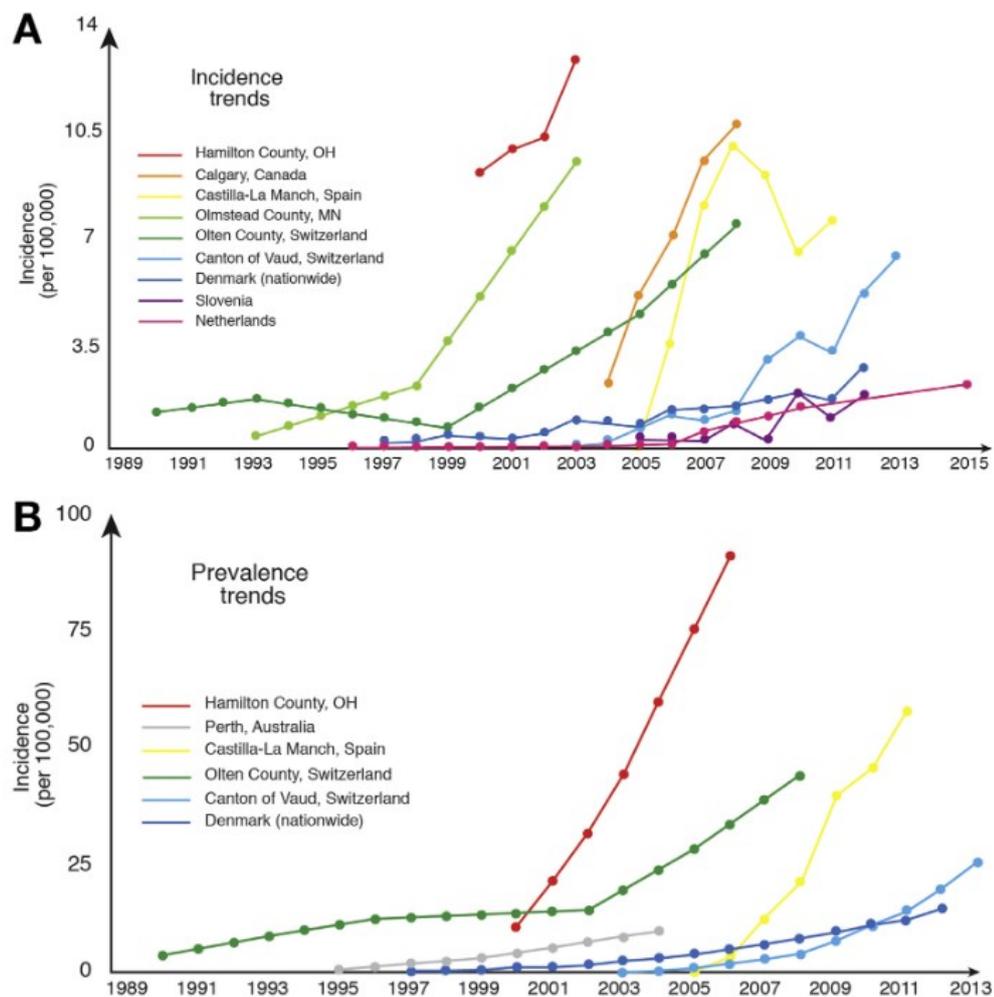


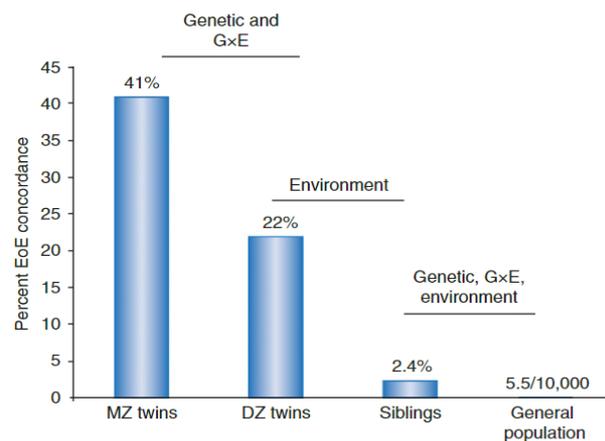
Figura 2: Dati sull'andamento dell'Incidenza [A] e della Prevalenza [B] dell'EoE (8).

## FATTORI DI RISCHIO

L'EoE è una patologia con base allergica e per questo motivo diversi allergeni alimentari sono stati identificati come possibili responsabili della patogenesi, tra questi il latte, il grano, le uova, la soia ecc.; essendo considerati tra i principali fattori scatenanti della patologia, la loro eliminazione dalla dieta rappresenta una delle strategie di gestione dell'EoE. Tuttavia, alcuni studi suggeriscono che anche gli aero-allergeni come i pollini svolgano un ruolo nella patogenesi della malattia (12,13). Queste evidenze sono in linea con quanto si riscontra nei pazienti affetti da EoE, che molto spesso presentano comorbidità di tipo atopico quali la dermatite atopica (6-46%), allergie alimentari IgE-mediate (24-68%), asma e rinite allergica (57-70%), che condividono con l'EoE diversi fattori di rischio quali fattori genetici, ambientali e immunologici (14).

### Fattori Genetici

È noto che la familiarità per l'EoE sia uno tra i fattori di rischio implicati nello sviluppo della patologia stessa, come si può osservare in Figura 3: l'EoE ha una frequenza del 41% tra i gemelli monozigoti, del 22% tra i gemelli dizigoti e del 2,4% tra i fratelli. Da questi dati si evidenzia un rischio di predisposizione genetica della malattia del 15% associato ad un rischio dell'81% dato da fattori ambientali (15).



**Figura 3:** Le diverse percentuali di ricorrenza dell'EoE nei fratelli e nella popolazione generale supporta il ruolo dei fattori di rischio genetici e ambientali per l'EoE. DZ: dizigote; GxE: gene-by-environment; MZ: monozigote (15).

Studi di associazione genome-wide (GWAS) hanno identificato i loci genetici più frequentemente associati all'EoE (Tabella 1), tra cui si riscontrano loci implicati

nella via di segnale di Th2 (TLSP, CRLF2, CCL26/eotassina-3), nella regolazione della funzionalità della barriera epiteliale esofagea (CAPN14, STAT6, DSG1, FLG) e loci ricorrenti anche nelle diverse comorbidity di tipo atopico associate all'EoE (TLSP, LRRC32, EMSY). Ne sono stati identificati molti altri, tuttavia il loro ruolo nella patogenesi dell'EoE non è ancora stato definito (4,15,16).

Tabella 1: elenco dei geni di rischio identificati e delle rispettive funzioni (16)

Genetic Risk Loci	Gene at and Near Risk Variants	p-Value in Case of GWAS Approach (or the Approach Used)	Known Function/Possible Pathogenic Mechanisms	
2p23.1	CAPN14	$5 \times 10^{-10}$	Encodes a proteolytic enzyme specific to the esophagus that is induced by IL-13 and involved in epithelial homeostasis and repair	
	CCL26 ( <i>eotaxin-3</i> )	(candidate gene)	A potent eosinophil chemoattractant and activating factor induced by IL-13	
	CRLF2	(candidate gene)	TSLP receptor	
	FLG	(candidate gene)	Esophageal barrier function	
	IL-5/IL-13	(PheWAS)	Th2 signaling	
11q13.5	LRRC32 C11orf30 (EMSY) CAPN5	$4 \times 10^{-11}$	LRRC32 is a TGF- $\beta$ binding protein. Possibly TGF- $\beta$ signaling/epithelial protease function/barrier function EMSY is involved in transcriptional regulation	
	12q13	STAT6	$2 \times 10^{-6}$	IL-13 responsive transcription factor, Th2 development
		TGF $\beta$ 1	(candidate gene)	Th2 skewing and fibrosis
5q22.1	TLSP WDR36	$3 \times 10^{-9}$	Potent Th2 skewing Induces Th2 cell development and activates eosinophils and basophils	
19q13.11	ANKRD27 PDCD5 RCS9BP	$2 \times 10^{-9}$	ANKRD27 inhibits the SNARE complex PDCD5 is involved in apoptotic pathways RCS9BP is not expressed in the esophagus or by immune cells	
18q12.1	DSG1 DCC	(mapping/sequencing/phenotype association) $7 \times 10^{-6}$	Regulates esophageal epithelial barrier function	
	TCF $\beta$ R1/TCF $\beta$ R2/PBN	(phenotype association)	Th2 skewing and fibrosis	
	PTEN	(phenotype association)	Regulation of eosinophil response	
	STAT3	(phenotype association)	Engagement in signal pathway of growth factors, hormones and multiple cytokines	
	SPINK5	(phenotype association)	Esophageal barrier function	
	DOCK8	(phenotype association)	Potent role in T-cell homeostasis	

La review di Kottyan e Rothenberg del 2017 ha inoltre evidenziato una correlazione dell'EoE sia con malattie genetiche a trasmissione mendeliana sia con malattie del tessuto connettivo come quelle descritte in tabella Tabella 2 (15).

**Tabella 2:** Elenco delle Malattie mendeliane associate all'EoE (15).

Mendelian disease associated with EoE	Genetic mutation	Plausible etiologic mechanism
Loeys-Dietz syndrome (LDS)	Mutations in transforming growth factor beta receptors 1 and 2 ( <i>TGFBR1</i> and <i>TGFBR2</i> , respectively)	Enhanced transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) signaling
Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type	Unknown—other subtypes of Ehlers-Danlos syndrome are caused by mutations in collagen genes	Disrupted joint and skin development; increased activity of TGF- $\beta$ due to altered binding by extracellular matrix
Severe atopy syndrome associated with metabolic wasting (SAM syndrome)	Homozygous mutations in desmoglein 1 ( <i>DSG1</i> )	Disrupted epithelial barrier
Netherton's syndrome	Loss-of-function mutations in skin protease inhibitor, kazal type 5 ( <i>SPINK5</i> )	Unrestricted protease activity of kallikrein 5 and 7 (KLK5, KLK7)
PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS)	Mutations in phosphatase and tensin homolog ( <i>PTEN</i> )	Inhibited regulation of the phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase (PI3K) signaling pathway
Autosomal dominant hyper-IgE syndrome	Deleterious mutations in signal transducer and activator of transcription 3 ( <i>STAT3</i> )	Dysregulated response to IL-6 and possibly IL-5
Autosomal recessive form of hyper-IgE syndrome	Loss-of-function mutations in dedicator of cytokinesis 8 ( <i>DOCK8</i> )	Loss of T-cell homeostasis; lack of durable secondary antibody response against specific antigens

## Fattori Ambientali

Il rapido aumento dell'incidenza dell'EoE indica come i fattori di rischio ambientali abbiano un ruolo rilevante nello sviluppo della patologia. La review di Jensen et al. (17) sostiene che una delle teorie che spiega questo fenomeno è l'*ipotesi dell'igiene*, la quale sostiene che un ambiente eccessivamente igienico, sebbene importante per la riduzione delle malattie infettive, avrebbe degli effetti negativi sull'equilibrio ospite-microbiota, necessario per lo sviluppo del sistema immunitario, e determinerebbe uno sbilanciamento dello stesso verso risposte immunitarie di tipo 2. È stato dimostrato che questo fenomeno si verifica specialmente in seguito a determinate esposizioni, che maggiormente si associano al rischio di sviluppare un'EoE: la febbre e le infezioni materne in gravidanza, il parto pretermine e il parto cesareo, l'uso di antibiotici da parte della madre o del bambino, l'assenza di allattamento al seno, la permanenza nel reparto di terapia intensiva neonatale (NICU), il mancato possesso di un animale domestico in casa e l'uso di anti-acidi durante l'infanzia o in gravidanza, in particolare gli inibitori della pompa protonica (PPI), in quanto il loro utilizzo è stato associato alla formazione di nuovi anticorpi IgE specifici per gli alimenti. (12,17–19). A sostegno di quanto detto sopra, è stato dimostrato che l'infezione da *Helicobacter pylori*, attivando una risposta immunitaria di tipo Th1, è inversamente associata alla malattia (20).

Alcuni studi hanno inoltre dimostrato che la probabilità di sviluppare un'EoE è più elevata durante la stagione dei pollini (21), nei soggetti che vivono in aree rurali e con bassa densità di popolazione (22) e nelle zone climatiche fredde (23).

Per quanto riguarda invece i fattori comportamentali, il fumo e l'assunzione frequente di alcol si sono dimostrati fattori di rischio; per quanto riguarda l'utilizzo di farmaci, l'immunoterapia orale e sublinguale si correlano positivamente con lo sviluppo dell'EoE (12), al contrario dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) che si sono dimostrati protettivi (24) (Figura 4).

Infine, lo studio di Dellon et al. (8) ha evidenziato come alcune patologie, tra cui la malattia celiaca, le malattie infiammatorie croniche intestinali e alcune malattie autoimmuni (come la Tiroidite di Hashimoto, la Sclerosi Multipla o l'Artrite Reumatoide), siano associate allo sviluppo di EoE (8) (Tabella 3).

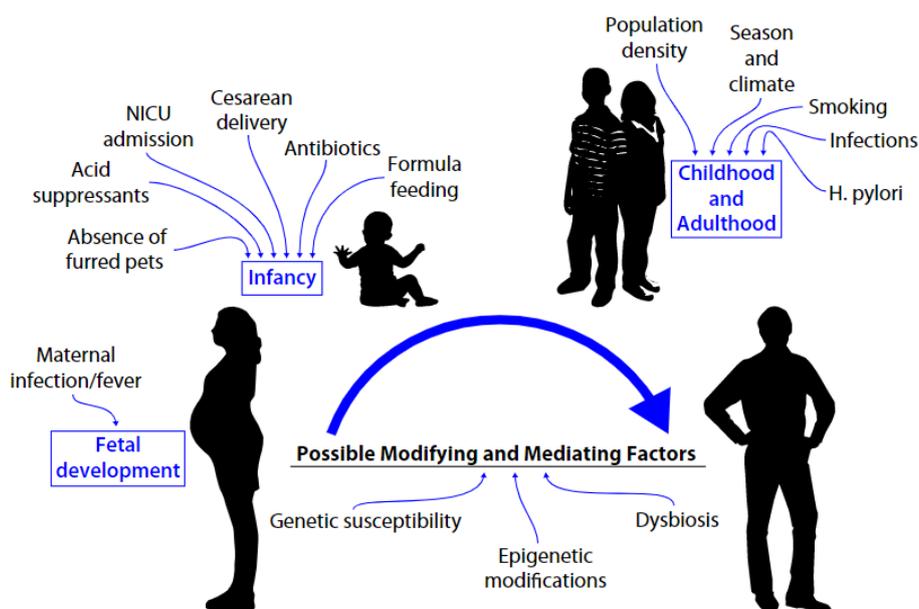


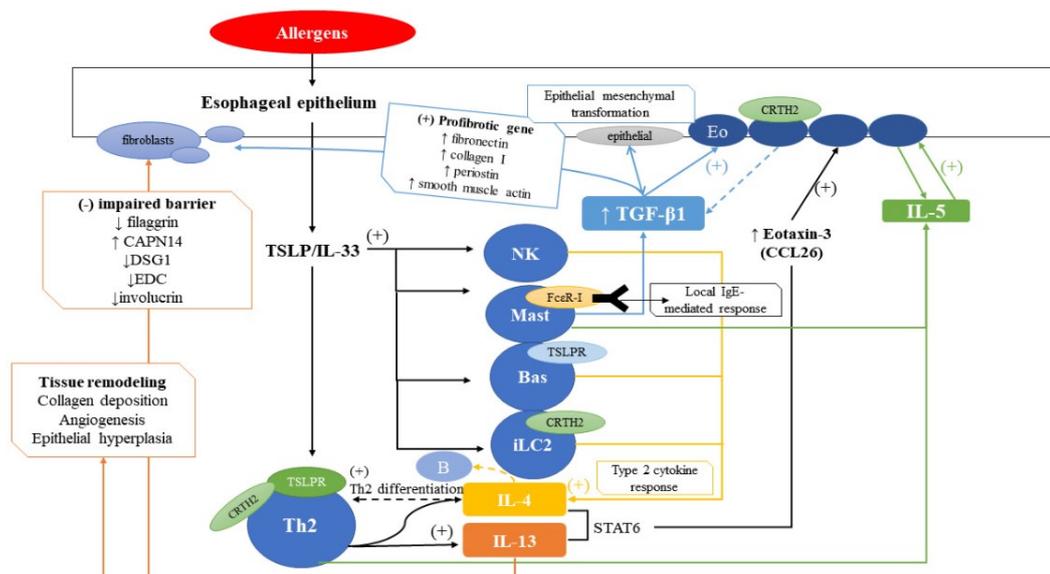
Figura 4: Fattori di rischio individuati per l'EoE e il loro impatto durante le varie fasi della vita (17).

**Tabella 3:** Elenco dei fattori di rischio e delle patologie associate all'EoE (8).

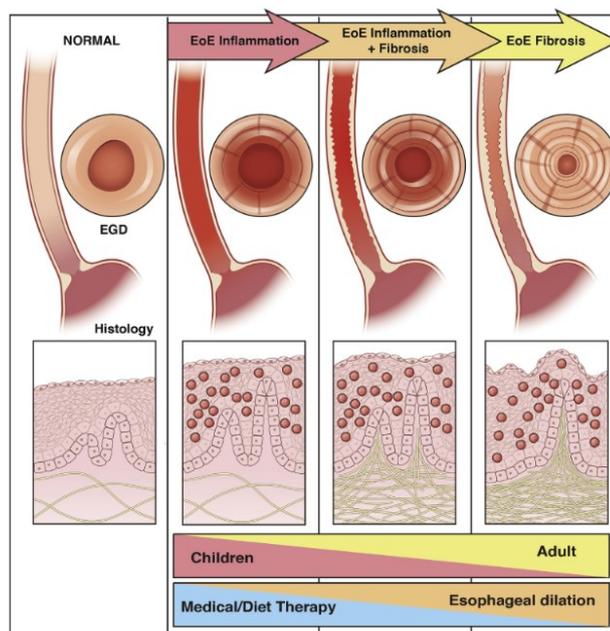
Risk factor	Comment
Aeroallergens <sup>10,16,94-96,98,99,154</sup>	Might cause EoE or increase disease activity; can cross react with food allergens; may explain seasonal variation in diagnosis
Food allergens <sup>7,155,156</sup>	Directly trigger EoE; elimination can lead to disease remission
Helicobacter pylori <sup>109-113</sup>	Inversely associated with EoE; decrease in <i>H. pylori</i> prevalence has accompanied increase in EoE prevalence over the last 20 years; mechanistic data lacking
Infections (herpes simplex virus; mycoplasma) <sup>115-118</sup>	Associated with EoE; mechanistic data lacking
Oral or sublingual immunotherapy <sup>120-124</sup>	Causes or induces EoE in certain patients; baseline EoE status for reported cases usually not known prior to immunotherapy
Proton pump inhibitors <sup>126</sup>	Reported to induce IgE antibodies to certain foods
Cold or arid climates <sup>100</sup>	Increased odds of EoE in these climate zones, but not in temperate or tropical zones
Population density <sup>35,101,102</sup>	Odds of EoE increase as population density decreases
Early life factors <sup>104-107</sup>	Antibiotic use, Cesarean section, and preterm delivery increase the odds of pediatric EoE
Connective tissue disorders <sup>133</sup>	Ehlers-Danlos, Marfan syndrome, and Loeys-Dietz syndrome have been associated with EoE
Celiac disease <sup>128-132</sup>	Associated with EoE; EoE is more common in patients with celiac disease than would be expected
Autoimmune conditions <sup>134,135</sup>	Inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, IgA deficiency, multiple sclerosis, and Hashimoto's thyroiditis associated with EoE

## EZIOPATOGENESI E FISIOPATOLOGIA

Ad oggi l'eziopatogenesi dell'EoE non è del tutto chiara ma, come detto nel paragrafo precedente, fattori genetici, ambientali e alterazioni del sistema immunitario sembrano essere coinvolti. Trigger ambientali tra cui allergeni alimentari, aero-allergeni e infezioni agiscono sulla barriera epiteliale esofagea e attivano una serie di cascate citochiniche di tipo 2 (IL-4, IL-13, IL-5 ecc.), che determinano il reclutamento e l'attivazione di cellule Th2, eosinofili, mastociti, basofili e cellule ILC2; tutte queste cellule indeboliscono ulteriormente la barriera epiteliale esofagea, aumentano l'infiltrato infiammatorio e lo mantengono cronicamente: nel tempo questa condizione favorisce il rimodellamento della struttura esofagea sotto forma di degenerazione fibro-stenotica (4,16) (Figura 5, Figura 6).



**Figura 5:** Panoramica della patogenesi dell'EoE con indicazione delle cellule, dei rispettivi recettori, delle citochine e dei geni coinvolti (16).



**Figura 6:** Descrizione della storia naturale dell'EoE (8).

### Alterazione della barriera epiteliale

I pazienti con EoE attiva presentano un'integrità della barriera epiteliale esofagea alterata e ciò contribuisce significativamente al passaggio degli allergeni, e quindi all'innescò della reazione infiammatoria eosinofila tipica. A causa dell'iperpressione dell'enzima CAPN14 e di IL-13 (descritti più avanti), la mucosa esofagea si presenta con caratteristiche quali spongiosi, spazi intercellulari allargati e riduzione delle proteine di giunzione (come DSG1 e FLG) (25). Inoltre,

a causa di un'espressione aberrante della follistatina, è presente un turnover cellulare alterato con cellule basali iperplastiche (25,26).

### **Ruolo delle molecole infiammatorie**

Nel corso del tempo vari studi hanno descritto le citochine presenti con elevati livelli di espressione e coinvolte nel processo patogenetico dell'EoE.

La TSLP e il relativo recettore TSLPR, noto anche come CRLF2 ed espresso dalle cellule Th2 e dai basofili, sono altamente implicati nella patogenesi dell'EoE. In particolare, TSLP viene rilasciata dalle cellule epiteliali attivate in seguito all'esposizione ai fattori trigger e ha un ruolo importante nello stimolare le cellule dendritiche (DC) a promuovere la differenziazione cellulare Th2 (27–29).

L'IL-5, secreta dalle cellule Th2, dai mastociti e dagli eosinofili, promuove l'attivazione, la proliferazione, la sopravvivenza e la chemiotassi degli eosinofili (16).

L'IL-13, citochina chiave nella patogenesi dell'EoE (30), viene secreta dalle cellule Th2, stimola i fibroblasti a rilasciare periostina per promuovere l'adesione e il reclutamento degli eosinofili, e induce il rilascio di eotassina-3 (codificata dal gene CCL26) che viene prodotta principalmente dalle cellule epiteliali esofagee per la chemiotassi eosinofila ed è la chemochina quantitativamente più presente nei pazienti con EoE, indipendentemente da età, sesso e storia di atopia (31). L'IL-13 stimola, inoltre, l'espressione di CAPN14, enzima proteolitico esofageo che down-regola l'espressione di DSG-1, FLG, EDC e involucrina, proteine espresse dalle cellule epiteliali esofagee, determinando l'alterazione delle funzioni di base delle cellule epiteliali e dell'integrità di barriera (31,32). CAPN14 è a sua volta responsabile del rilascio di TSLP e in particolare di STAT6, fattore implicato nello sviluppo delle cellule Th2 e intermediario di segnalazione per l'IL-4 e IL-13 dopo il reclutamento del recettore IL-4R $\alpha$  (25). Infine, indipendentemente dall'eosinofilia, l'IL-13 induce il rimodellamento dei tessuti esofagei favorendo l'iperplasia epiteliale, la deposizione di collagene, l'angiogenesi e la contrattilità della muscolatura liscia (16,25).

L'IL-4, secreta dalle cellule Th2, dalle cellule natural killer (NK) e dai basofili TSLP-dipendenti, induce le cellule B a produrre IgE e promuove la differenziazione delle cellule T naïve in cellule Th2 (16).

Le IgE, immunoglobuline prodotte dalle cellule B e coinvolte nei processi immunitari allergici e contro i parassiti, pur risultando complessivamente elevate nei pazienti con EoE, non hanno un ruolo determinante (16,33). Inoltre, nei pazienti affetti da EoE, l'aumento dei livelli di IgE specifiche per gli alimenti è relativamente modesto rispetto ai pazienti con anafilassi alimentare e comunque il loro dosaggio non è predittivo nell'identificare gli alimenti scatenanti la patologia (34).

Nelle biopsie esofagee di pazienti con EoE sono stati riscontrati anche livelli aumentati di IgG4, sia totali che specifiche per gli antigeni alimentari, tuttavia il loro ruolo nello sviluppo della patologia deve ancora essere approfondito (25,35,36).

Il TGF- $\beta$ 1, prodotto dai mastociti, eosinofili e dalle cellule epiteliali esofagee, è un fattore chiave per la trasformazione delle cellule epiteliali e la fibrosi: ha un effetto pro-fibrotico sui fibroblasti e sulla muscolatura liscia esofagea, inducendo l'espressione di alcuni geni tra cui quelli della fibronectina, del collagene I, della periostina, dell'actina muscolare liscia e del PLN (16).

Diversi studi hanno identificato altri fattori coinvolti nella patogenesi dell'EoE, tra cui l'IL-18 (37), TRAIL, che controlla l'espressione di diverse citochine e causa infiammazione, fibrosi e ipertrofia della muscolatura liscia, (38) e MIF (39).

### **Ruolo delle cellule infiammatorie**

Le citochine precedentemente descritte sono prodotte da diversi tipi di cellule, la principale è una cellula T chiamata pTh2, dall'immunofenotipo CD4<sup>+</sup>, CD161<sup>+</sup>, CRTH2<sup>+</sup> e HPSD<sup>+</sup> (16,40,41); altre sono le cellule ILC2, residenti nei tessuti e anch'esse CRTH2<sup>+</sup>, e cellule iNKT che riconoscono antigeni glicolipidici e proteici attraverso CD1d, portano alla produzione di IgE e favoriscono la sensibilizzazione ad antigeni proteici (16,42).

Per quanto riguarda gli eosinofili, essi sono granulociti prodotti nel midollo osseo e presenti nel sangue in una concentrazione normalmente compresa tra 30 e 330

cellule/ $\mu$ L (mediana di 120 cellule/ $\mu$ L negli uomini e 100 cellule/ $\mu$ L nelle donne). In condizioni fisiologiche, sono coinvolti nella risposta immunitaria IgE-mediata in presenza di parassitosi o di ipersensibilità allergica (43), e sono presenti in molti tessuti tra cui il tratto gastrointestinale, ad eccezione dell'esofago (25). Nei pazienti affetti da EoE gli eosinofili sono invece presenti in abbondanza nell'esofago: vengono richiamati dal sangue mediante una chemiotassi locale, mediata dall'eotassina-3, trasmigrano nella mucosa esofagea attraverso la superficie endoteliale mediante le molecole di adesione VCAM-1 e CD31, e si comportano da APC. Gli eosinofili rilasciano a loro volta un'ampia varietà di citochine infiammatorie di tipo 2, oltre a una serie di fattori che danneggiano i tessuti. Alcuni di questi sono la perossidasi EPO, la neurotossina EDN, che attiva le DC promuovendo una risposta di tipo 2, la proteina ECP, che aumenta la permeabilità di membrana cellulare, e la proteina MBP, che promuove la dismotilità esofagea e la degranulazione dei mastociti e dei basofili (16,25).

Nella mucosa esofagea dei pazienti con EoE, anche la concentrazione di mastociti risulta aumentata in modo significativo. I mastociti esprimono il recettore Fc $\epsilon$ R-1 per le IgE, vengono stimolati dall'IL-5 e IL-9 e rilasciano citochine, proteasi e composti bioattivi che portano al rimodellamento e alla dismotilità dell'esofago (16,44,45).

Infine, anche i basofili svolgono un ruolo chiave nell'EoE: sono implicati nel reclutamento degli eosinofili, esprimono il TSLPR e inducono le cellule Th2 a esprimerlo a loro volta, secernono varie citochine di tipo 2 e agiscono da APC (28).

### **Ruolo del Microbiota**

Diversi studi hanno messo in evidenza alcune differenze relative al microbiota esofageo di pazienti affetti da EoE rispetto a quello di controlli sani: è emerso che nei primi il phylum Proteobacteria è maggiormente rappresentato, mentre nei secondi è più presente il genere Streptococcus. Inoltre, si è visto che l'ingestione di alimenti presumibilmente implicati nella patogenesi dell'EoE determina cambiamenti nel microbiota esofageo, con la comparsa dei generi Granulicatella e Campylobacter (25,46,47). Ad oggi, gli esatti meccanismi patogenetici con cui i batteri contribuiscono allo sviluppo e mantenimento dell'EoE, nonché il loro possibile impiego nella prevenzione e cura della malattia, rimangono da

determinare; allo stesso modo resta da stabilire se la presenza di eosinofili a livello della mucosa esofagea porti a cambiamenti del microbiota e/o se la disbiosi influenzi lo sviluppo dell'EoE (25).

### **Rimodellamento Esofageo**

L'esito del processo infiammatorio eosinofilo cronico consiste nel rimodellamento fibrotico a carico dell'esofago e nella formazione di restringimenti stenotici, nonché nell'irrigidimento e nella dismotilità del canale stesso. La presenza di dismotilità spiega infatti il verificarsi di impatti di bolo alimentare anche in assenza di una franca stenosi (25).

Il rimodellamento esofageo è definito da parametri istologici ben precisi, che sono l'iperplasia della zona basale, la dilatazione degli spazi intercellulari, l'allungamento delle creste epiteliali, la desquamazione, la presenza di fibrosi della lamina propria sub-epiteliale e l'aumento della vascolarizzazione. I fattori principalmente coinvolti in questo processo sono CAPN14, PAI-1, Vimentina, TGF- $\beta$  e SMAD2/3 (25).

Infine è stato evidenziato che le caratteristiche strutturali dell'esofago alterano in modo significativo la funzionalità delle cellule stesse attraverso una via indipendente dall'infiammazione: la presenza di "rigidità" aumenta l'espressione genica del PLN e del collagene I nelle cellule muscolari lisce esofagee, inducendone l'ipertrofia con ripercussioni simili anche nei fibroblasti (25,48).

### **PRESENTAZIONE CLINICA**

La presentazione clinica dell'EoE si può distinguere in due pattern differenti: quello tipico del bambino e quello dell'adulto (Tabella 4).

**Tabella 4:** Presentazione Clinica dell'EoE nei bambini e negli adulti (7).

<b>Children*</b>	<b>Adults</b>
Reflux-like symptoms	Dysphagia
Failure to thrive	Bolus impaction
Food refusal	Chest pain
Vomiting	Heartburn
Abdominal pain	Regurgitation
Excessive mastication	Abdominal pain
Atopic diathesis (allergic rhinitis, bronchial asthma, eczema)	
*Adolescents >13years old have a similar clinical presentation to adults	

I neonati e i bambini al di sotto dei 13 anni di età presentano generalmente sintomi aspecifici come l'irritabilità, sintomi da reflusso, vomito, nausea, dolore addominale, rifiuto ad alimentarsi e mancata crescita o calo ponderale (7).

Negli adolescenti invece, la presentazione clinica è più simile a quella degli adulti, con sintomi quali odinofagia, disfagia ai solidi e/o liquidi, definita come difficoltà nella deglutizione o come lento passaggio del cibo attraverso l'esofago, e il *bolus impaction*, ovvero la sensazione o l'effettivo arresto del bolo alimentare in esofago, sintomo tipico e ricorrente che può richiedere un'endoscopia d'emergenza per l'estrazione del bolo stesso. A causa di questi sintomi, gli adulti sono spesso costretti a modificare il loro comportamento alimentare evitando cibi solidi, mangiando lentamente, masticando a lungo e bevendo frequentemente per facilitare la discesa del bolo lungo l'esofago. Tutto ciò, unito alla lunga durata della patologia, oltre che alla terapia conseguente, contribuisce significativamente alla compromissione della loro qualità della vita (QoL) (5,7). Il motivo per cui negli adulti vi sia una tale presentazione clinica si spiega con il protratto periodo di infiammazione correlato allo sviluppo di fibrosi esofagea: si stima che vi sia un rischio di stenosi esofagea che aumenta del 9% per ogni anno di EoE sintomatica non trattata (11,49,50).

Sono stati validati due questionari, utili per valutare accuratamente la sintomatologia dell'EoE nell'adulto e monitorare l'attività di malattia nel tempo: i uno è l'"Eosinophilic Esophagitis Activity Index" (EEsAI),(Tabella 5) (51) l'altro, specifico per la disfagia, "Dysphagia Symptom Questionnaire" (DSQ) (Tabella 6) (52,53) .

L'EoE può inoltre presentarsi con sintomi simili alla malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD), tra i quali la pirosi retrosternale, epigastralgie, dolore toracico, rigurgito e sintomi dispeptici (7).

Infine, sia i bambini che gli adulti presentano tassi più elevati di diatesi allergica, con patologie associate quali asma, eczema, rinite allergica e la sensibilizzazione alimentare IgE-mediata. Negli adulti è comune anche l'ipersensibilità ad aero-allergeni come i pollini (7).

**Tabella 5:** Item per il calcolo dello score EEsAI; VDQ score (*visual dysphagia question*): score basato sulla gravità della disfagia con cibi di diversa consistenza; AMS score (*avoidance, modification and slow eating*): score basato sulle modifiche del comportamento alimentare con cibi di diversa consistenza (51).

Item	Score (total set to 100)
<b>Frequency of trouble swallowing</b>	
Never	0
1–3 times/wk	15
4–6 times/wk	27
Daily	31
<b>Duration of trouble swallowing</b>	
≤5 min	0
>5 min	6
<b>Pain when swallowing</b>	
No	0
Yes	15
<b>VDQ score</b>	
0	0
0.1–2.5	12
2.6–5.0	19
5.1–7.5	21
7.6–10.0	23
<b>AMS score</b>	
0	0
0.1–2.5	0
2.6–5.0	0
5.1–7.5	9
7.6–10.0	25
<b>Total</b>	<b>100</b>

**Tabella 6:** Domande e punteggi per la compilazione del questionario DSQ (53).

Question	Response options	Score
1. Since you woke up this morning, did you eat solid food? <sup>b</sup>	No	–
	Yes	–
2. Since you woke up this morning, has food gone down slowly or been stuck in your throat?	No	0
	Yes	2
3. For the most difficult time you had swallowing food today (during the past 24 hours), did you have to do anything to make the food go down or to get relief?	No, it got better or cleared up on its own	0
	Yes, I had to drink liquid to get relief	1
	Yes, I had to cough and/or gag to get relief	2
	Yes, I had to vomit to get relief	3
	Yes, I had to seek medical attention to get relief	4
4. The following question concerns the amount of pain you have experienced when swallowing food. What was the worst pain you had while swallowing food over the past 24 hours? <sup>c</sup>	None, I had no pain	0
	Mild	1
	Moderate	2
	Severe	3
	Very Severe	4

## DIAGNOSI

### Procedimento Diagnostico

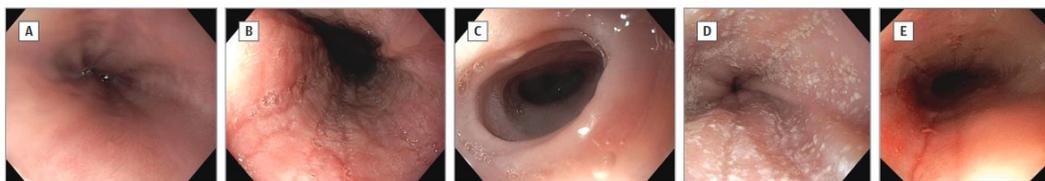
La diagnosi di EoE prevede la correlazione di più fattori; in primis è necessaria la valutazione clinica del paziente per verificare la presenza di una sintomatologia suggestiva e tipica, descritta nel paragrafo precedente (11).

Successivamente, per confermare la diagnosi, è mandatoria l'esecuzione di una EGDS con prelievi biotipici esofagei. Anche se in circa il 10-25% dei casi di EoE l'esofago si presenta con un aspetto normale all'endoscopia, le caratteristiche macroscopiche tipiche che si riscontrano in caso di presenza di infiammazione sono:

- le placche biancastre o essudati;
- i solchi o strie longitudinali;
- l'edema della mucosa, presente sottoforma di pallore e ridotta vascolarizzazione;
- la fragilità della mucosa al passaggio dell'endoscopio, definita *esofago a carta crespata* o *crêpe-paper* (Figura 7).

Espressione invece di un fenotipo fibrotico sono:

- gli anelli concentrici, permanenti (*trachealizzazione*) o che scompaiono in seguito all'insufflazione di aria con l'endoscopio (*felinizzazione*);
- le stenosi o un calibro esofageo ristretto per la maggior parte della sua estensione (*narrowing esofageo*) (7,11).



**Figura 7:** Immagini endoscopiche relative a un esofago normale [A]; con solchi lineari [B]; con pallore della mucosa che rappresenta l'edema, la ridotta vascolarizzazione e gli anelli concentrici o trachealizzazione [C]; con gli essudati biancastri [D]; con un *narrowing* esofageo [E] (11).

Sulla base dei reperti endoscopici riscontrati all'EGDS, è possibile calcolare il punteggio EREFS (EoE Endoscopic Reference Score), convalidato da Hirano et al. nel 2013, che prende in considerazione le cinque caratteristiche endoscopiche principali dell'EoE: la presenza di placche (**E**xudates), anelli (**R**ings), edema (**E**dema), strie (**F**urrows) e stenosi (**S**trictures), a ciascuna delle quali viene

assegnato un punteggio in base alla gravità con cui si presenta; lo score permette quindi di stabilire il grado di severità endoscopica della malattia (Figura 8) (54).

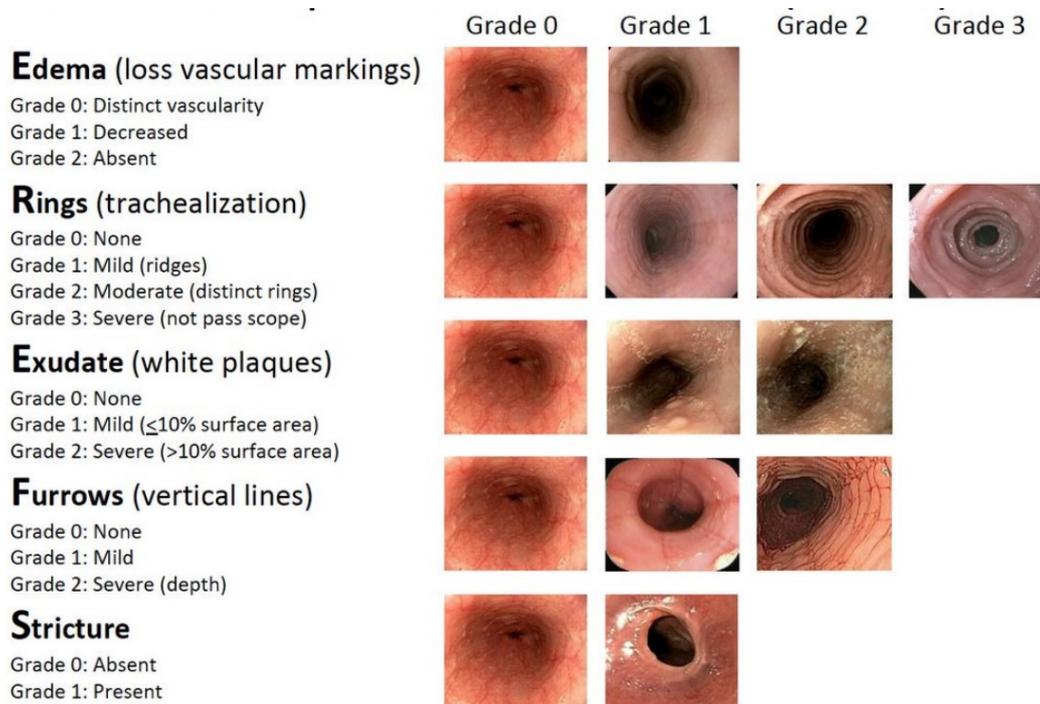
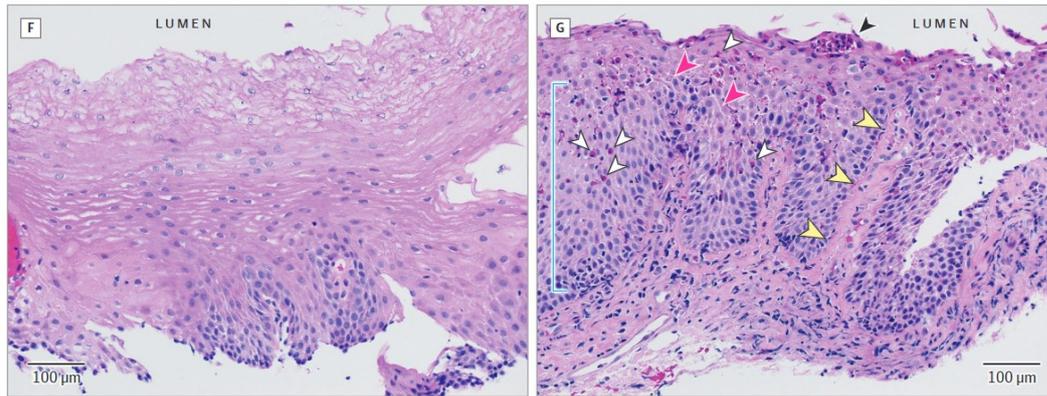


Figura 8: EREFS score (54).

Durante l'EGDS è raccomandato prelevare almeno sei biopsie da due diverse sedi dell'esofago, generalmente sulla porzione prossimale e distale, e concentrare il campionamento principalmente sulle sedi in cui sono presenti le alterazioni endoscopiche. Se, invece, l'aspetto endoscopico è normale, è indicato prelevare biopsie random dall'esofago prossimale, medio e distale (7,55).

La diagnosi istologica viene confermata quando nei campioni di mucosa esofagea si contano almeno 15 o più eosinofili per HPF (7,56). Caratteristiche istologiche minori per la diagnosi sono la presenza di microascessi di eosinofili, l'iperplasia delle cellule basali, gli spazi intercellulari dilatati, l'allungamento papillare e la fibrosi della lamina propria (Figura 9) (7,11,57).



**Figura 9:** Immagini di biopsie di pazienti affetti da EoE (colorazione EE): epitelio squamoso esofageo normale con strato basale poco rappresentato e assenza di infiammazione [F]; mucosa esofagea dell'EoE con papille allungate (punte di freccia gialle), iperplasia delle cellule basali (linea blu), eosinofili infiltranti (punte di freccia bianche), microascessi eosinofili (punta di freccia nera) e spongiosi epiteliale (punte di freccia rosa) [G] (11).

Un ulteriore strumento diagnostico di supporto è rappresentato dall’RX del tubo digerente (RXTD) con pasto baritato, efficace per definire meglio la lunghezza dell’esofago ed evidenziare la presenza di eventuali restringimenti luminali.

Anche test ematici come l’emocromo, mirato alla valutazione dell’eosinofilia periferica, il dosaggio delle IgE totali e specifiche (RAST) e test cutanei (SPT o APT) per la ricerca di reazioni da ipersensibilità possono risultare utili dal momento che c’è una stretta correlazione tra EoE e atopia (57).

Nel tempo sono stati proposti diversi metodi diagnostici meno invasivi come l’“esophageal string test” (58), il “cytosponge” (59) oppure l’analisi del microbiota salivare (60), ma nessuno di questi è validato per l’uso in pratica clinica.

### **Diagnosi Differenziale**

La presenza di eosinofili a livello esofageo, insieme ad alcuni sintomi clinici, non si riscontrano esclusivamente nell’EoE. Pertanto, durante l’iter diagnostico, vanno opportunamente escluse alcune patologie come la Gastroenterite Eosinofila e la malattia Celiaca, per cui in corso di EGDS è indicato il prelievo di biopsie anche dallo stomaco e dal duodeno; inoltre, è necessario escludere anche la presenza di malattia di Crohn, infezioni parassitarie, la Sindrome Ipereosinofila, l’ipersensibilità a farmaci, le Vasculiti, il Pemfigo e le malattie del tessuto connettivo (7).

Le principali patologie a carico dell’esofago con cui deve essere posta la diagnosi differenziale sono l’Acalasia Esofagea, per cui può essere utile eseguire una Manometria Esofagea ad Alta Risoluzione (HRM), e la Malattia da Reflusso

Gastroesofageo (GERD), che condivide con l'EoE non solo buona parte dei sintomi, ma anche la presenza di eosinofili, anche se con numeri inferiori rispetto all'EoE (generalmente sotto i 10 eosinofili/HPF) e limitati alla parte distale dell'esofago. Uno strumento diagnostico utile in questo senso è rappresentato dalla pH-Impedenzometria esofagea. In passato si riteneva che GERD ed EoE fossero mutualmente esclusive e si considerava la risposta alla terapia con PPI il criterio per fare diagnosi differenziale. Oggi, però, sappiamo che GERD ed EoE possono anche coesistere e che sono fortemente correlate tra di loro; è stato messo in evidenza che il reflusso causato dalla GERD potrebbe essere fattore predisponente per lo sviluppo di EoE, in quanto compromette l'integrità della mucosa. Allo stesso modo, la disfunzione esofagea legata alla fibrosi che si riscontra nell'EoE potrebbe favorire la dinamica del reflusso nella GERD (7,57,61).

## TRATTAMENTO

### Algoritmo terapeutico

Le opzioni terapeutiche per il trattamento dell'EoE includono farmaci, interventi dietetici e la dilatazione endoscopica esofagea (Tabella 7). Ognuno di questi trattamenti può essere offerto come prima linea e successivamente venire sostituito, ma la scelta è guidata dal fenotipo dell'EoE, dalla presentazione clinica, dalle preferenze e/o tolleranza al trattamento del paziente, nonché dai costi e dall'esperienza professionale (Figura 10) (11).

Tabella 7: Opzioni terapeutiche disponibili per l'EoE (11).

Treatment approach	Dose or methods	Pooled histologic response	Adverse effects	Other considerations
Proton pump inhibitors <sup>a</sup>	Omeprazole or equivalent, 20 mg, twice daily Pantoprazole, 40 mg, twice daily Lansoprazole, 30 mg, twice daily Rabeprazole, 20 mg, twice daily	41.7% in a systematic review of observational data of 1051 participants compared with a historical placebo comparison group of 13.3% <sup>32</sup>	Acute: Headache <5% <sup>33</sup> Diarrhea <5% <sup>33</sup> Enteric infections (1.4% in 53 152 patient-years of follow-up) <sup>34</sup> Proposed chronic <sup>35</sup> : Chronic kidney disease (0.1%-0.3%/patient/y) Bone fracture (0.1%-0.5%/patient/y) Dementia (0.07%-1.5%/patient/y)	Low cost Readily available Ease of administration Well tolerated
Topical corticosteroids	Fluticasone, 440-880 µg, twice daily Budesonide, 1-2 mg, twice daily	64.9% in 8 randomized clinical trials of 437 patients compared with 13.3% treated with placebo <sup>32</sup>	Esophageal candida (12%-16%) Oral thrush (2%-3%) <sup>36</sup>	Off-label use of asthma medications results in need to repurpose as slurry for budesonide and swallow instead of inhale for fluticasone Cost may be considerable because it is not always covered by insurance
Elemental diet	Consists of diet exclusively made up of amino acid-based formula	93.6% in 6 observational studies of 431 patients vs 13.3% in a historical placebo comparison group <sup>32</sup>	No adverse effects	Cost Palatability is poor After elemental diet, reintroduction of food groups may increase IgE-mediated allergies
6-Food elimination diet	Eliminated foods consist of eliminating milk, wheat, soy, egg, nuts, and fish/seafood	67.9% in a systematic review of 633 patients in 9 observational studies compared with 13.3% response in a historical placebo comparison group <sup>32</sup>		Dairy and wheat are the most commonly implicated food groups Requires multiple endoscopies to identify culprit food group(s) Requires well-motivated patient

<sup>a</sup> Only the enteric infections have been associated in randomized clinical trials.<sup>33,34</sup>

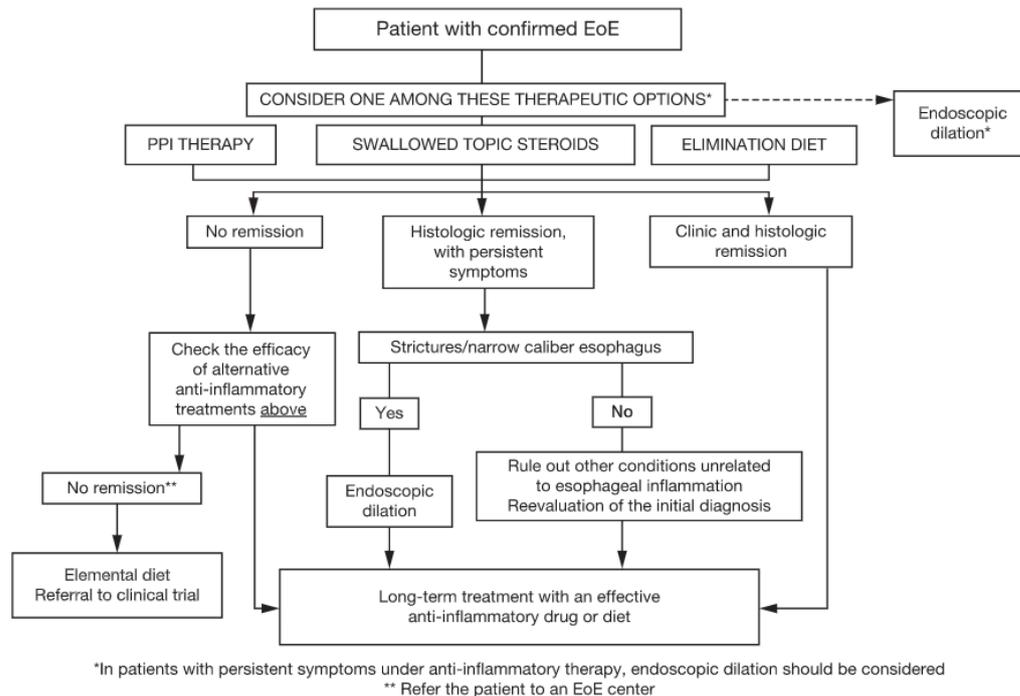


Figura 10: Algoritmo Terapeutico dell'EoE (4).

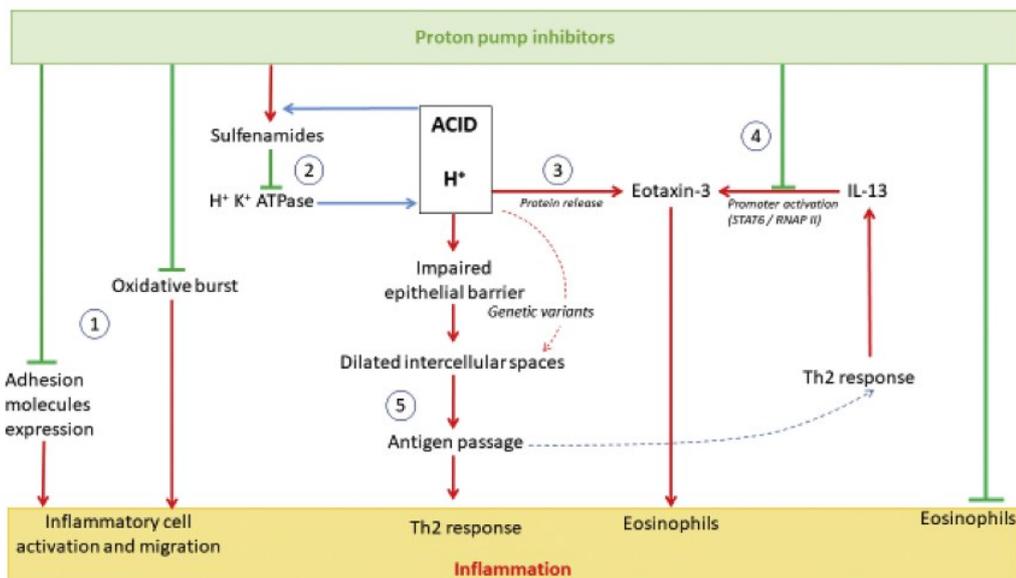
Per ogni terapia, è necessario valutarne l'efficacia dopo un ciclo iniziale di 6-12 settimane mediante l'esecuzione di un'EGDS di controllo, con l'obiettivo finale di identificare una terapia di mantenimento personalizzata e al minimo dosaggio efficace. La remissione della malattia dovrebbe essere mantenuta utilizzando un trattamento continuo che può essere modificato nel tempo in base alla comparsa di effetti collaterali, di indisponibilità del paziente a proseguire la terapia per impatto negativo sulla qualità della vita o per i costi da sostenere (7,62).

## Terapia Farmacologica

### *Inibitori di Pompa Protonica (PPI)*

Il ruolo dei PPI nel trattamento dell'EoE è stato uno dei più mutevoli (62,63), in quanto nell'arco di un solo decennio sono passati dall'essere considerati prima uno strumento per escludere la GERD (64), poi un mezzo per definire una nuova entità diagnostica dell'EoE responsiva ai PPI, detta PPI-REE (65,66). Nel 2017 Lucendo et al. hanno dimostrato che non vi è alcuna differenza tra la PPI-REE e l'EoE, in quanto i pazienti appartenenti ad uno o all'altro gruppo mostrano caratteristiche fenotipiche, molecolari, meccanicistiche e terapeutiche sovrapponibili (67). Un consenso internazionale del 2018, infine, ha riconosciuto l'uso dei PPI come un vero e proprio trattamento antinfiammatorio per i pazienti con EoE (68).

I PPI agiscono infatti con due meccanismi diversi: da un lato, riducendo il reflusso acido, favoriscono il ripristino dell'integrità della barriera mucosale e limitano l'esposizione agli allergeni ambientali (69), dall'altro, presentano un diretto effetto antiinfiammatorio attraverso proprietà antiossidanti, riducendo così i livelli delle citochine di tipo 2 quali l'eotassina-3, l'IL-5 e IL-13 (Figura 11) (68,70).



**Figura 11:** Descrizione degli effetti antiinfiammatori dei PPI. [1]: i PPI possono inibire le funzioni infiammatorie come il burst ossidativo, la migrazione cellulare e la fagocitosi, e inibiscono anche l'espressione di molecole di adesione cellulare come ICAM-1 e VCAM-1; [2]: le sulfonamidi, derivati dai PPI e attivati dall'acido, inibiscono le pompe protoniche H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasi delle cellule parietali, espresse anche dalle cellule infiammatorie compresi gli eosinofili; [3]: l'ambiente acido aumenta il rilascio di eotassina-3 dalle cellule epiteliali dell'esofago; [4]: i PPI inibiscono la trascrizione genica dell'eotassina-3 opponendosi al legame di STAT6 e RNAP II al suo promotore; [5]: i PPI potrebbero ridurre direttamente l'eosinofilia esofagea ripristinando l'integrità della barriera mucosale esofagea (68).

Ad oggi i dosaggi dei PPI indicati per il trattamento dell'EoE negli adulti sono di 20-40 mg di omeprazolo o di un PPI equivalente per due volte al giorno, mentre per i bambini sono sufficienti 1-2 mg/kg di peso corporeo al giorno. Tali dosi vanno somministrate per 8 settimane e viene successivamente valutata la risposta clinica, endoscopica e soprattutto istologica (7,67). Quest'ultima, definita come numero di eosinofili inferiore a 15/HPF, si verifica in media nel 41,7% dei pazienti (71) mentre la risposta clinica è raggiunta nel 60,8% dei casi, indipendentemente dall'età del paziente o dal tipo di PPI utilizzato; è stata tuttavia osservata una maggiore efficacia tra i pazienti con GERD sovrapposta e nei casi in cui la doppia dose giornaliera veniva assunta in due momenti diversi (62,72).

L'efficacia dei PPI sembra essere inferiore nei pazienti con fenotipo fibro-stenotico e in quelli che non hanno precedentemente risposto alla terapia topica con corticosteroidi e/o alla terapia dietetica (73).

Alla sospensione del trattamento con PPI, l'EoE tende a recidivare, clinicamente ed istologicamente, nell'arco di 3-6 mesi (67). Ne consegue che la terapia con PPI deve essere mantenuta a lungo termine, utilizzando la dose minima efficace: è stato messo in luce che il 78% dei bambini e il 75% degli adulti rimane in remissione dopo un anno di trattamento con la dose di PPI dimezzata (62,74–76).

Dato il loro basso costo, la tollerabilità, il profilo di sicurezza e la facilità di somministrazione, i PPI sono considerati la terapia di prima linea per il trattamento dell'EoE, anche se non vanno trascurati i potenziali effetti avversi che possono presentarsi a lungo termine (Tabella 8), malgrado il loro rischio assoluto sia solo lievemente aumentato (11,77).

**Tabella 8:** Elenco degli effetti avversi dei PPI riscontrati nei trattamenti a lungo termine (77).

Potential Adverse Effect	Relative Risk	Reference for Risk Estimate	Reference for Incidence Estimate	Absolute Excess Risk
Chronic kidney disease <sup>a</sup>	10% to 20% increase	Lazarus et al <sup>48</sup>	Lazarus et al <sup>48</sup>	0.1% to 0.3% per patient/y
Dementia <sup>b</sup>	4% to 80% increase	Haensch et al <sup>90</sup>	Haensch et al <sup>90</sup>	.07% to 1.5% per patient/y
Bone fracture <sup>c</sup>	30% to 4-fold increase	Yang et al <sup>27</sup>	Yang et al <sup>27</sup>	0.1% to 0.5% per patient/y
Myocardial infarction	No association in RCTs	—	—	—
Small intestinal bacterial overgrowth	2-fold to 8-fold increase	Lo et al <sup>91</sup>	None available	Unable to calculate
<i>Campylobacter</i> or <i>Salmonella</i> infection	2-fold to 6-fold increase	Bavishi et al <sup>26</sup>	Crim et al <sup>92</sup>	.03% to 0.2% per patient/y
Spontaneous bacterial peritonitis <sup>d</sup>	50% to 3-fold increase	Xu et al <sup>93</sup>	Fernandez et al <sup>94</sup>	3% to 16% per patient/y
<i>Clostridium difficile</i> infection <sup>e</sup>	No risk to 3-fold increase	Furuya et al <sup>95</sup>	Lessa et al <sup>96</sup>	0% to .09% per patient/y
Pneumonia	No association in RCTs	—	—	—
Micronutrient deficiencies <sup>f</sup>	60% to 70% increase	Lam et al <sup>97</sup>	Bailey et al <sup>98</sup>	0.3% to 0.4% per patient/y
Gastrointestinal malignancies	No association in RCTs	—	—	—

NOTE. This table provides absolute and RR estimates based on RCTs, meta-analyses, or large observational studies. The purpose of this table is to enable easy comparison of absolute and RRs. Readers should not assume that we believe there is causal relationship when risk estimates are given; Table 3 provides our best summary of the evidence for potential PPI-associated adverse effects.

<sup>a</sup>Estimates are for adults (mean age 50 years) with a baseline estimated glomerular filtration rate >60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

<sup>b</sup>Estimates are for noninstitutionalized adults age 75 years or older.

<sup>c</sup>Estimates are for adults with a mean age of 77 years.

<sup>d</sup>Estimates are for patients with cirrhosis with ascites and assume use of spontaneous bacterial peritonitis prophylaxis with antibiotics.

<sup>e</sup>Estimates are for community-acquired CDI.

<sup>f</sup>Estimates are for noninstitutionalized adults and are based on vitamin B<sub>12</sub> deficiency, defined by both a low vitamin B<sub>12</sub> level and an elevated methylmalonic acid level.

### *Corticosteroidi Topici (TCS)*

L'uso dei corticosteroidi a ridotta biodisponibilità somministrati per via topica si è dimostrato efficace nell'indurre la remissione clinica e istologica nei pazienti con EoE, tanto quanto l'uso dei corticosteroidi sistemici somministrati per via orale. Dato che questi ultimi hanno effetti avversi a lungo termine significativamente più gravi (come iperfagia, incremento ponderale, sindrome Cushingoide, soppressione

surrenalica, ritardo di crescita, osteopenia, osteoporosi, candidiasi orale ed esofagea, intolleranza al glucosio e insorgenza di cataratta), sono stati sostituiti dai TCS (7,67,78). L'uso degli steroidi sistemici rimane limitato soltanto alle situazioni di emergenza con presenza di disfagia grave o significativa perdita di peso (62).

I TCS, nello specifico il Fluticasone Dipropionato e la Budesonide, rappresentano i pilastri della terapia dell'EoE, in quanto la loro attività antinfiammatoria riduce la fibrosi, rallenta il rimodellamento esofageo e migliora l'integrità della barriera mucosale (79). I TCS sono risultati infatti abbastanza efficaci nell'indurre la remissione istologica dell'EoE, come evidenziato da cinque revisioni sistematiche con meta-analisi pubblicate negli ultimi anni (71,80–83) e da due RCT (84,85). Tuttavia, per quello che concerne la risposta clinica, gli studi hanno mostrato risultati contrastanti (81,83,85).

I TCS vengono somministrati mediante formulazioni inalatorie (commercializzate per il trattamento dell'asma o della rinite) che vanno deglutite invece che aspirate (Fluticasone) oppure mediante sospensioni viscoso o compresse orodispersibili (Budesonide). In verità, poiché l'effetto terapeutico dipende dal tempo di contatto del TCS con la mucosa esofagea, le ultime due formulazioni sono considerate ottimali (85,86).

Indipendentemente dalla formulazione, la somministrazione di TCS dovrebbe avvenire dopo i pasti, evitando di mangiare o bere nei 30-60 minuti successivi per ridurre al minimo la clearance esofagea del farmaco (7).

Per i TCS è necessario attendere 12 settimane dall'inizio del trattamento per valutarne la risposta istologica, che si ottiene in media nel 64,9% dei pazienti trattati (11,71).

L'interruzione del trattamento porta generalmente a una ricaduta nel giro di poche settimane, per cui per i pazienti responsivi è raccomandato di non interrompere la terapia con i TCS (7,87–91).

In Tabella 9 sono elencati i diversi dosaggi di induzione e mantenimento dei TCS secondo linee guida (67).

**Tabella 9:** Dosaggi iniziali e di mantenimento dei TCS per adulti e bambini nel trattamento dell'EoE (62,67).

<b>Drug</b>	<b>Target population</b>	<b>Induction dosing <sup>f</sup></b>	<b>Maintenance dosing <sup>f</sup></b>
Fluticasone propionate <sup>a,b</sup>	Children <sup>d</sup>	880-1760 µg/day	440-880 µg/day
	Adults	1760 µg/day	880–1760 µg/day
Budesonide <sup>b,c</sup>	Children <sup>d</sup>	1-2 mg/day	1 mg/day
	Adults	2-4 mg/day	2 mg/day
Budesonide orodispersible tablet <sup>e</sup>	Adults	2 mg/day	1 mg/day

<sup>a</sup>: If an inhaler is used, the patient should be instructed to puff the medication into their mouth during a breath hold.  
<sup>b</sup>: Regardless of the form of administration (nebulized or swallowed), patients should fast at least 30–60 min after medication in order to minimize esophageal drug clearance.  
<sup>c</sup>: Oral viscous budesonide preparation consists of mixing 1–2 mg budesonide with 5 mg of sucralose or similar.  
<sup>d</sup>: Specific doses in children will be determined by age, height or weight.  
<sup>e</sup>: Available in several European countries.  
<sup>f</sup>: usually divided doses.

Il profilo di sicurezza dei TCS è discreto, dal momento che non sono stati riportati gravi effetti collaterali, ma soltanto l'insorgenza di candidosi esofagee nel 15% dei pazienti di tutte le età, riscontrati incidentalmente durante EGDS di controllo, e che si risolvono facilmente dopo un trattamento antimicotico specifico e senza necessità di interrompere la terapia steroidea (7,61). Una revisione sistematica del 2018 che ha analizzato sette RCT non ha riscontrato alcuna associazione tra l'uso di TCS e l'insufficienza surrenalica rispetto al placebo (92), anche se in un RCT di recente pubblicazione è stata riscontrata una soppressione surrenalica nell'1,4% dei casi e un'insufficienza surrenalica nello 0,9% (93).

Le attuali evidenze indicano quindi che i TCS in commercio per il trattamento dell'EoE sono sicuri e hanno un assorbimento sistemico minimo. Sono comunque in corso continui tentativi per sviluppare formulazioni quanto più specifiche per il trattamento dell'esofago (11).

### *Immunosoppressori e Farmaci Biologici*

L'uso degli immunosoppressori e l'introduzione della terapia con farmaci biologici ha rivoluzionato la gestione delle malattie allergiche come l'asma, la dermatite atopica e la poliposi nasale; tuttavia, sebbene l'EoE sia riconosciuta come una

malattia allergica che condivide molti aspetti fisiopatologici e clinici con le malattie atopiche di cui sopra, l'effetto dei trattamenti farmacologici antiallergici sull'EoE è stato deludente. Ad esempio, il trattamento con il Montelukast, che blocca il recettore D4 dei leucotrieni e inibisce la degranolazione dei mastociti, impiegato per il trattamento dell'asma, nell'EoE non ha determinato nessun cambiamento a livello istologico nonostante un lieve miglioramento della sintomatologia (94–96). Sono stati e sono ad oggi in fase di studio diversi anticorpi monoclonali (mAb), aventi come bersaglio citochine, o rispettivi recettori, implicate nell'infiammazione di tipo 2, come l'IL-5, IL-4 e IL-13 (7).

Il Mepolizumab, mAb umanizzato anti-IL-5, è stato testato in pazienti con EoE in diversi RCT che hanno coinvolto bambini (97) e adulti (98), mentre il Reslizumab è stato valutato solo nei bambini (99): nessuno dei due è risultato superiore al placebo in termini di risposta clinica né di risposta istologica in quanto, sebbene sia stata osservata una sostanziale riduzione dell'eosinofilia esofagea, il picco di conta eosinofila è rimasto mediamente superiore a 20 eosinofili/HPF (62). Per il Benralizumab, mAb che blocca il recettore IL-5R $\alpha$ , valutato positivamente per efficacia e sicurezza nel trattamento della gastrite eosinofila (100), è ancora in corso un RCT (clinicaltrials.gov: NCT04543409).

Il Dupilumab, mAb umano contro il recettore IL-4R $\alpha$ , che inibisce sia la segnalazione di IL-4 che di IL-13, in uno studio di fase II si è dimostrato efficace sia in termini di risposta clinica che istologica dopo 10 settimane di trattamento (101). Nel giugno 2022 è stato completato lo studio di fase III di cui si attendono i risultati (clinicaltrials.gov: NCT03633617).

Per quanto riguarda l'IL-13, sono stati valutati due mAb: QAX576 e RPC4046. Il primo non ha determinato una remissione istologica né una significativa risoluzione dei sintomi (102), mentre il secondo ha ottenuto dei discreti risultati, con una riduzione statisticamente significativa della conta media degli eosinofili al di sotto di 15 eosinofili/HPF e una buona risposta clinica ed endoscopica (103,104).

L'Omalizumab, invece, è un mAb umanizzato anti-IgE che impedisce l'attivazione dei mastociti e che tuttavia non ha registrato una riduzione significativa né degli eosinofili esofagei né della sintomatologia rispetto ai controlli (35,105).

Attualmente sono in fase di sperimentazione clinica una serie di altri mAb tra cui il Lirentelimab, mAb anti-SIGLEC8, proteina di superficie espressa dagli eosinofili e

dai mastociti (clinicaltrials.gov: NCT04322708), l'Etrasimod, modulatore del recettore della S1P (clinicaltrials.gov: NCT04682639), e ancora il Cendakimab, mAb anti-IL-13 (clinicaltrials.gov: NCT04753697).

### **Terapia Dietetica**

Dato che gli antigeni alimentari sono direttamente implicati nella patogenesi dell'EoE (106), la modifica della dieta attraverso l'eliminazione prolungata degli alimenti trigger è considerato l'unico approccio terapeutico mirato alla causa della malattia (7,61). Ci sono principalmente tre strategie dietetiche indicate per l'induzione e mantenimento della remissione clinica e istologica della malattia.

#### *Dieta elementare (elemental diet)*

La dieta elementare consiste nell'utilizzo di formule liquide contenenti singoli aminoacidi, carboidrati e acidi grassi a catena media, privi di capacità antigenica. Tale dieta va seguita per 4-6 settimane dopo le quali va verificata la remissione istologica. Successivamente, partendo dai meno allergenici, gli alimenti si reintroducono in maniera graduale ogni 5-7 giorni. Se i sintomi non si ripresentano dopo la reintroduzione, si deve eseguire una nuova EGDS per confermare la remissione istologica. Al contrario, se i sintomi si ripresentano, l'ultimo alimento introdotto deve essere eliminato dalla dieta e, solo quando il paziente non presenta sintomi, potrà reintrodurre il successivo alimento (7).

Questo approccio, pur avendo un'elevatissima efficacia istologica (maggiore del 90%) sia nei bambini che negli adulti (107), presenta grossi svantaggi che ne limitano fortemente l'utilizzo: questa dieta non è un'alternativa nutrizionale valida per un lungo periodo perché, oltre all'intrinseca complessità procedurale, provoca un certo disagio sociale e psicologico e le formule hanno una scarsa palatabilità, sono costose e non sempre coperte dai sistemi sanitari.

Oggi, la dieta essenziale è considerata un'opzione soltanto nei bambini con molteplici allergie alimentari e grave ritardo nella crescita (7).

#### *Dieta ad eliminazione mirata (target elimination diet)*

Le diete ad eliminazione mirata sono elaborate ad hoc e prevedono l'esclusione degli alimenti dalla dieta sulla base dei risultati dei test allergologici alimentari, tra cui il RAST per la ricerca delle IgE specifiche nel siero ematico, l'SPT, utilizzato per studiare le reazioni allergiche IgE-mediate, o l'APT, che valuta la presenza di

reazioni ritardate cellulo-mediate non-IgE (7,11). Tuttavia, i risultati ottenuti con l'impiego di questa strategia terapeutica sono stati deludenti (poco più del 50% di remissione istologica) (71) oltre che discordanti, con discrepanze di risposta tra i bambini e gli adulti (108). Infine è necessario considerare che l'accuratezza dei test allergici cutanei (SPT e APT) è attualmente ritenuta insufficiente per guidare l'eliminazione degli alimenti dalla dieta (7,61).

*Dieta di eliminazione empirica (empiric elimination diet)*

L'ultimo approccio dietetico disponibile è rappresentato dall'eliminazione empirica dei gruppi di alimenti più comunemente implicati nello sviluppo dell'EoE. Anche in questo caso, dopo il raggiungimento della remissione istologica, è necessario reintrodurre gradualmente i singoli alimenti, e 4-6 settimane dopo ciascun reinserimento si esegue un'EGDS con biopsia (7). Nello specifico, sono stati sviluppati tre approcci empirici diversi:

- 6-FED (*food elimination diet*): i pazienti devono evitare sei alimenti, ossia latte, frumento, uova, soia, frutta a guscio e pesce/molluschi (109). La 6-FED si è mostrata efficace con il 72,1% dei pazienti che raggiunge la remissione clinica e istologica (107) e non causa carenze nutritive o rallentamenti della crescita nei bambini (110).
- 4-FED: è stata sviluppata considerando che i fattori scatenanti più comuni nei soggetti che rispondevano alla 6-FED sono il latte vaccino, il frumento, le uova e i legumi. La 4-FED è risultata più efficace nei bambini rispetto agli adulti (64% vs 54%) (111).
- 2-FED: qui la restrizione alimentare è limitata al latte e al glutine dal momento che la metà dei soggetti rispondenti alla 4-FED (107) e i tre quarti dei soggetti rispondenti alla 6-FED presentavano solo uno o due alimenti trigger (112). La 2-FED porta alla remissione nel 43% dei pazienti senza differenze di età (112). Alcuni studi hanno valutato la risposta ad una possibile 1-FED basata sull'eliminazione del solo latte vaccino: nei bambini si è avuta una risposta istologica in più del 50% dei casi e un'efficacia sovrapponibile alla 6-FED (113,114) tuttavia non ci sono ancora dati disponibili per gli adulti (4).

Per contenere l'elevato livello di restrizioni dietetiche e il gran numero di EGDS necessarie durante le FED, è stato proposto l'approccio *step-up 2-4-6-FED* che

consiste nell'iniziare con una 2-FED, passare a una 4-FED e successivamente a una 6-FED in base alla risposta alle restrizioni. Così facendo, la remissione clinico-istologica cumulativa varia dal 43% con la 2-FED, al 60% con la 4-FED, e raggiunge il 79% quando si adotta una 6-FED (112).

### **Terapia Endoscopica**

La dilatazione endoscopica (ED) è un'opzione terapeutica per il trattamento delle stenosi e del *narrowing esofageo*, ovvero delle complicazioni fibro-stenotiche dell'EoE (7). L'ED è indicata quando i sintomi persistono nonostante la terapia medica o dietetica, tuttavia potrebbe anche essere eseguita come approccio terapeutico di prima linea quando si riscontra una grave stenosi già alla prima EGDS, oppure in caso di episodi di impatto di bolo (11,115). L'ED, inoltre, dovrebbe essere eseguita in assenza di infiammazione esofagea per ridurre il rischio di perforazione (11).

L'ED ha l'obiettivo finale di ripristinare il calibro esofageo (tra 15 e 18 mm) e la procedura con palloncino o il bougienage sono le opzioni attualmente disponibili. Una media di tre dilatazioni eseguite in diverse sessioni intervallate tra loro da 3-4 settimane è considerata la procedura più sicura con un tasso di complicanze quali perforazione, emorragia, ospedalizzazione ecc. inferiore all'1% (ad eccezione del discomfort toracico, presente anche nel 75% dei casi) ed è anche una procedura efficace, in quanto offre un sollievo duraturo dai sintomi nel 95% dei pazienti di tutte le età (7,116).

### **Altri trattamenti**

Le terapie combinate di TCS, PPI e dieta ad eliminazione possono risultare efficaci anche se si tratta di una modalità terapeutica associata a un aumento dei costi e a problemi di aderenza da parte dei pazienti. Tuttavia, i dati al riguardo sono ancora limitati, e non è noto se una terapia combinata sia efficace nei confronti di un'EoE refrattaria alla singola terapia (11).

Per i pazienti affetti da EoE con concomitanti sintomi da reflusso, come pirosi retrosternale o rigurgito acido, è giustificata la prescrizione di un antagonista H2 dell'istamina o di un PPI alla dose più bassa (11).

Per i pazienti invece che non rispondono a nessuna delle terapie di prima linea, occorre innanzitutto escludere la presenza di fibro-stenosi, in seguito accertarsi che il dosaggio dei farmaci sia adeguato, indagare l'aderenza del paziente alla terapia o prendere in considerazione l'inserimento dei pazienti all'interno di studi clinici (11).

#### PROGNOSI e VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA TERAPEUTICA

Ad oggi non esiste un “gold standard” per valutare l'attività di malattia per l'EoE, infatti nei vari trial clinici condotti nel tempo sono stati usati parametri molto diversi tra di loro, non standardizzati ed eterogenei, rendendo difficile il confronto tra i risultati ottenuti dai vari studi. Dellon e Gupta nel 2019 hanno proposto un modello per definire gli esiti del trattamento (Figura 12) (117) che tiene conto dell'outcome istologico, dei sintomi e dei risultati endoscopici, e definisce precisamente quando si presenta una “non risposta”, una “normalizzazione completa” o una “risposta intermedia”, che si interpone tra le prime due.

Una “normalizzazione completa” dell'EoE prevede:

- La riduzione di almeno il 90% dello score calcolato per la descrizione dei sintomi *oppure* il raggiungimento di un punteggio EEsAI < 20;
- La normalizzazione endoscopica dell'esofago con un score EREFS < 2;
- La normalizzazione delle biopsie esofagee con una conta eosinofila inferiore a 1 o a 5 eosinofili/HPF.

La “non risposta” comprende invece:

- La persistenza dei sintomi *oppure* una riduzione inferiore al 30% dello score calcolato per la descrizione degli stessi;
- La persistenza delle anomalie endoscopiche o comunque una riduzione dell'EREFS < 30%;
- La persistenza di una conta eosinofilia esofagea pari o superiore a 15 eosinofili/HPF.

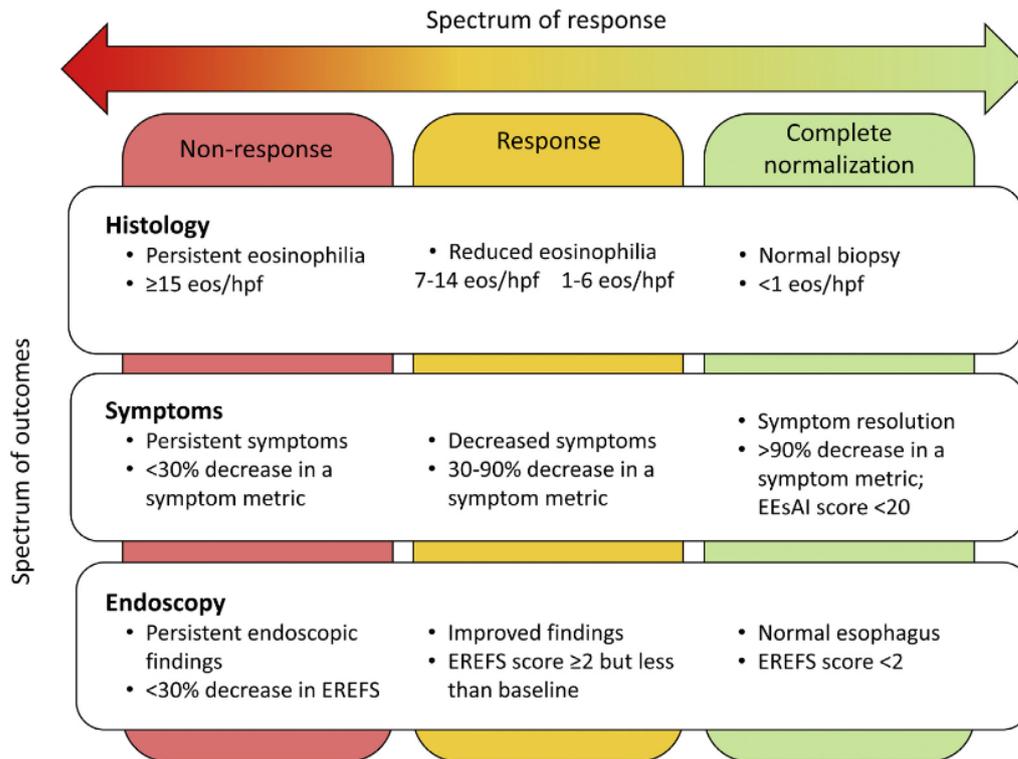


Figura 12: Definizioni delle diverse risposte terapeutiche dell'EoE (117).

Il consenso multidisciplinare e internazionale del 2021 ha poi stabilito i principali strumenti raccomandati per la valutazione dell'EoE (Tabella 10) e validato il Core Outcome Set per l'EoE (COREOS), da utilizzare nei trial clinici e negli studi osservazionali (Tabella 11) (118). Gli strumenti raccomandati comprendono l'EREFS (54), descritto precedentemente ed utilizzato per la valutazione dell'outcome endoscopico, l'Histology Scoring System (HSS) (119) per l'outcome istologico, il Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ) (52), l'EoE Symptom Activity Index (EEsAI) (51) e il Pediatric EoE Symptom Score versione 2.0 (PEESS v2.0) (120) per la valutazione *self-reported* dei sintomi e della QoL dei pazienti e, infine, il Pannello Diagnostico dell'EoE (EDP) (121).

Tabella 10: Strumenti per la valutazione dell'EoE (4).

Tools	Description	Scoring	Reference
Eosinophilic esophagitis histology scoring system (HSS) <sup>a</sup>	A validated histologic scoring system to evaluate grade and stage of EoE pathology in esophageal biopsies	8 biopsy features scored separately for grade (severity) or stage (extent) of abnormality using a 4-point scale (0 = normal; 3 = most severe or extensive)	(Collins 2017) (73)
Eosinophilic esophagitis endoscopic reference score (EREFS) <sup>a</sup>	A validated endoscopic scoring system that evaluates the 5 major endoscopic features of EoE: edema, rings, exudates, furrows, and stricture	Edema (0-2), rings (0-3), exudates (0-2), furrows (0-2), and strictures (0-1), with 0 indicating the absence of the feature, and numbers 1, 2, or 3 representing presence or severity.	(Hirano 2013) (76)
Dysphagia symptom questionnaire (DSQ) <sup>a</sup>	A validated, patient-reported, 24-hr recall of dysphagia symptoms	The scoring algorithm is constructed from the responses to questions on presence (0-2) and severity (0-4) of dysphagia; higher scores indicating greater severity	(Dellon 2013) (78)
Eosinophilic esophagitis symptom activity index (EESAI) <sup>a</sup>	A validated, patient-reported, 7-d symptom recall used in adults	Score range 1-100; includes 7 items that assess frequency and duration of dysphagia, severity of dysphagia, and behavioral adaptations; higher scores indicating greater symptom burden	(Schoepfer 2014) (79)
Pediatric eosinophilic esophagitis symptom score (PEESS v2.0) <sup>a</sup>	A patient-reported, 30-d symptom recall, validated in children 8 yr and older, and caregivers in children 2 yr and older	20 questions on symptoms, scored 0 to 4 scale; higher scores indicating greater symptom burden	(Franciosi 2011) (80)
Eosinophilic esophagitis diagnostic panel (EDP) <sup>a</sup>	An array of 96 genes developed for the identification of EoE	N/A	(Wen 2013) (81)

<sup>a</sup>Measures validated and recommended as a Core Outcome Set for Therapeutic Studies in Eosinophilic Esophagitis (82,83).  
<sup>b</sup>Not currently used in clinical practice.

Tabella 11: Core Outcome Set per l'EoE (COREOS) (118).

Outcome domain	RCTs	Observational studies
Histopathology	<p>Peak esophageal eosinophilia (and appropriate measures of spread, such as error terms or confidence intervals) should be measured and reported in all RCTs, expressed as:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No. of eosinophils per hpf (400× magnification)</li> <li>No. of cells adjusted per mm<sup>2</sup> (400× magnification)</li> </ul> <p>Histologic remission should be measured in all RCTs</p> <p>In RCTs, histologic remission should be defined based on a peak eosinophil count of &lt;15 esophageal eosinophil/hpf in any location<sup>a</sup></p> <p>The grade (severity) and stage (extent) of all components in the EoEHSS should be measured and reported in all RCTs</p> <p>The EoEHSS remission score should be measured and reported in all RCTs: for each item, proximal and distal esophagus: remission score of ≤3 for grade and ≤3 for stage and peak eosinophil count of &lt;15 eos/hpf</p>	<p>Peak esophageal eosinophilia (and appropriate measures of spread, such as error terms or confidence intervals) should be measured and reported in all observational studies, expressed as:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No. of eosinophils per hpf (400× magnification)</li> <li>No. of cells adjusted per mm<sup>2</sup> (400× magnification)</li> </ul> <p>Histologic remission should be measured in all observational studies</p> <p>In observational studies, histologic remission should be defined based on a peak eosinophil count of &lt;15 esophageal eosinophils/hpf in any location</p>
Endoscopy	<p>EREFS should be measured and reported in all RCTs</p> <p>The major features of the EREFS should be scored from 0 to 8, scoring the most severe grade of esophageal EoE-associated features present in the proximal and distal esophagus (with furrows scored as absent or present)<sup>b</sup></p> <p>Endoscopic remission based on EREFS should be measured and reported in all RCTs and observational studies</p> <p>In RCTs or observational studies, the endoscopic EREFS-based remission should be defined as an EREFS score ≤2 (based on EREFS scoring from 0 to 8)<sup>c</sup></p> <p>In RCTs or observational studies, endoscopic inflammatory EREFS-based remission should be defined as the inflammation-associated components (exudate, edema, furrows) score ≤2 (based on EREFS scoring from 0 to 8)</p> <p>In RCTs or observational studies, the endoscopic fibrotic EREFS-based remission should be defined as categorical definition as absence of strictures, moderate and severe rings</p>	<p>EREFS should be measured and reported in all observational studies</p> <p>The major features of the EREFS should be scored from 0 to 8, scoring the most severe grade of esophageal EoE-associated features present in the proximal and distal esophagus (with furrows scored as absent or present)<sup>b</sup></p>
Patient-reported symptoms	<p>In all RCTs, symptom severity in adults with EoE should be assessed using a generic instrument with a daily recall period<sup>d</sup></p> <p>In all RCTs, symptom severity in adults with EoE should be assessed using the following instruments: DSQ and EESAI (7-d recall period)</p> <p>In all RCTs, the following language should be used to query dysphagia in adults with EoE:</p> <p><i>Dysphagia</i> defined as trouble swallowing</p> <p><i>Dysphagia</i> defined as delayed or slow passage of foods</p> <p>In all RCTs, symptom severity in pediatric EoE patients should be measured using Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score, version 2.0</p>	<p>No patient-reported symptom instruments met consensus thresholds for use in all observational studies</p> <p>In all observational studies, the following language should be used to query dysphagia in adults with EoE:</p> <p><i>Dysphagia</i> defined as trouble swallowing</p> <p><i>Dysphagia</i> defined as delayed or slow passage of food</p>
QoL	<p>In all RCTs, EoE-specific QoL in adults should be measured using EoE-QoL-A questionnaire</p> <p>In all RCTs, pediatric EoE-specific QoL should be measured using the PedsQL EoE module</p> <p>When using PedsQL EoE module for children, for whom both parent-proxy report and child self-report are available, both should be reported in all RCTs</p>	<p>No patient-reported QoL instruments met consensus thresholds for use in all observational studies</p>

EoE-QoL-A, EoE Quality of Life for adults.

<sup>a</sup>Remission cutoff of <15 eos/hpf corresponding to <60 eos/mm<sup>2</sup>.

<sup>b</sup>See section on Core Outcomes Set: Endoscopy Outcomes in text for full details; if the EREFS is scored from 0 to 9 with furrows graded as grade 0 (absent), grade 1 (mild, vertical lines without visible depth), and grade 2 (severe, vertical lines with mucosal depth), recommended to report component scores to calculate post-hoc an EREFS score on a 0-8 scale.

<sup>c</sup>Endoscopic remission recommended to be defined by EREFS ≤2 if scored on 0 to 8 or 0 to 9 scale.

<sup>d</sup>See section on Core Outcomes Set: Patient-Reported Symptoms in text for full details; considered appropriate to use a generic instrument with a daily recall period in accordance with regulatory recommendations.

Attualmente, però, gli strumenti sopra descritti non sono impiegati nella comune pratica clinica in quanto in tale contesto non è necessario che le risposte terapeutiche vengano valutate in modo formale, come richiesto invece nell'ambito di uno studio clinico. Tuttavia, sarebbe opportuno che alcune misure venissero utilizzate, in particolare l'EREFS e i questionari *self-reported* per la sintomatologia dei pazienti. Proprio in relazione ai sintomi, non è sufficiente indagare il generico miglioramento clinico in quanto è stato ripetutamente dimostrato che vi è una forte discordanza tra la sintomatologia e l'attività della malattia (117,122). Le cause di questa discordanza sono spiegate da diverse ragioni:

- Se un paziente ha subito un'ED, pur non avendo risolto l'infiammazione esofagea, presenterà certamente un miglioramento clinico. Al contrario, se un paziente presenta una grave stenosi, una ridotta compliance esofagea o un *narrowing esofageo* non riconosciuto, rimarrà sintomatico anche se ha risolto l'eosinofilia esofagea con un trattamento antinfiammatorio (117,122,123).
- È stato dimostrato che è possibile osservare una normalizzazione delle biopsie a fronte di una persistenza di infiammazione a livelli più profondi (tonaca sottomucosa o muscolare) e così i sintomi continuano a essere presenti (124);
- I pazienti con EoE in genere adottano delle modifiche nel loro comportamento alimentare per minimizzare i sintomi (mangiare a piccoli bocconi, masticare accuratamente e lentamente, bere abbondanti liquidi, adottare una dieta morbida ecc.). In questo modo, il paziente potrebbe non riferire una significativa disfagia o episodi di impatto di bolo, che si presenterebbero se si alimentasse normalmente (117);
- I disturbi d'ansia e la depressione, frequentemente riscontrati nei pazienti con EoE, possono inficiare l'esatta percezione della sintomatologia (4,5,125).

L'uso dell'EEsAI, per esempio, dovrebbe permettere di evitare i suddetti "bias" e restituire una misura della valutazione clinica più affidabile (51).

Infine, potenziali strumenti per la valutazione dell'EoE sono rappresentati dalla misurazione di promettenti biomarcatori espressi nel tessuto esofageo come le citochine, chemochine, mastociti e altri fattori, marcatori del sangue, delle feci e delle urine, oppure ancora l'espressione genica esofagea (EDP). I dati attualmente

disponibili su questi biomarcatori sono ancora preliminari e non hanno ancora una chiara collocazione nella pratica clinica (117).

## **SCOPO DELLO STUDIO**

L'EoE è una patologia cronica a carattere recidivante e al fine di indurre e mantenere la remissione è necessario che i pazienti assumano una terapia farmacologica cronica. La letteratura scientifica ad oggi riporta diverse informazioni sulla risposta ai singoli trattamenti farmacologici dell'EoE nel breve termine (71–76,80–88,107–114), ma risulta ancora carente sia sulla risposta ai trattamenti combinati sia sull'attività, l'evoluzione della malattia e il rischio di recidiva in corso di terapia nel medio-lungo termine (117). Per questo motivo, il nostro studio si pone l'obiettivo di valutare nel tempo l'outcome dei pazienti in trattamento con i due principali farmaci impiegati per l'EoE, i PPI e i Corticosteroidi Topici, sia in mono-terapia che in combinazione, per determinare la percentuale di remissione della malattia nel breve e nel medio-lungo termine.

## **MATERIALI E METODI**

### **DISEGNO DELLO STUDIO**

In questo studio retrospettivo osservazionale di coorte monocentrico sono stati considerati 228 pazienti, precedentemente arruolati nello studio “The Paduan GastroINtestinal DIsease natural HIstory REgistry: a longitudinal, retrospective and prospective study” (approvato dal Comitato Etico dell'Università degli Studi di Padova, Codice CESC: 5370/AO/22), dopo firma del consenso informato. I pazienti sono stati arruolati presso l'U.O.C. di Gastroenterologia dell'Azienda Ospedaliera di Padova nel periodo compreso tra Aprile 2022 e Novembre 2022.

I criteri di inclusione per questo studio sono stati:

- Diagnosi di EoE, secondo i criteri descritti nel paragrafo “Introduzione > Esofagite Eosinofila > Diagnosi > Procedimento Diagnostico”;
- Età maggiore di 18 anni;
- Percorso di follow-up clinico con almeno due visite di controllo ambulatoriali presso l'U.O.C. di Gastroenterologia di Padova;

- Pregresso trattamento farmacologico con PPI, TCS, o entrambi;
- Presenza di almeno un follow-up endoscopico e istologico documentato, eseguito mediante EGDS e biopsie esofagee, in corso di terapia con PPI e/o TCS.

I criteri di esclusione sono stati:

- Diagnosi di EoE non ancora confermata;
- Percorso di follow-up clinico eseguito presso altro centro;
- Percorso di follow-up endoscopico e istologico non eseguito;
- Percorso di follow-up endoscopico e istologico eseguito successivamente ad almeno un trattamento di dilatazione endoscopica;
- Trattamento dell'EoE con farmaci diversi da PPI e/o TCS;
- Rifiuto alla partecipazione e alla firma del consenso informato.

## **DATI RACCOLTI**

I dati dei pazienti sono stati raccolti in modalità aggregata, anonimizzata e in un database dedicato.

Le informazioni raccolte relative al baseline sono state:

- Data di nascita, sesso, età alla diagnosi;
- Presentazione clinica all'esordio ed eventuale ritardo diagnostico;
- Presenza di comorbidità non atopiche e/o atopiche, positività ai test allergici (RAST, SPT o APC) per Allergeni Alimentari, Aero-allergeni o riscontro di IgE totali elevate;
- Esiti di Manometria, pH-Impedenzometria e RXTD con pasto baritato, se effettuati;
- Caratteristiche macroscopiche ed istologiche evidenziate all'EGDS al momento della diagnosi.

Le informazioni relative al follow-up clinico, endoscopico ed istologico dei pazienti sono state raccolte in 5 diversi tempi e, per ognuno di essi, si sono registrati i seguenti dati:

- Trattamento farmacologico eseguito e data di inizio;
  - PPI:
    - *Singola dose*: Omeprazolo 20 mg/die, Pantoprazolo 40 mg/die, Esomeprazolo 20 mg/die, Lansoprazolo 30 mg/die e Rabeprazolo 20 mg/die, secondo quanto proposto dal WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology relativamente al trattamento della GERD, oppure dosaggi inferiori;
    - *Doppia dose*: dosaggi doppi o superiori a quelli sopra riportati.
  - TCS (Fluticasone dipropionato e Budesonide):
    - *Alto dosaggio*: dosi pari o superiori a 1 mg/die;
    - *Basso dosaggio*: dosi inferiori a 1 mg/die.
  - Trattamento combinato: qualsiasi combinazione di trattamenti che includesse i PPI o TCS.
- Data di esecuzione dell'EGDS e attività endoscopica di malattia valutata mediante EREFS;
- Attività istologica di malattia valutata mediante picco di conta eosinofila per HPF;
- Sintomi clinici riportati dal paziente.

## DEFINIZIONI DI OUTCOME

Gli outcomes dei pazienti successivi alla terapia sono stati definiti nel seguente modo:

- **Remissione clinica**: scomparsa o significativa riduzione della sintomatologia riferita dal paziente al colloquio anamnestico ambulatoriale;
- **Remissione endoscopica**: normalizzazione endoscopica con raggiungimento di uno score EREFS < 2;
- **Remissione istologica**: normalizzazione di tutte le biopsie esofagee con raggiungimento di un picco di conta eosinofila < 15 eosinofili/HPF;
- **Remissione istologica profonda**: normalizzazione di tutte le biopsie esofagee con raggiungimento di un picco di conta eosinofila  $\leq 6$  eosinofili/HPF;

## ANALISI STATISTICA

Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software STATA11. Le variabili continue sono state comparate applicando il t-test e sono state riportate come medie con deviazioni standard (DS), mentre per confrontare le variabili categoriali è stato utilizzato il test  $\chi^2$  e sono state riportate come frequenze e percentuali. La significatività statistica è stata fissata per valori di  $p \leq 0.05$ .

## RISULTATI

A partire da 228 pazienti affetti da EoE presenti sul nostro database, sono stati esclusi 38 pazienti in quanto non hanno effettuato un'EGDS di controllo in seguito al trattamento farmacologico, 8 pazienti in quanto hanno effettuato il controllo endoscopico ed istologico della malattia in seguito ad almeno un trattamento di dilatazione endoscopica, 3 pazienti che hanno effettuato il follow-up presso un altro centro e altri 5 pazienti di cui non erano presenti informazioni relative al trattamento assunto (Figura 13). Sono stati quindi considerati 174 pazienti, di cui 145 maschi (83.3%), con età media alla diagnosi di  $31.1 \pm 15.8$  anni.

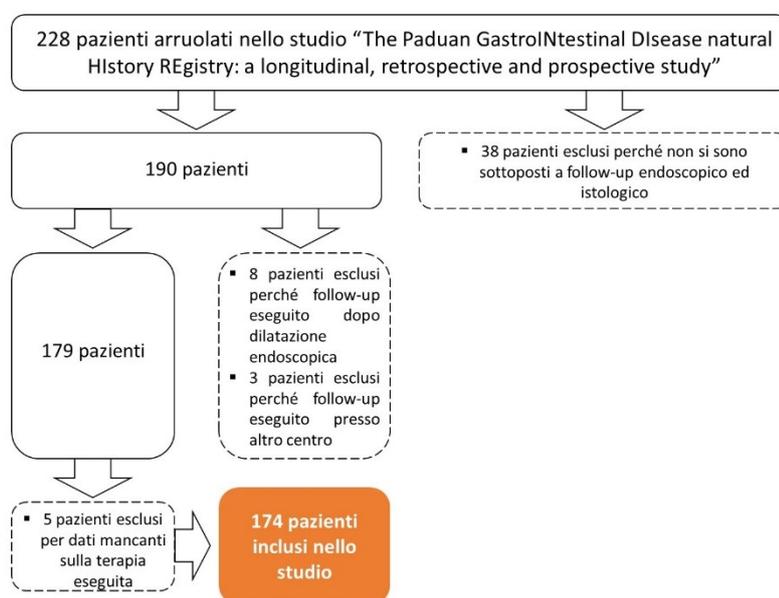


Figura 13: schema di selezione dei pazienti valutati per lo studio

È stata riscontrata la presenza di comorbidità atopiche nell'anamnesi di 122/174 (70.1%) pazienti tra cui Rinite Allergica (72/174, 41.4%), Asma Allergico (55/174, 31.6%), Dermatite Atopica (20/174, 11.5%), Urticaria (9/174, 5.2%) e Congiuntivite Allergica (27/174, 15.5%). Inoltre, 65/174 (37.4%) pazienti presentavano comorbidità non atopiche.

Per quanto riguarda la presentazione clinica al momento della diagnosi, 125/174 (71.8%) pazienti presentavano disfagia, 122/174 (70.1%) pazienti impatto di bolo, 79/174 (45.4%) pazienti sintomi simil-GERD (pirosi retrosternale, rigurgito, dispepsia) e 65/174 (37.4%) pazienti altri sintomi aspecifici (dolore toracico, vomito, calo ponderale ecc.).

La diagnosi di EoE è avvenuta con un ritardo diagnostico medio di  $3.7 \pm 6.0$  anni. Al momento della diagnosi, 25/174 (14.4%) pazienti hanno presentato un impatto di bolo che ha necessitato la disostruzione endoscopica, 122/174 (70.1%) pazienti presentavano alterazioni macroscopiche all'EGDS, e tutti i pazienti hanno ricevuto diagnosi di EoE in seguito al riscontro di una conta eosinofila pari o superiore a 15 eosinofili/HPF in almeno una biopsia esofagea.

Analizzando la presenza di allergie, 128/174 (73.6%) pazienti si sono sottoposti ad esami allergologici (RAST, SPT o APT) e, di questi, 70/128 (54.7%) hanno riscontrato positività per allergeni alimentari, 96/128 (75%) per aero-allergeni. Inoltre, 57/174 (32.8%) pazienti hanno effettuato un dosaggio delle IgE totali sieriche e in 29/57 (50.9%) le IgE sono risultate al di sopra del range fisiologico.

Infine, 61/174 (35.1%) pazienti si sono sottoposti ad HRM, e in 32/61 (52%) pazienti si sono riscontrate anomalie motorie esofagee tra cui Acalasia in 2/61 (3.3%) pazienti; 25/174 (14.4%) pazienti si sono sottoposti a pH-impedenzometria e in 9/25 (36%) è stata diagnosticata la GERD; dei 97/174 (55.7%) pazienti che hanno svolto un RXTD, in 33/97 (34%) sono state riscontrate anomalie organiche o funzionali delle prime vie digestive.

Tutti i risultati precedentemente descritti sono riassunti in Tabella 12.

**Tabella 12:** caratteristiche al baseline dei pazienti valutati nello studio

	n	%
<b>N° di pazienti</b>	174	100%
Maschi	145	83.3%
<b>Età media (anni ± DS)</b>	36.7 ± 15.3	
<b>Comorbidità</b>		
Atopiche	122	70.1%
<i>Rinite allergica</i>	72	41.4%
<i>Asma allergico</i>	55	31.6%
<i>Dermatite Atopica</i>	20	11.5%
<i>Urticaria</i>	9	5.2%
<i>Congiuntivite Allergica</i>	27	15.5%
Non Atopiche	65	37.4%
<b>Sintomi di esordio</b>		
Impatto di bolo	122	70.1%
Disfagia	125	71.8%
Sintomi GERD-like	79	45.4%
Altro	65	37.4%
<b>Diagnosi</b>		
Età media (anni ± DS)	31.1 ± 15.8	
Ritardo diagnostico (anni ± DS)	3.7 ± 6.0	
Impatto di bolo	25	14.4%
Alterazioni endoscopiche	122	70.1%
Eosinofili ≥ 15/HPF	142	81.6%
Documentazione mancante	23	13.2%
<b>Test allergici (RAST, SPT, APT)</b>	128	73.6%
Positività per Allergeni Alimentari	70	54.7%
Positività per Aero-allergeni	96	75.0%
<b>Dosaggio IgE totali</b>	57	32.8%
IgE totali elevate	29	50.9%
<b>HRM</b>	61	35.1%
Anomalie motorie esofagee	32	52.0%
<b>pH-Impedenzometria</b>	25	14.4%
GERD	9	36.0%
<b>RXTD con mdc baritato</b>	97	55.7%
Anomalie organiche/funzionali	33	34.0%

Tutti i pazienti si sono sottoposti ad almeno un follow-up endoscopico ed istologico (t1) dopo una media di 23.7 ± 31.8 mesi, 116/174 (66.7%) pazienti hanno eseguito un secondo follow-up endoscopico (t2) dopo una media di 11.6 ± 9.1 mesi, 68/174 (39.1%) il terzo (t3) dopo 14.9 ± 11.2 mesi, 41/174 (23.6%) il quarto (t4) dopo 13.0 ± 6.1 mesi e 17/174 (9.8%) il quinto (t5) dopo 74.2 ± 23.3 mesi (Tabella 13).

**Tabella 13:** pazienti valutati nei diversi tempi di follow-up (t) con le distanze temporali dalla diagnosi e dal follow-up precedente.

Follow-up	n (%)	Mesi dalla diagnosi (mesi $\pm$ DS)	Mesi dal FU precedente (mesi $\pm$ DS)
<b>t1</b>	174 (100%)	23.7 $\pm$ 31.8	
<b>t2</b>	116 (66.7%)	32.5 $\pm$ 28.9	11.6 $\pm$ 9.1
<b>t3</b>	68 (39.1%)	50.6 $\pm$ 32.5	14.9 $\pm$ 11.2
<b>t4</b>	41 (23.6%)	63.1 $\pm$ 32.9	13.0 $\pm$ 6.1
<b>t5</b>	17 (9.8%)	74.2 $\pm$ 23.3	74.2 $\pm$ 23.3

## TRATTAMENTO CON PPI

Dei 174 pazienti dello studio, in 109/174 (62.6%) sono stati utilizzati i PPI come terapia di induzione (t1). Di questi, 56/174 (32.2%) hanno assunto PPI in singola dose mentre 53/174 (30.5%) in doppia dose.

I pazienti sottoposti al trattamento con PPI in singola dose hanno eseguito il controllo endoscopico ed istologico di malattia dopo una media di  $9.6 \pm 19.0$  mesi. I dati hanno evidenziato che 25/56 (44.6%) pazienti hanno raggiunto la remissione endoscopica, 11/56 (20.8%) pazienti quella istologica, e 12/56 (22.6%) hanno raggiunto una remissione istologica profonda. Per quanto riguarda la risposta clinica, la terapia con PPI in singola dose ha indotto un netto miglioramento dei sintomi in 32/56 (69.6%) pazienti.

Infine, l'esomeprazolo è stato il PPI più frequentemente somministrato (33/56, 58.9%) mentre l'omeprazolo quello meno utilizzato (2/56, 3.6%) (Tabella 14).

I pazienti trattati con PPI in doppia dose si sono sottoposti al controllo endoscopico ed istologico della malattia dopo  $4.2 \pm 3.6$  mesi. La remissione endoscopica è stata raggiunta in 20/53 (39.2%) pazienti, in 9/53 (17.7%) quella istologica, mentre 12/53 (23.5%) hanno raggiunto una remissione istologica profonda. Per quanto riguarda la risposta clinica, anche in questo gruppo di pazienti la terapia con PPI in doppia dose ha determinato un significativo miglioramento (41/53, 91.1%). Il pantoprazolo in questo caso è stato il PPI più frequentemente somministrato (24/53, 45.3%) mentre il rabeprazolo quello meno utilizzato (4/53, 7.5%) (Tabella 14)

**Tabella 14:** pazienti che hanno presentato risposta endoscopica, istologica e clinica al trattamento di induzione con PPI (t1) e caratteristiche al baseline.

	TERAPIA DI INDUZIONE (t1) con PPI	
	DOPPIA DOSE n (%)	SINGOLA DOSE n (%)
<b>Pazienti</b>	53 (30.5%)	56 (32.2%)
<b>Durata media di trattamento (mesi ± DS)</b>	4.2 ± 3.6	9.6 ± 19.0
<b>Risposta endoscopica</b>	20 (39.2%)	25 (44.6%)
<b>Risposta istologica</b>	9 (17.7%)	11 (20.8%)
<b>Risposta istologica profonda</b>	12 (23.5%)	12 (22.6%)
<b>Risposta clinica</b>	41 (91.1%)	32 (69.6%)
<b>Tipo di PPI</b>		
<i>Pantoprazolo</i>	24 (45.3%)	16 (28.6%)
<i>Esomeprazolo</i>	12 (22.6%)	33 (58.9%)
<i>Lansoprazolo</i>	8 (15.1%)	4 (7.1%)
<i>Rabeprazolo</i>	4 (7.5%)	0 (0%)
<i>Omeprazolo</i>	5 (9.4%)	2 (3.6%)
<b>Maschi (%)</b>	38 (71.7%)	50 (89.3%)
<b>Età Media al t1 (anni ± DS)</b>	35.9 ± 16.1	36.4 ± 14.1
<b>Caratteristiche al Baseline</b>		
Sintomi di esordio		
<i>Impatto di bolo</i>	38 (71.7%)	39 (69.6%)
<i>Disfagia</i>	36 (67.9%)	40 (71.4%)
<i>Sintomi GERD-like</i>	25 (47.2%)	25 (44.6%)
<i>Altro</i>	16 (30.2%)	18 (32.1%)
Malattie Atopiche	32 (60.4%)	38 (67.8%)
<i>Rinite allergica</i>	18 (34.0%)	24 (42.9%)
<i>Asma allergico</i>	13 (24.5%)	20 (35.7%)
<i>Dermatite Atopica</i>	4 (7.5%)	5 (8.9%)
<i>Urticaria</i>	3 (5.7%)	3 (5.4%)
<i>Congiuntivite Allergica</i>	4 (7.5%)	8 (14.3%)
Pos. per Allergeni Alimentari	16 (30.2%)	20 (35.7%)
Pos. per Aero-allergeni	24 (45.3%)	32 (57.1%)
IgE totali elevate	6 (11.3%)	4 (7.1%)
HRM - <i>Anomalie motorie</i>	7 (13.2%)	12 (21.4%)
pH-Impedenzometria - <i>GERD</i>	3 (5.7%)	3 (5.4%)
RXTD - <i>Anomalie organiche/funzionali</i>	10 (18.9%)	12 (21.4%)

Dei 56 pazienti che avevano ricevuto PPI in singola dose, 40/56 (71.4%) pazienti si sono sottoposti al secondo follow-up (t2). Di questi, 19/40 (47.5%) hanno mantenuto la stessa terapia mentre 4/40 pazienti (10.0%) hanno aumentato il

dosaggio del farmaco; i restanti pazienti, invece, hanno cambiato terapia come descritto nel Grafico 1. Dei 53 pazienti che avevano ricevuto PPI in doppia dose, 36/53 (67.9%) si sono sottoposti al secondo follow-up (t2) e, tra questi, un paziente (2.8%) ha sospeso la terapia, in 13/36 (36.1%) pazienti è stato ridotto il dosaggio del PPI e i restanti pazienti, invece, hanno cambiato terapia come descritto nel Grafico 2.

Grafico 1

Terapia al t2 dei pazienti trattati con PPI in singola dose al t1

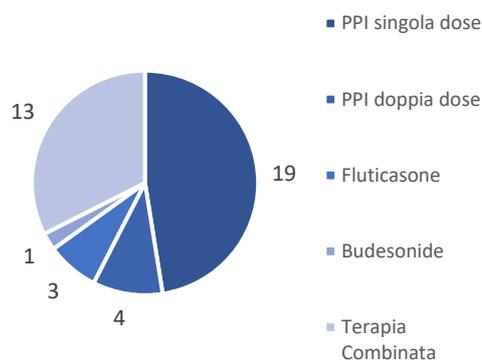
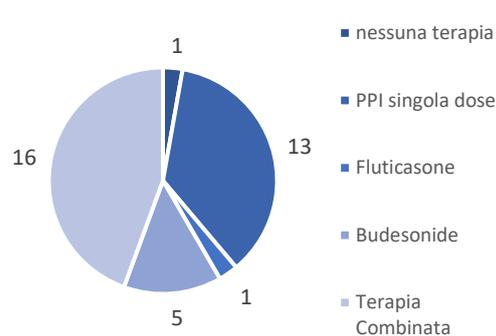


Grafico 2

Terapia al t2 dei pazienti trattati con PPI in doppia dose al t1



Al t2 si sono sottoposti complessivamente 36/118 (30.5%) pazienti in trattamento con PPI in singola dose dopo  $13.9 \pm 7.2$  mesi e 5/118 (4.2%) in trattamento con PPI in doppia dose dopo  $28 \pm 23.7$  mesi.

Tra i pazienti trattati con PPI in singola dose si è riscontrata una remissione endoscopica in 26/36 (72.2%) pazienti e una remissione istologica in 11/36 (30.6%); inoltre, c'è stata una remissione istologica profonda in 11/36 (30.6%) pazienti e una remissione clinica in 28/36 (87.5%).

Tra i pazienti trattati con PPI in doppia dose si è raggiunta remissione endoscopica in 3/5 (60%) pazienti, una remissione istologica in 1 caso (20%), una remissione istologica profonda in 2/5 (40%) e una remissione clinica in 3/5 (60%) (Tabella 15).

Dei 36 pazienti che avevano ricevuto PPI in singola dose al t2, 20/36 (55.6%) si sono sottoposti al terzo follow-up (t3). Di questi, 11/20 (55%) hanno mantenuto la stessa terapia mentre 2/20 (10%) pazienti hanno aumentato il dosaggio del farmaco in doppia dose, i restanti pazienti, invece, hanno cambiato trattamento come descritto nel Grafico 3.

Dei 5 pazienti che avevano ricevuto PPI in doppia dose al t2, 3/5 (60%) si sono sottoposti al terzo follow-up (t2) e tra questi, un paziente (33.3%) ha ridotto il dosaggio del PPI e i restanti hanno intrapreso una terapia combinata (Grafico 4).

Grafico 3

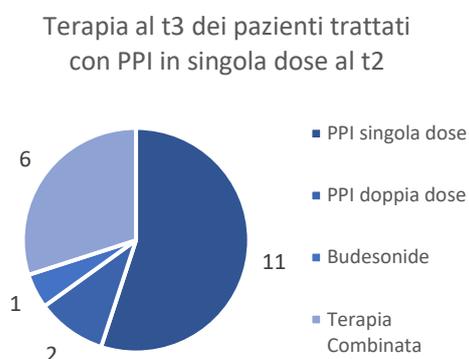
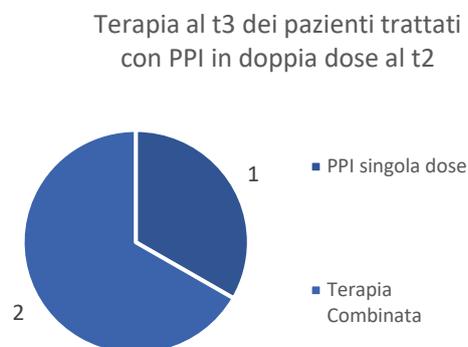


Grafico 4



Al t3 si sono sottoposti complessivamente 15/71 (21.1%) pazienti in trattamento con PPI in singola dose dopo  $23.5 \pm 11.6$  mesi e 3/71 (4.2%) pazienti in trattamento con PPI in doppia dose dopo  $15.7 \pm 3.2$  mesi. Tra i pazienti trattati con PPI in singola dose si è avuta una remissione endoscopica in 8/15 (53.3%) pazienti, una remissione istologica in 3/15 (20%) pazienti, una remissione istologica profonda in altri 6/15 (60%) pazienti e una remissione clinica in 11/15 (73.3%) pazienti.

Tra i pazienti trattati con PPI in doppia dose si è avuta una remissione endoscopica in 2/3 (66.7%) pazienti, una remissione istologica in 2/3 (66.7%) pazienti, una remissione istologica profonda in un paziente (33.3%) e una remissione clinica in tutti i pazienti (100%) (Tabella 15).

Dei 15 pazienti che avevano ricevuto PPI in singola dose al t3, 7/15 (46.7%) si sono sottoposti al quarto follow-up (t4). Di questi, 4/7 (57.1%) pazienti hanno mantenuto la stessa terapia mentre i restanti pazienti hanno cambiato terapia come descritto nel Grafico 5.

Tutti e 3 i pazienti che avevano ricevuto PPI in doppia dose al t3 si sono sottoposti al quarto follow-up (t4) e tra questi, un paziente (33.3%) ha mantenuto la stessa terapia, un paziente (33.3%) ha ridotto il dosaggio del PPI e solo un paziente (33.3%) è stato trattato con Fluticasone (Grafico 6).

Grafico 5

Terapia al t4 dei pazienti trattati con PPI in singola dose al t3

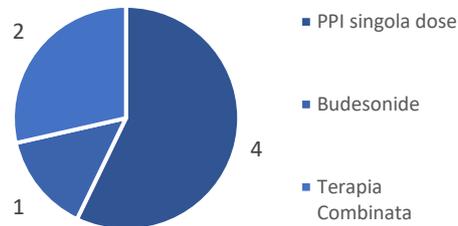
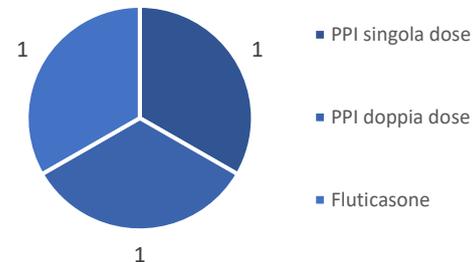


Grafico 6

Terapia al t4 dei pazienti trattati con PPI in doppia dose al t3



Al t4 si sono sottoposti complessivamente 6/45 (13.3%) pazienti in trattamento con PPI in singola dose dopo  $39.3 \pm 10.0$  mesi e 3/45 (6.7%) pazienti in trattamento con PPI in doppia dose dopo  $39 \pm 19.8$  mesi. Tra i pazienti trattati con PPI in singola dose si è avuta una remissione endoscopica in 5/6 (83.3%) pazienti, una remissione istologica profonda in 5/6 (83.3%) pazienti e una remissione clinica in 3/6 (50%) pazienti.

Tra i pazienti trattati con PPI in doppia dose si è avuta una remissione endoscopica in un paziente (33.3%) e una remissione clinica in tutti i pazienti (100%). Nessun paziente ha raggiunto la remissione istologica (Tabella 15).

Dei 6 pazienti che avevano ricevuto PPI in singola dose al t4, 3/6 (50%) si sono sottoposti al quinto follow-up (t5) e tutti i pazienti (100%) hanno sostituito la terapia con Fluticasone. Dei 3 pazienti che avevano ricevuto PPI in doppia dose al t4, soltanto un paziente (1/3, 33.3%) si è sottoposto al quinto follow-up (t5) con una terapia combinata.

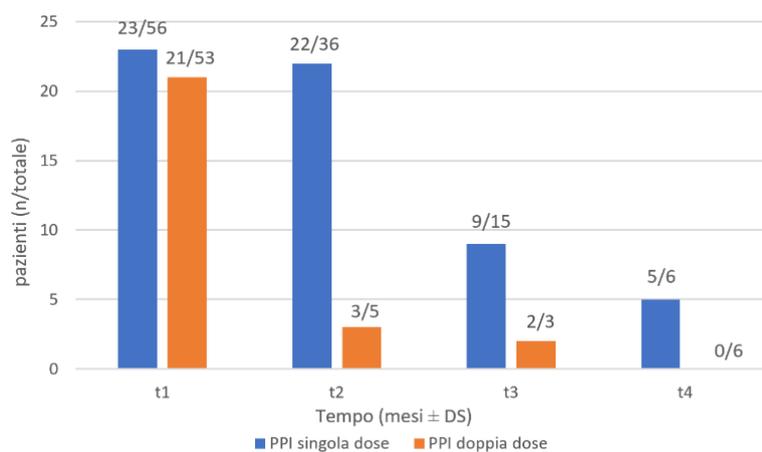
Al t5, nessun paziente risultava in trattamento con PPI (Tabella 15).

**Tabella 15:** pazienti che hanno presentato risposta endoscopica, istologica e clinica al trattamento con PPI nel tempo (mesi  $\pm$  DS).

TERAPIA con PPI*	n (%)	Remissione Endoscopica n (%)	Remissione Istologica n (%)	Remissione Istologica Profonda n (%)	Remissione Clinica n (%)
<b>t2</b>					
PPI singola dose (13.9 $\pm$ 7.2 mesi) <sup>a</sup>	36 (30.5%)	26 (72.2%)	11 (30.6%)	11 (30.6%)	28 (87.5%)
PPI doppia dose (28 $\pm$ 23.7 mesi) <sup>a</sup>	5 (4.2%)	3 (60%)	1 (20.0%)	2 (40%)	3 (60%)
<b>t3</b>					
PPI singola dose (23.5 $\pm$ 11.6 mesi) <sup>b</sup>	15 (21.1%)	8 (57.1%)	3 (20%)	6 (40%)	11 (84.6%)
PPI doppia dose (15.7 $\pm$ 3.2 mesi) <sup>b</sup>	3 (4.2%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (100%)
<b>t4</b>					
PPI singola dose (39.3 $\pm$ 10.0 mesi) <sup>c</sup>	6 (13.3%)	5 (83.3%)	0 (0%)	5 (83.3%)	3 (50%)
PPI doppia dose (39 $\pm$ 19.8 mesi) <sup>c</sup>	3 (6.7%)	1 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)
*: al t5 nessun paziente risultava in terapia con PPI		b: t3 - t1			
a: t2 - t1		c: t4 - t1			

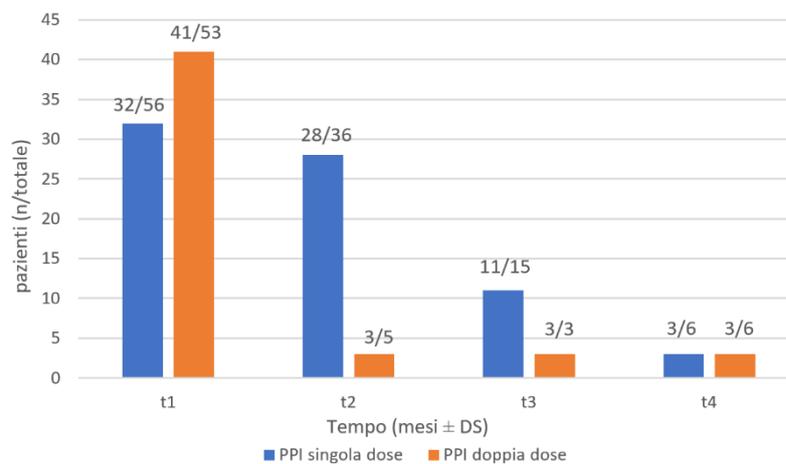
I risultati in merito alla risposta al trattamento con PPI in singola e doppia dose sono riportati nel Grafico 7 (risposta istologica) e nel Grafico 8 (risposta clinica)

**Grafico 7:** Pazienti che hanno presentato risposta istologica al trattamento con PPI\* nel tempo (mesi  $\pm$  DS, rif. Tabella 15)



\*: al t5 nessun paziente risultava in terapia con PPI

**Grafico 8:** Pazienti che hanno presentato risposta clinica al trattamento con PPI\* nel tempo (mesi  $\pm$  DS, rif. Tabella 15)



## TRATTAMENTO CON TCS

Dei 174 pazienti dello studio, 24/174 (13.8%) pazienti sono stati trattati con TCS come trattamento di induzione (t1). Di questi, 4/24 (16.7%) pazienti sono stati trattati con Fluticasone a basso dosaggio e hanno eseguito il controllo endoscopico ed istologico della malattia dopo  $11.9 \pm 6.1$  mesi. Al t1, la remissione endoscopica si è raggiunta in 2/4 (50.0%) pazienti, la remissione istologica in 2/4 (50.0%) pazienti, la remissione istologica profonda in 1/4 (25%) pazienti e la remissione clinica in 3/4 (75%) pazienti (Tabella 16).

Inoltre, 13/24 (54.2%) pazienti sono stati trattati con Fluticasone ad alto dosaggio e hanno eseguito il controllo dopo  $9.1 \pm 12.5$  mesi. Al t1, la remissione endoscopica si è raggiunta in 6/13 (46.1%) pazienti, la remissione istologica in un paziente (7.7%), la remissione istologica profonda in 8/13 (61.5%) pazienti e la remissione clinica in 5/13 (38.5%) pazienti (Tabella 16).

Infine, 7/24 (29.2%) pazienti sono stati trattati con Budesonide e hanno eseguito il controllo endoscopico dopo  $12.6 \pm 7.8$  mesi. Al t1, la remissione endoscopica si è riscontrata in 3/7 (42.9%) pazienti, la remissione istologica in un paziente (14.3%), la remissione istologica profonda in 2/7 (28.6%) pazienti e la remissione clinica in 6/7 (85.7%) pazienti (Tabella 16).

**Tabella 16:** pazienti (n, %) che hanno presentato risposta endoscopica, istologica e clinica al trattamento di induzione con TCS (t1) e caratteristiche al baseline.

	TERAPIA DI INDUZIONE con TCS (t1)		
	FLUTICASONE BASSO DOSAGGIO n (%)	FLUTICASONE ALTO DOSAGGIO n (%)	BUDESONIDE n (%)
<b>Pazienti</b>	4 (2.3%)	13 (7.5%)	7 (4.02%)
<b>Durata media di trattamento (mesi ± DS)</b>	11.9 ± 6.1	9.1 ± 12.5	12.6 ± 7.8
<b>Risposta endoscopica</b>	2 (50.0%)	6 (46.2%)	3 (42.9%)
<b>Risposta istologica</b>	2 (50.0%)	1 (7.7%)	1 (14.3%)
<b>Risposta istologica profonda</b>	1 (25.0%)	8 (61.5%)	2 (28.6%)
<b>Risposta clinica</b>	3 (75.0%)	5 (38.5%)	6 (85.7%)
<b>Maschi</b>	3 (75.0%)	11 (84.6%)	6 (85.7%)
<b>Età Media ± DS (al t1)</b>	25.5 ± 19.6	29.2 ± 13.8	16.8 ± 3.3
<b>Caratteristiche al Baseline</b>			
Sintomi di esordio			
<i>Impatto di bolo</i>	4 (100%)	7 (53.8%)	4 (57.1%)
<i>Disfagia</i>	2 (50%)	11 (84.6%)	3 (42.9%)
<i>Sintomi GERD-like</i>	2 (50%)	7 (53.8%)	1 (14.3%)
<i>Altro</i>	2 (50%)	10 (76.9%)	2 (28.6%)
Malattie Atopiche			
<i>Rinite allergica</i>	1 (25.0%)	12 (92.3%)	6 (85.7%)
<i>Asma allergico</i>	1 (25.0%)	8 (61.5%)	4 (57.1%)
<i>Dermatite Atopica</i>	1 (25.0%)	4 (30.8%)	2 (28.6%)
<i>Urticaria</i>	1 (25.0%)	1 (7.7%)	1 (14.3%)
<i>Congiuntivite Allergica</i>	0 (0%)	1 (7.7%)	0 (0%)
<i>Congiuntivite Allergica</i>	1 (25.0%)	3 (23.1%)	3 (42.9%)
Pos. per Allergeni Alimentari	1 (25.0%)	6 (46.2%)	2 (28.6%)
Pos. per Aero-allergeni	2 (50.0%)	9 (69.2%)	5 (71.4%)
IgE totali elevate	0 (0%)	4 (30.8%)	1 (14.3%)
HRM - <i>Anomalie motorie</i>	1 (25.0%)	2 (15.4%)	0 (0%)
pH-Impedenzometria - <i>GERD</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
RXTD - <i>Anomalie organiche/funzionali</i>	0 (0%)	2 (15.4%)	0 (0%)

Dei 4 pazienti trattati con Fluticasone a basso dosaggio al t1, 3/4 (75%) si sono sottoposti al secondo follow-up (t2). Di questi, 1/3 (33.3%) ha sospeso la terapia, 1/3 (33.3%) ha mantenuto la stessa terapia mentre 1/3 (33.3%) ha sostituito la terapia con PPI in singola dose (Grafico 9). Dei 13 pazienti trattati con Fluticasone ad alto dosaggio al t1, 4/13 (30.8%) si sono sottoposti al secondo follow-up (t2). Di questi, 1/4 (25%) ha sospeso la terapia, 1/4 (25%) ha mantenuto il dosaggio del Fluticasone, 1/4 (25%) l'ha ridotto, mentre 1/4 (25%) è passato ad una terapia

combinata (Grafico 10). Dei 7 pazienti trattati con Budesonide al t1, 6/7 (85.7%) si sono sottoposti al secondo follow-up (t2). Di questi, 1/6 (16.7%) ha sospeso la terapia, 4/6 (66.7%) pazienti hanno mantenuto la stessa terapia mentre 1/6 (16.7%) ha sostituito il trattamento con PPI in doppia dose (Grafico 11).

Grafico 9

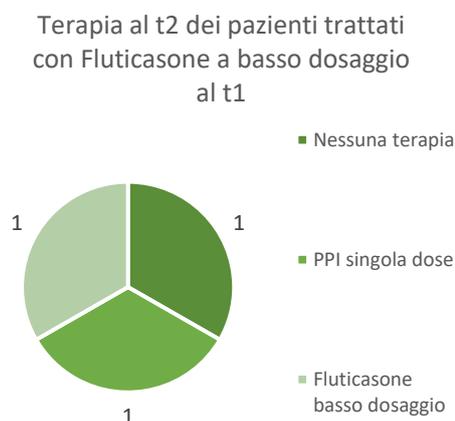


Grafico 10

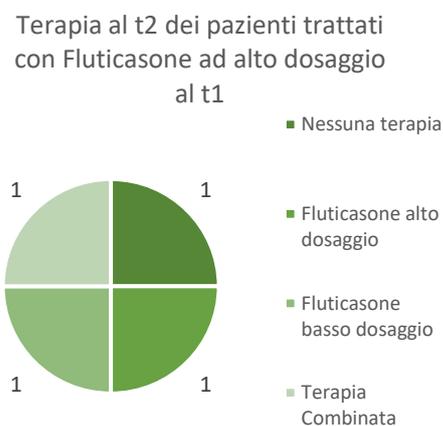
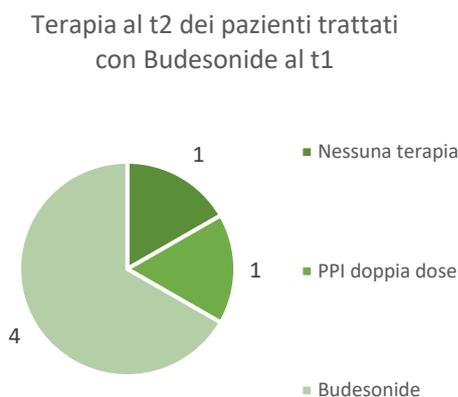


Grafico 11



Al t2 si sono sottoposti complessivamente 4/118 (5.4%) pazienti in trattamento con Fluticasone a basso dosaggio dopo  $12 \pm 5.6$  mesi, 7/118 (5.9%) in trattamento con Fluticasone ad alto dosaggio dopo  $6.7 \pm 4.6$  mesi e 11/118 (9.3%) pazienti in trattamento con Budesonide  $7.9 \pm 3.9$  mesi. Tra i pazienti trattati con Fluticasone a basso dosaggio si è avuta una remissione endoscopica in 2/4 (50%) pazienti, una remissione istologica in 3/4 (75%) e una remissione clinica in 1/4 (25%). Tra i pazienti trattati con Fluticasone ad alto dosaggio si è avuta una remissione endoscopica in 2/7 (28.6%) pazienti, una remissione istologica in 2/7 (28.6%) pazienti, una remissione istologica profonda in altri 2/7 (28.6%) pazienti, mentre la

remissione clinica si è riscontrata in 5/7 di loro (71.4%). Tra i pazienti trattati con Budesonide si è avuta una remissione endoscopica in 6/11 (54.5%) pazienti, una remissione istologica profonda in 6/11 (54.5%) pazienti e una remissione clinica in 8/11 (72.7%) pazienti. (Tabella 17).

Dei 4 pazienti trattati con Fluticasone a basso dosaggio al t2, 3/4 (75%) si sono sottoposti al terzo follow-up (t3). Di questi, 2/3 (66.7%) hanno mantenuto la stessa terapia mentre 1/3 (33.3%) ha aumentato il dosaggio del farmaco ( Grafico 12).

Dei 7 pazienti trattati con Fluticasone ad alto dosaggio al t2, 2/7 (28.6%) si sono sottoposti al terzo follow-up (t3). Di questi, 1/2 (50%) pazienti ha ridotto il dosaggio del farmaco e l'altro 1/2 (50%) pazienti è passato ad una terapia combinata (Grafico 13). Degli 11 pazienti trattati con Budesonide al t2, 7/11 (63.6%) si sono sottoposti al terzo follow-up (t3). Di questi, 4/7 (57.1%) pazienti hanno mantenuto la stessa terapia, 1/7 (14.3%) pazienti ha sospeso la terapia, e i restati pazienti hanno cambiato terapia come descritto nel Grafico 14.

Grafico 12

Terapia al t3 dei pazienti trattati con Fluticasone a basso dosaggio al t2

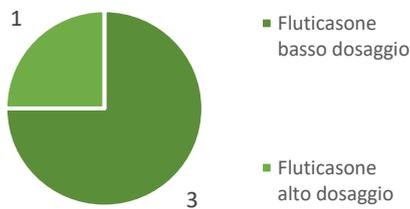


Grafico 13

Terapia al t3 dei pazienti trattati con Fluticasone ad alto dosaggio al t2

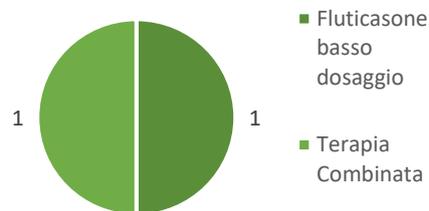
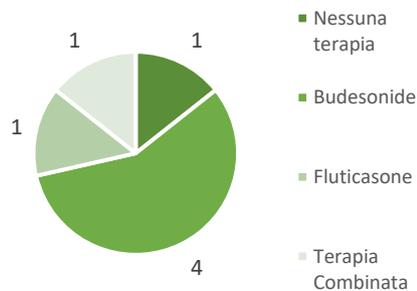


Grafico 14

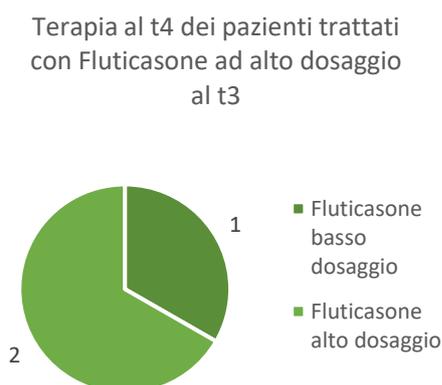
Terapia al t3 dei pazienti trattati con Budesonide al t2



Al t3 si sono sottoposti complessivamente 6/71 (8.5%) pazienti in trattamento con Fluticasone a basso dosaggio dopo  $20.8 \pm 3.6$  mesi, 3/71 (4.2%) in trattamento con Fluticasone ad alto dosaggio dopo  $28.3 \pm 17$  mesi e 6/71 (8.5%) pazienti in trattamento con Budesonide dopo  $19.5 \pm 5.2$  mesi. Tra i pazienti trattati con Fluticasone a basso dosaggio si è avuta una remissione endoscopica in 1/6 (16.7%) pazienti, una remissione istologica profonda in 2/6 (33.3%) pazienti e una remissione clinica in 3/6 (50%) pazienti. Tra i pazienti trattati con Fluticasone ad alto dosaggio si è avuta una remissione endoscopica in 1 paziente (33.3%), una remissione istologica profonda in 2/3 (66.67%) pazienti e una remissione clinica in 2/3 (66.7%) pazienti. Tra i pazienti trattati con Budesonide si è avuta una remissione endoscopica in 5/6 (83.3%) pazienti, una remissione istologica profonda in 4/6 (66.7%) pazienti e una remissione clinica in tutti i pazienti (100%). (Tabella 17).

Dei 6 pazienti trattati con Fluticasone a basso dosaggio al t3, 2/6 (33.3%) si sono sottoposti al quarto follow-up (t4) mantenendo la stessa terapia. Tutti i 3 (100%) pazienti trattati con Fluticasone ad alto dosaggio al t3 si sono sottoposti al quarto follow-up (t4). Di questi, 2/3 (66.7%) pazienti hanno mantenuto la stessa terapia mentre 1/3 (33.3%) pazienti ha ridotto il dosaggio del farmaco (Grafico 15). Dei 6 pazienti trattati con Budesonide al t3, 4/6 (66.7%) si sono sottoposti al quarto follow-up (t4) mantenendo la stessa terapia.

Grafico 15



Al t4 si sono sottoposti complessivamente 3/45 (6.7%) pazienti in trattamento con Fluticasone a basso dosaggio dopo  $32 \pm 4.3$  mesi, 4/45 (8.9%) pazienti in trattamento con Fluticasone ad alto dosaggio dopo  $39.8 \pm 11.7$  mesi, e 7/45 (15.6%)

pazienti in trattamento con Budesonide dopo  $35 \pm 6.5$  mesi. Tra i pazienti trattati con Fluticasone a basso dosaggio si è avuta una remissione endoscopica in 1 paziente (33.3%), una remissione istologica in 2/3 (66.7%) pazienti e una remissione clinica in tutti i pazienti (100%). Tra i pazienti trattati con Fluticasone ad alto dosaggio si è avuta una remissione endoscopica in 3/4 (75%) pazienti, una remissione istologica profonda in 3/4 (75%) pazienti e una remissione clinica in 2/4 (50%) pazienti. Tra i pazienti trattati con Budesonide si è avuta una remissione endoscopica in 5/7 (71.4%) pazienti, una remissione istologica in 1/7 (14.3%) pazienti, una remissione istologica profonda in 4/7 (57.1%) pazienti e una remissione clinica in 6/7 (85.7%) pazienti (Tabella 17).

Tutti i 3 pazienti trattati con Fluticasone a basso dosaggio al t4 si sono sottoposti al quinto follow-up (t5) e di questi, 2/3 (66.7%) pazienti hanno mantenuto la stessa terapia mentre 1 paziente (33.3%) ha aumentato il dosaggio del farmaco (Grafico 16). Dei 4 pazienti trattati con Fluticasone ad alto dosaggio al t4, 1 paziente (25%) si è sottoposto al quinto follow-up (t5) mantenendo la stessa terapia. Dei 7 pazienti trattati con Budesonide al t4, 3/7 (42.9%) si sono sottoposti al quinto follow-up (t5) e di questi 2/3 (66.7%) hanno mantenuto la stessa terapia mentre 1 paziente (33.3%) ha sostituito la terapia con un trattamento combinato (

Grafico 17).

Grafico 16

Terapia al t5 dei pazienti trattati con Fluticasone a basso dosaggio al t4

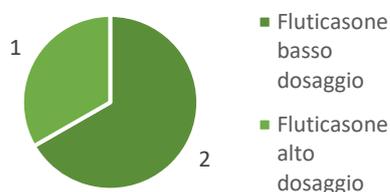
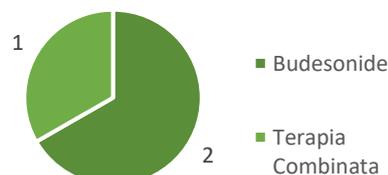


Grafico 17

Terapia al t5 dei pazienti trattati con Budesonide al t4



Al t5 si sono sottoposti complessivamente 6/19 (31.6%) pazienti in trattamento con Fluticasone a basso dosaggio dopo  $51.7 \pm 8.6$  mesi, 2/19 (10.5%) pazienti in trattamento con Fluticasone ad alto dosaggio dopo  $23.5 \pm 3.4$  mesi, e 2/19 (10.5%) pazienti in trattamento con Budesonide dopo  $42 \pm 2.8$  mesi. Tra i pazienti trattati con Fluticasone a basso dosaggio si è avuta una remissione endoscopica in 3/6

(50%) pazienti, una remissione istologica in 1 paziente (16.7%), una remissione istologica profonda in 4/6 (66.7%) pazienti e una remissione clinica in tutti i pazienti (100%). Tra i pazienti trattati con Fluticasone ad alto dosaggio si è avuta una remissione endoscopica e clinica in tutti i pazienti (100%) e una remissione istologica profonda in 1 paziente (50%). Tra i pazienti trattati con Budesonide si è avuta una remissione istologica profonda in 1 paziente (50%) e una remissione clinica in tutti i pazienti (100%) mentre nessun paziente ha riportato una remissione endoscopica. (Tabella 17).

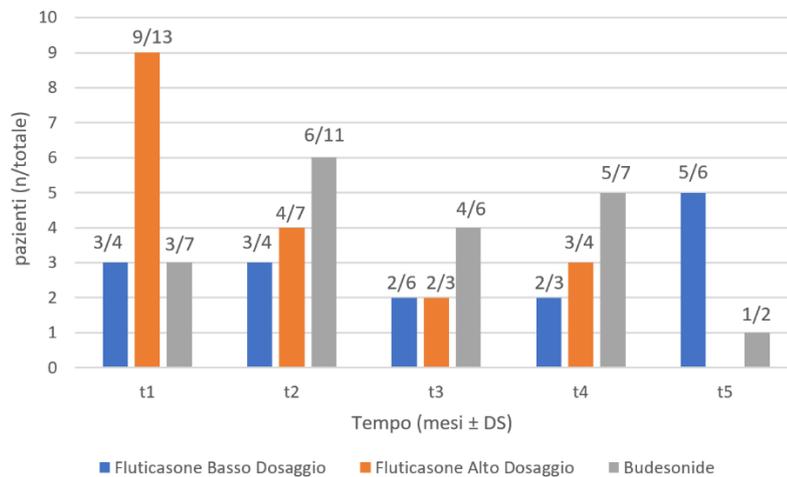
**Tabella 17:** pazienti che hanno presentato risposta endoscopica, istologica e clinica al trattamento con TCS nel tempo (mesi  $\pm$  DS).

TERAPIA con TCS	n (%)	Remissione Endoscopica n (%)	Remissione Istologica n (%)	Remissione Istologica Profonda n (%)	Remissione Clinica n (%)
<b>t2</b>					
Fluticasone bassa dose (12 $\pm$ 5.6 mesi) <sup>a</sup>	4 (3.4%)	2 (50%)	3 (75%)	0 (0%)	1 (25%)
Fluticasone alta dose (6.7 $\pm$ 4.6 mesi) <sup>a</sup>	7 (5.9%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)	5 (71.4%)
Budesonide (7.9 $\pm$ 3.9 mesi) <sup>a</sup>	11 (9.3%)	6 (54.5%)	0 (0%)	6 (54.5%)	8 (72.7%)
<b>t3</b>					
Fluticasone bassa dose (20.8 $\pm$ 3.6 mesi) <sup>b</sup>	6 (8.5%)	1 (16.7%)	0 (0%)	2 (33.3%)	3 (50%)
Fluticasone alta dose (28.3 $\pm$ 17 mesi) <sup>b</sup>	3 (4.2%)	1 (33.3%)	0 (0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
Budesonide (19.5 $\pm$ 5.2 mesi) <sup>b</sup>	6 (8.5%)	5 (83.3%)	0 (0%)	4 (66.7%)	6 (100%)
<b>t4</b>					
Fluticasone bassa dose (32 $\pm$ 4.3 mesi) <sup>c</sup>	3 (6.7%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0 (0%)	3 (50%)
Fluticasone alta dose (39.8 $\pm$ 11.7 mesi) <sup>c</sup>	4 (8.9%)	3 (75%)	0 (0%)	3 (75%)	3 (100%)
Budesonide (35 $\pm$ 6.5 mesi) <sup>c</sup>	7 (15.6%)	5 (71.4%)	1 (14.3%)	4 (57.1%)	6 (85.7%)
<b>t5</b>					
Fluticasone bassa dose (51.7 $\pm$ 8.6 mesi) <sup>d</sup>	6 (31.6%)	3 (50%)	1 (16.7%)	4 (66.7%)	6 (100%)
Fluticasone alta dose (23.5 $\pm$ 3.4 mesi) <sup>d</sup>	2 (10.5%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
Budesonide (42 $\pm$ 2.8 mesi) <sup>d</sup>	2 (10.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	2 (100%)
<sup>a</sup> : t2 – t1 <sup>b</sup> : t3 – t1 <sup>c</sup> : t4 – t1					

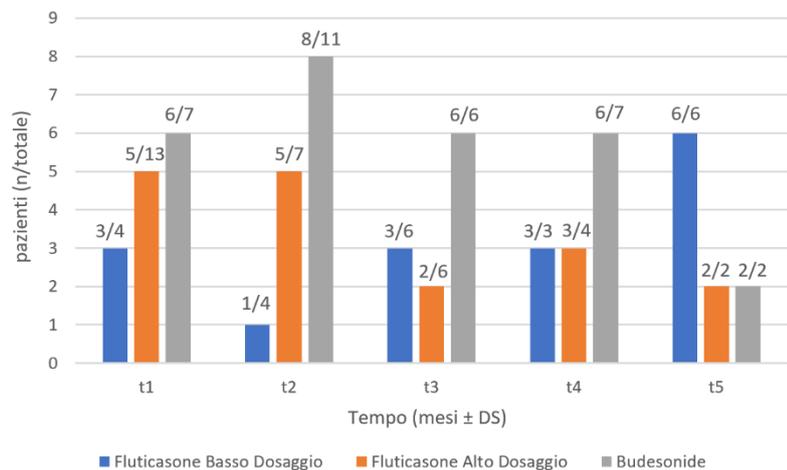
d: t5 - t1

I risultati in merito alla risposta al trattamento con TCS distinti in Fluticasone a basso dosaggio, Fluticasone ad alto dosaggio e Budesonide sono riportati nel Grafico 18 (risposta istologica) e nel Grafico 19 (risposta clinica).

**Grafico 18:** Pazienti che hanno presentato risposta istologica al trattamento con TCS nel tempo (mesi  $\pm$  DS, *rif.* Tabella 17).



**Grafico 19:** Pazienti che hanno presentato risposta clinica al trattamento con TCS nel tempo (mesi  $\pm$  DS, *rif.* Tabella 17)



## TRATTAMENTO COMBINATO

Dei 174 pazienti dello studio, 41/174 (23.6%) pazienti sono stati trattati con una terapia di induzione (t1) di tipo combinato (PPI e TCS) dopo una media di  $8.7 \pm 12.3$  mesi. Di questi, 20/41 (48.8%) pazienti hanno raggiunto la remissione

endoscopica, 8/41 (19.5%) pazienti la remissione istologica, 12/41 (29.3%) pazienti la remissione istologica profonda e 26/41 (63.4%) pazienti hanno raggiunto la remissione clinica (Tabella 18).

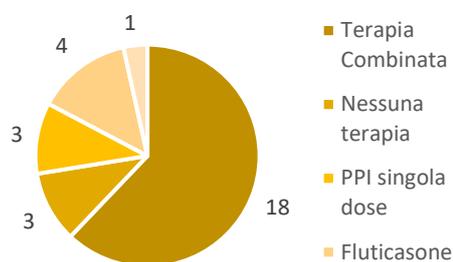
**Tabella 18:** pazienti (n, %) che hanno presentato risposta endoscopica, istologica e clinica al trattamento di induzione (t1) con Terapia Combinata (PPI + TCS) e caratteristiche al baseline.

<b>TERAPIA DI INDUZIONE con TERAPIA COMBINATA (t1)</b>	
<b>n (%)</b>	
<b>n° di pazienti</b>	41 (23.6%)
<b>Durata media di trattamento (mesi ± DS)</b>	8.7 ± 12.3
<b>Risposta endoscopica</b>	20 (48.8%)
<b>Risposta istologica</b>	8 (19.5%)
<b>Risposta istologica profonda</b>	12 (29.3%)
<b>Risposta clinica</b>	26 (63.4%)
<b>Maschi</b>	37 (90.2%)
<b>Età Media ± DS al t1</b>	30.4 ± 15.1
<b>Caratteristiche al Baseline</b>	
Sintomi di esordio	
<i>Impatto di bolo</i>	30 (73.2%)
<i>Disfagia</i>	33 (80.5%)
<i>Sintomi GERD-like</i>	19 (46.3%)
<i>Altro</i>	17 (41.5%)
Malattie Atopiche	33 (80.5%)
<i>Rinite allergica</i>	17 (41.4%)
<i>Asma allergico</i>	15 (36.6%)
<i>Dermatite Atopica</i>	8 (19.5%)
<i>Urticaria</i>	2 (4.9%)
<i>Congiuntivite Allergica</i>	8 (19.5%)
Pos. per Allergeni Alimentari	25 (61%)
Pos. per Aero-allergeni	24 (58.5%)
IgE totali elevate	14 (34.1%)
HRM - <i>Anomalie motorie</i>	10 (24.4%)
pH-Impedenzometria - <i>GERD</i>	3 (7.3%)
RXTD - <i>Anomalie organiche/funzionali</i>	9 (22%)

Dei 41 pazienti trattati con terapia combinata al t1, 29/41 (70.7%) si sono sottoposti al secondo follow-up (t2). Di questi, 18/29 (62.1%) hanno mantenuto la stessa terapia, 3/29 (10.3%) l'hanno sospesa mentre i restanti pazienti hanno cambiato trattamento come descritto nel Grafico 20.

Grafico 20

Terapia al t2 dei pazienti trattati con Terapia Combinata al t1

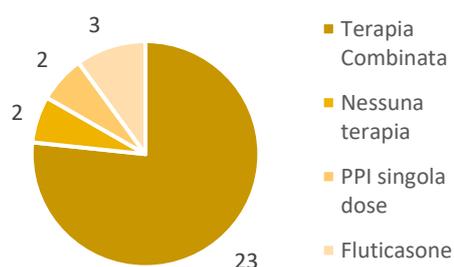


Al t2 si sono sottoposti complessivamente 48/118 (40.7%) pazienti in trattamento con terapia combinata dopo  $9.5 \pm 8$  mesi. Tra questi pazienti, si è avuta una remissione endoscopica in 23/48 (47.9%) pazienti, una remissione istologica in 15/48 (31.3%) pazienti, una remissione istologica profonda in 21/48 (43.8%) pazienti e una remissione clinica in 34/48 (70.8%) pazienti (Tabella 19).

Dei 48 pazienti trattati con terapia combinata al t2, 30/48 (62.5%) si sono sottoposti al terzo follow-up (t3). Di questi, 23/30 (76.7%) hanno mantenuto la stessa terapia, 2/30 (6.67%) l'hanno sospesa mentre i restanti pazienti hanno cambiato trattamento come descritto nel Grafico 21.

Grafico 21

Terapia al t3 dei pazienti trattati con Terapia Combinata al t2



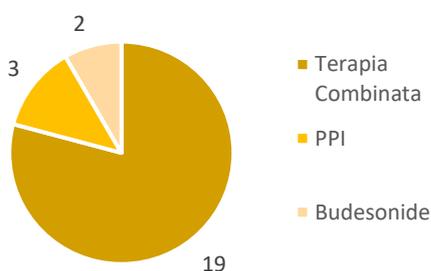
Al t3 si sono sottoposti complessivamente 34/71 (47.9%) pazienti in trattamento con terapia combinata dopo  $28.4 \pm 15.4$  mesi. Tra questi pazienti, si è avuta una remissione endoscopica in 22/34 (64.7%) pazienti, una remissione istologica in

5/34 (14.7%) pazienti, una remissione istologica profonda in 18/34 (52.9%) pazienti e una remissione clinica in 22/34 (64.7%) pazienti (Tabella 19).

Dei 34 pazienti trattati con terapia combinata al t3, 24/34 (70.6%) si sono sottoposti al quarto follow-up (t4). Di questi, 19/24 (79.2%) hanno mantenuto la stessa terapia, mentre i restanti pazienti hanno cambiato trattamento come descritto nel Grafico 22.

Grafico 22

Terapia al t4 dei pazienti trattati con Terapia Combinata al t3

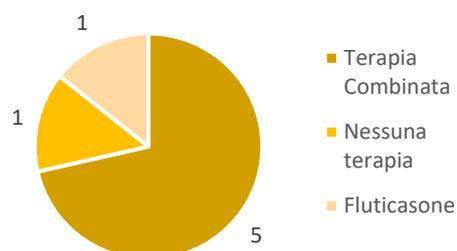


Al t4 si sono sottoposti complessivamente 21/45 (46.7%) pazienti in trattamento con terapia combinata dopo  $37.9 \pm 17.2$  mesi. Tra questi pazienti, si è avuta una remissione endoscopica in 15/21 (71.4%) pazienti, una remissione istologica in 4/21 (19.1%) pazienti, una remissione istologica profonda in 12/21 (57.1%) pazienti e una remissione clinica in 17/21 (81%) pazienti (Tabella 19).

Dei 21 pazienti trattati con terapia combinata al t4, 7/21 (33.3%) si sono sottoposti al quinto follow-up (t5). Di questi, 5/7 (71.4%) hanno mantenuto la stessa terapia, 1 paziente (14.3%) ha sospeso la terapia e 1 paziente (14.3%) ha cambiato trattamento con Fluticasone (Grafico 23).

Grafico 23

Terapia al t5 dei pazienti trattati con Terapia Combinata al t4



Al t5 si sono sottoposti complessivamente 7/19 (36.8%) pazienti in trattamento con terapia combinata dopo  $51 \pm 21.2$  mesi. Tra questi pazienti, si è avuta una remissione endoscopica in 5/7 (71.4%) pazienti, una remissione istologica profonda in 5/7 (71.4%) pazienti e una remissione clinica in tutti i pazienti (Tabella 19).

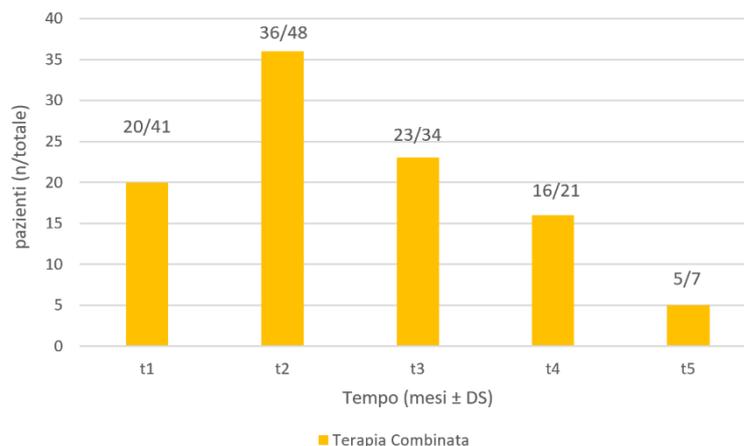
**Tabella 19:** pazienti che hanno presentato risposta endoscopica, istologica e clinica al trattamento con Terapia Combinata (PPI + TCS) nel tempo (mesi  $\pm$  DS).

TERAPIA COMBINATA	n (%)	Remissione Endoscopica n (%)	Remissione Istologica n (%)	Remissione Istologica Profonda n (%)	Remissione Clinica n (%)
<b>t2</b> (9.5 $\pm$ 8 mesi) <sup>a</sup>	48 (40.7%)	23 (47.9%)	15 (31.3%)	21 (43.8%)	34 (70.8%)
<b>t3</b> (28.4 $\pm$ 15.4 mesi) <sup>b</sup>	34 (47.9%)	22 (64.7%)	5 (14.7%)	18 (52.9%)	22 (64.7%)
<b>t4</b> (37.9 $\pm$ 17.2 mesi) <sup>c</sup>	21 (46.7%)	15 (71.4%)	4 (19.1%)	12 (57.1%)	17 (81%)
<b>t5</b> (51 $\pm$ 21.2 mesi) <sup>d</sup>	7 (36.8%)	5 (71.4%)	0 (0%)	5 (71.4%)	7 (100%)

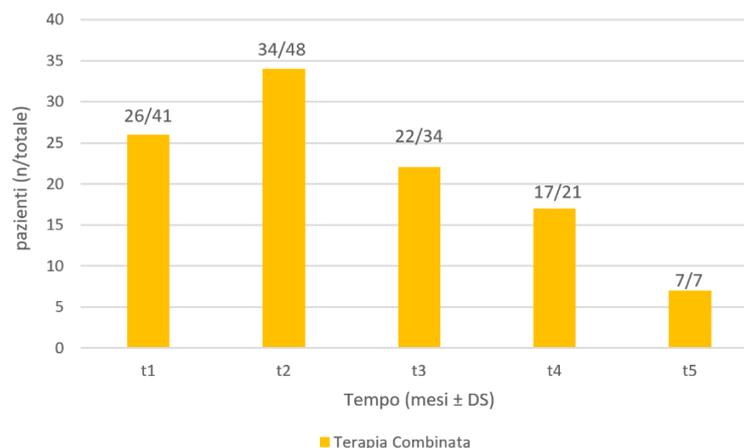
<sup>a</sup>: t2 - t1  
<sup>b</sup>: t3 - t1  
<sup>c</sup>: t4 - t1  
<sup>d</sup>: t5 - t1

I risultati in merito alla risposta al trattamento con Terapia Combinata sono riportati nel Grafico 24 (risposta istologica) e nel Grafico 25 (risposta clinica).

**Grafico 24:** Pazienti che hanno presentato risposta istologica al trattamento combinato con TCS + PPI nel tempo (mesi  $\pm$  DS, *rif.* Tabella 19).



**Grafico 25:** Pazienti che hanno presentato risposta clinica al trattamento combinato con TCS + PPI nel tempo (mesi  $\pm$  DS, *rif.* Tabella 19).



## TRATTAMENTO MANTENUTO NEL TEMPO

Sono state valutate per ogni follow-up (t1, t2, t3, t4 e t5) la risposta endoscopica, istologica, istologica profonda e clinica dei pazienti che hanno mantenuto lo stesso trattamento del t1 (PPI, TCS oppure Terapia Combinata).

Dei 109 pazienti trattati con PPI al t1, 19/109 (17.4%) pazienti hanno mantenuto lo stesso trattamento al t2 e di essi, 14/19 (73.7%) hanno mantenuto la remissione endoscopica, 8/19 (42.1%) pazienti la remissione istologica, 4/19 (21.1%) pazienti la remissione istologica profonda e 15/19 (78.9%) pazienti la remissione clinica. Al t3, 9/109 (8.3%) pazienti hanno mantenuto lo stesso trattamento rispetto al t1 e di questi, 5/9 (55.6%) hanno mantenuto la remissione endoscopica, in 2/9 (22.2%) la remissione istologica, in 4/9 (44.4%) la remissione istologica profonda e in 8/9

(88.9%) la remissione clinica. Al t4, 3/109 (2.8%) pazienti hanno mantenuto lo stesso trattamento rispetto al t1 e 1 paziente (33.3%) ha mantenuto la remissione endoscopica, 1 paziente (33.3%) la remissione istologica profonda e 2/3 (66.7%) pazienti la remissione clinica. Al t5, nessun paziente ha mantenuto il trattamento con PPI in singola dose (Tabella 20).

Dei 17 pazienti trattati con Fluticasone al t1, 2/17 (11.8%) pazienti hanno mantenuto lo stesso trattamento al t2 conservando in 1 paziente (50%) la remissione endoscopica e in tutti i pazienti (100%) quella clinica ma in nessuno quella istologica. Al t3, 1 paziente (5.9%) ha mantenuto lo stesso trattamento rispetto al t1 conservando la remissione endoscopica, quella istologica profonda e quella clinica. Al t4, 2/17 (11.8%) pazienti hanno mantenuto lo stesso trattamento rispetto al t1 e mantenendo tutti (100%) la remissione istologica e clinica ma solo 1 paziente (50%) quella endoscopica. Al t5, 1/17 (5.9%) pazienti ha mantenuto lo stesso trattamento rispetto al t1 conservando soltanto la remissione istologica e clinica ma non quella endoscopica (Tabella 20).

Dei 7 pazienti trattati con Budesonide al t1, 4/7 (57.1%) pazienti hanno mantenuto lo stesso trattamento al t2 e di questi, 1 paziente (25%) ha conservato la remissione endoscopica, 1 paziente (25%) quella istologica profonda, e tutti quanti (100%) la remissione clinica. Al t3, 4/7 (57.1%) pazienti hanno mantenuto lo stesso trattamento rispetto al t1 conservando la remissione endoscopica in 3/4 (75%) pazienti, la remissione istologica profonda in 3/4 (75%) pazienti e la remissione clinica in tutti (100%). Al t4, 4/7 (57.1%) pazienti hanno mantenuto lo stesso trattamento rispetto al t1 conservando la remissione endoscopica in 2/4 (50%) pazienti, la remissione istologica profonda in 2/4 (50%) pazienti e la remissione clinica in tutti (100%). Al t5, 2/7 (28.6%) pazienti hanno mantenuto lo stesso trattamento rispetto al t1 conservando la remissione istologica profonda in 1 paziente (50%) e quella clinica in tutti (100%) mentre nessun paziente ha conservato la remissione endoscopica (Tabella 20).

Dei 41 pazienti trattati con Terapia Combinata al t1, 17/41 (41.5%) pazienti hanno mantenuto lo stesso trattamento al t2 e di questi, 9/17 (52.9%) hanno conservato la remissione endoscopica, 6/17 (35.3%) quella istologica, 8/17 (47.1%) quella istologica profonda e 15/17 (88.2%) la remissione clinica. Al t3, 14/41 (34.1%)

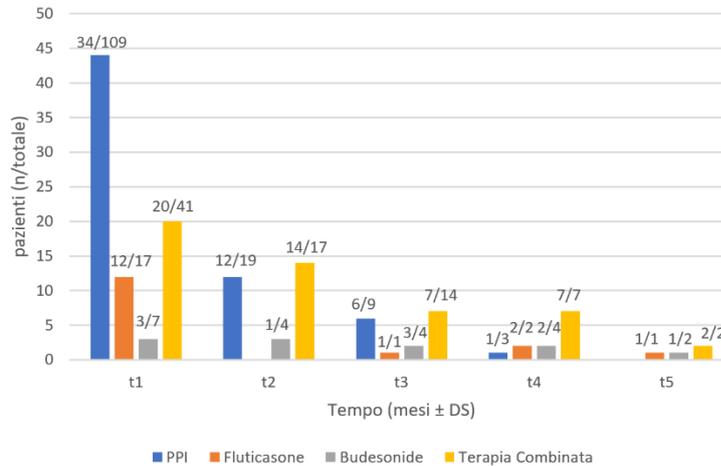
pazienti hanno mantenuto lo stesso trattamento rispetto al t1 conservando la remissione endoscopica in 7/14 (50%) pazienti, la remissione istologica in 4/14 (24.6%), la remissione istologica profonda in 3/14 (21.4%) pazienti e la remissione clinica in 7/14 (50%) pazienti. Al t4, 7/41 (17.1%) pazienti hanno mantenuto lo stesso trattamento rispetto al t1 conservando la remissione endoscopica in 6/7 (85.7%) pazienti, la remissione istologica in 2/7 (28.6%), la remissione istologica profonda in 5/7 (71.4%) pazienti e la remissione clinica in 6/7 (85.7%) pazienti. Al t5, 2/41 (4.9%) pazienti hanno mantenuto lo stesso trattamento rispetto al t1 conservando la remissione endoscopica, quella istologica profonda e quella clinica in tutti i pazienti (Tabella 20).

**Tabella 20:** pazienti (n, %) che hanno mantenuto la remissione endoscopica, istologica e clinica allo stesso trattamento nel tempo (dal t2 al t5).

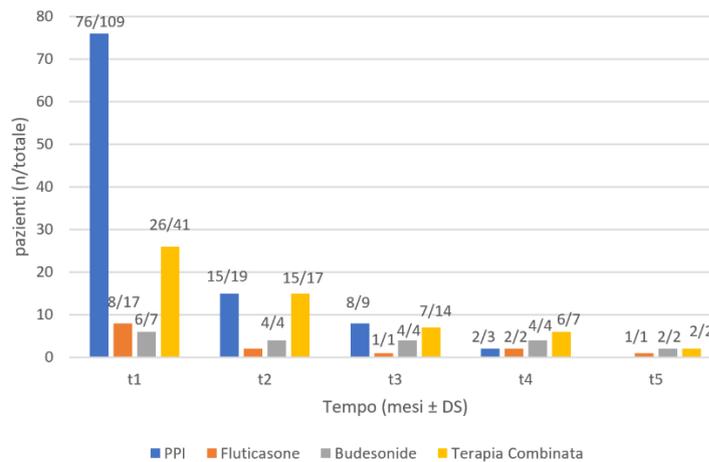
REMISSIONE DI MALATTIA	PPI n (%)	Fluticasone n (%)	Budesonide n (%)	Terapia Combinata n (%)
<b>t1 (n, %)</b>	109 (100%)	17 (100%)	7 (100%)	41 (100%)
• Remissione Endoscopica	45 (41.3%)	8 (47.1%)	3 (42.9%)	20 (48.8%)
• Remissione Istologica	20 (18.3%)	3 (17.6%)	1 (14.3%)	8 (19.5%)
• Remissione Ist. Profonda	24 (22%)	9 (52.9%)	2 (28.6%)	12 (29.3%)
• Remissione Clinica	73 (67%)	8 (47.1%)	6 (85.8%)	26 (63.4%)
<b>t2 (n, %)</b>	19 (17.4%)	2 (11.8%)	4 (57.1%)	17 (41.5%)
• Remissione Endoscopica	14 (73.7%)	1 (50%)	1 (25%)	9 (52.9%)
• Remissione Istologica	8 (42.1%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (35.3%)
• Remissione Ist. Profonda	4 (21.1%)	0 (0%)	1 (25%)	8 (47.1%)
• Remissione Clinica	15 (78.9%)	2 (100%)	4 (100%)	15 (88.2%)
<b>t3 (n, %)</b>	9 (8.3%)	1 (25%)	4 (57.1%)	14 (34.1%)
• Remissione Endoscopica	5 (55.5%)	1 (100%)	3 (75%)	7 (50%)
• Remissione Istologica	2 (22.2%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (24.6%)
• Remissione Ist. Profonda	4 (44.4%)	1 (100%)	3 (75%)	3 (21.4%)
• Remissione Clinica	8 (88.9%)	1 (100%)	4 (100%)	7 (50%)
<b>t4 (n, %)</b>	3 (2.8%)	2 (50%)	4 (57.1%)	7 (17.1%)
• Remissione Endoscopica	1 (33.3%)	1 (50%)	2 (50%)	6 (85.7%)
• Remissione Istologica	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	2 (28.6%)
• Remissione Ist. Profonda	1 (33.3%)	0 (0%)	2 (50%)	5 (71.4%)
• Remissione Clinica	2 (66.7%)	2 (100%)	4 (100%)	6 (85.7%)
<b>t5 (n, %)</b>	0 (0%)	1 (25%)	2 (28.6%)	2 (4.9%)
• Remissione Endoscopica		0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
• Remissione Istologica		1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
• Remissione Ist. Profonda		0 (0%)	1 (50%)	2 (100%)
• Remissione Clinica		1 (100%)	2 (100%)	2 (100%)

I risultati in merito alla risposta al trattamento nei pazienti che hanno mantenuto la stessa terapia nel tempo sono riportati nel Grafico 26 (risposta istologica) e nel Grafico 27 (risposta clinica).

**Grafico 26:** Pazienti che hanno presentato risposta istologica al trattamento combinato con TCS + PPI nel tempo (mesi  $\pm$  DS, rif. Tabella 20).



**Grafico 27:** Pazienti che hanno presentato risposta clinica al trattamento combinato con TCS + PPI nel tempo (mesi  $\pm$  DS, rif. Tabella 20).



## CONFRONTO FRA I TRATTAMENTI DI INDUZIONE

Dei 109/174 (62.6%) pazienti trattati con PPI al t1 (sia in singola dose che in doppia dose), 45/109 (41.3%) hanno ottenuto la remissione endoscopica della malattia, 20/109 (18.3%) quella istologica, 24/109 (22%) quella istologica profonda e 73/109 (67%) ha infine raggiunto la remissione clinica (Tabella 21).

Dei 24/174 (13.8%) pazienti trattati con TCS al t1 (sia Fluticasone che Budesonide), 9/24 (37.5%) hanno ottenuto la remissione endoscopica della malattia, 4/24 (16.7%)

quella istologica, 11/24 (45.8%) quella istologica profonda e 14/24 (58.3%) ha infine raggiunto la remissione clinica (Tabella 21).

Dei 41/174 (23.6%) pazienti trattati con terapia combinata al t1 (TCS e PPI), 20/41 (48.8%) ha ottenuto la remissione endoscopica della malattia, 8/41 (19.5%) quella istologica, 12/41 (29.3%) quella istologica profonda e 26/41 (63.4%) ha infine raggiunto la remissione clinica (Tabella 21).

**Tabella 21:** confronto tra il numero di pazienti che hanno ottenuto risposta endoscopica, istologica e clinica al trattamento di induzione (t1) con PPI, TCS o Terapia Combinata e confronto delle caratteristiche al baseline.

	TRATTAMENTO di INDUZIONE (t1)		
	PPI n (%)	TCS n (%)	TERAPIA COMBINATA n (%)
<b>n° di pazienti</b>	109 (62.6%)	24 (13.8%)	41 (23.6%)
<b>Risposta endoscopica</b>	45 (41,3%)	9 (37.5%)	20 (48.8%)
<b>Risposta istologica</b>	20 (18,3%)	4 (16.7%)	8 (19.5%)
<b>Risposta istologica profonda</b>	24 (22%)	11 (45.8%)	12 (29.3%)
<b>Risposta clinica</b>	73 (67%)	14 (58.3%)	26 (63.4%)
<b>Durata media di trattamento (settimane ± DS)</b>	26.9 ± 54	39.9 ± 44.6	34.9 ± 49.3
<b>Maschi (%)</b>	88 (80.7%)	20 (83.3%)	37 (90.2%)
<b>Età Media ± DS (al t1)</b>	36.1 ± 15.1	28.3 ± 14.7	30.4 ± 15.1
<b>Caratteristiche al Baseline</b>			
Sintomi di esordio			
<i>Impatto di bolo</i>	77 (70.6%)	15 (62.5%)	30 (73.2%)
<i>Disfagia</i>	76 (69.7%)	16 (66.7%)	33 (80.5%)
<i>Sintomi GERD-like</i>	50 (45.9%)	10 (41.7%)	19 (46.3%)
<i>Altro</i>	34 (31.2%)	14 (58.3%)	17 (41.5%)
Malattie Atopiche			
<i>Rinite allergica</i>	42 (38.5%)	13 (54.2%)	17 (41.4%)
<i>Asma allergico</i>	33 (30.3%)	7 (29.2%)	15 (36.6%)
<i>Dermatite Atopica</i>	9 (8.3%)	3 (12.5%)	8 (19.5%)
<i>Urticaria</i>	6 (5.5%)	1 (4.2%)	2 (4.9%)
<i>Congiuntivite Allergica</i>	12 (11%)	7 (29.2%)	8 (19.5%)
Pos. per Allergeni Alimentari	36 (33%)	9 (46.2%)	25 (61%)
Pos. per Aero-allergeni	56 (51.4%)	17 (69.2%)	24 (58.5%)
IgE totali elevate	10 (9.2%)	5 (30.8%)	14 (34.1%)
HRM - <i>Anomalie motorie</i>	19 (17.4%)	3 (15.4%)	10 (24.4%)
pH-Impedenzometria - <i>GERD</i>	6 (5.5%)	0 (0%)	3 (7.3%)
RXTD - <i>Anomalie organiche/funzionali</i>	22 (20.2%)	2 (15.4%)	9 (22%)

## **SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO**

Dei 174 pazienti dello studio, 10 (5.7%) hanno tentato di sospendere il trattamento farmacologico e, di questi, 8/10 (80%) hanno avuto una recidiva istologica e clinica della malattia dopo  $10 \pm 10.7$  settimane dalla sospensione del trattamento.

## **DISCUSSIONE e CONCLUSIONI**

L'EoE è una patologia immuno-mediata, cronica e a carattere recidivante che impatta significativamente sulla qualità di vita dei pazienti affetti. Per ottenere e mantenere la sua remissione è necessario seguire una terapia farmacologica cronica con PPI o Corticosteroidi Topici (TCS) (4,11). Lo studio svolto si è posto l'obiettivo di valutare, in maniera retrospettiva, l'efficacia di questi due farmaci, assunti in mono-terapia e in combinazione, in termini di induzione e mantenimento della remissione clinica, endoscopica ed istologica della malattia nel breve e nel medio-lungo-termine.

In linea con quanto riportato in letteratura, i pazienti dello studio hanno ricevuto diagnosi ad un'età di  $31.1 \pm 15.8$  anni, avvenuta dopo  $3.7 \pm 6.0$  anni dall'esordio dei sintomi. Tra i pazienti dello studio si è riscontrata una significativa predominanza del sesso maschile, con un rapporto maschi:femmine di 5:1 (superiore a quello riportato in letteratura) e nella loro anamnesi personale si è registrata un'elevata prevalenza di Malattie Atopiche (70.1%) oltre che una maggiore positività ai test per gli allergeni alimentari (54.7%) e per gli aero-allergeni (75%) o il riscontro oltre il range fisiologico di IgE totali nel siero ematico (50.9%). Tutti i dati riportati finora sono abbastanza in linea con quanto riportato dagli studi presenti in letteratura (6,7,9,10,14,57).

Anche la presentazione clinica della malattia è stata conforme con quanto descritto in letteratura, con tassi di disfagia ed episodi di impatto di bolo superiori al 70% e sintomatologia simil-GERD riportata dal 45.4% dei pazienti (7). La coesistenza di EoE e GERD è stata riportata nel 36% dei pazienti sottoposti a pH-Impedenzometria (7,57), a conferma di una frequente sovrapposizione tra questi due condizioni che rappresentano le più frequenti patologie esofagee nel mondo. Abbastanza rilevante è il dato relativo alle caratteristiche endoscopiche esofagee al

momento della diagnosi, con il 29.9% dei pazienti che si presentava con un aspetto normale all'endoscopia, dato leggermente superiore a quello che riporta la letteratura (7,11).

Così come dimostrato da recenti studi (4,71), lo studio ha messo in luce l'efficacia della terapia con PPI in doppia dose nell'indurre la remissione clinica (91.1%), endoscopica (44.6%) ed istologica (41.2%) della malattia, valutata dopo  $4.2 \pm 3.6$  mesi di trattamento, ben oltre le 8 settimane raccomandate dalle linee guida (67). Rilevante è quanto è emerso dalla terapia di induzione con PPI in singola dose che, dopo  $9.6 \pm 19$  mesi di trattamento, si è dimostrata altrettanto efficace nell'indurre la remissione clinica (69.9%), endoscopica (39.2%) ed istologica (43.4%) della malattia rispetto ai PPI in doppia dose. Confermando quanto riportato dai più recenti studi (62,74–76), si è visto che i PPI sono risultati anche efficaci nel mantenere nel tempo la remissione clinica (88.9%), endoscopica (66.7%) ed istologica (55.6%) della malattia, dopo  $34.9 \pm 16.8$  mesi (t4). Questi ultimi dati presentano il grosso limite di essere calcolati su un campione di 7 pazienti, pertanto studi ulteriori, con numerosità campionarie maggiori, saranno necessari per valutare il mantenimento della risposta ai PPI nel lungo termine.

Lo studio ha messo in luce l'efficacia della terapia di induzione con TCS, valutata dopo  $7.1 \pm 3.7$  mesi di trattamento, ben al di sopra delle 12 settimane raccomandate dalle linee guida (11,71). Si è riportato un tasso di remissione clinica del 58.3%, endoscopica del 37.5% ed istologica del 62.5%, dati in linea con quanto riportato in letteratura (71,80–85,87). I TCS sono risultati straordinariamente efficaci anche nel mantenere la remissione clinica (100%), endoscopica (50%) ed istologica (60%) della malattia nel lungo termine ovvero dopo  $56 \pm 16.7$  mesi (t5). Il grosso limite di questi ultimi dati, però, è ancora quello della ridotta numerosità del campione (10 pazienti) che non permette di confrontare adeguatamente il dato con quanto riportato in letteratura (87,89–91).

Lo studio infine ha messo in evidenza l'efficacia della terapia combinata con PPI e TCS. Su questo particolare punto, la letteratura non dispone ancora di dati. In questo senso, l'originalità dello studio sta nell'aver dimostrato che la terapia combinata è efficace nell'indurre la remissione clinica di malattia nel 63,4%, endoscopica nel 48.8% ed istologica nel 48.8%, dopo  $8.7 \pm 12.3$  mesi di trattamento. Valutando il

mantenimento della remissione dopo  $51 \pm 21.2$  mesi (t5), la remissione clinica è stata riportata nel 100% e quella endoscopica ed istologica nel 71.4%. Anche in questo caso, il grosso limite è rappresentato dalla ridotta numerosità del campione (7 pazienti).

Inoltre, esattamente come riportato dalla letteratura in merito alla sospensione del trattamento farmacologico (7,67,87-91), lo studio ha confermato la comparsa di una recidiva clinica ed istologica di malattia nell'80%, dopo  $10 \pm 10.7$  settimane di *off-therapy*, per quanto valutato su un piccolo numero di pazienti (10 pazienti).

Come prospettiva per i futuri studi sull'EoE, sarebbe auspicabile confrontare i pazienti *responders* e i *non-responders*, sia allo stesso trattamento che a trattamenti differenti, valutando la presenza di potenziali fattori predittivi di risposta come il sesso, l'età, la presenza di comorbidità atopiche, di allergie, di GERD, la sintomatologia di esordio, il numero di eosinofili/HPF, il fenotipo endoscopico, la combinazione con la terapia dietetica o con la dilatazione endoscopica ecc.

Lo studio ha confermato l'efficacia dei trattamenti farmacologici nell'indurre la remissione dell'EoE nel breve termine, sia per le somministrazioni in mono-terapia sia per il trattamento combinato, e ha messo in luce, inoltre, la marcata variabilità di risposta dei pazienti con EoE alle attuali terapie farmacologiche, ragione per la quale si riporta la necessità di trovare nuovi farmaci che possano determinare una risposta clinica ed endoscopica maggiore sia in induzione che in mantenimento.

Tuttavia, per ragioni di ridotta numerosità campionaria, dovuti al limite di essere uno studio monocentrico, lo studio non è riuscito pienamente a valutare l'efficacia della terapia nel mantenimento della remissione di malattia nel lungo termine. Sono necessari infatti ulteriori studi, multi-centrici, per confermare tale ipotesi. Oltre alla ridotta numerosità campionaria, questo studio presenta ulteriori limiti: innanzitutto, quello di essere uno studio retrospettivo. Va considerato, infatti, che le informazioni raccolte potrebbero essere soggette a numerosi bias dovuti al recupero della documentazione clinica, spesso mancante o riportata in maniera frammentata, all'impossibilità di controllare la piena aderenza dei pazienti sia al trattamento prescritto sia allo svolgimento del controllo endoscopico ed istologico nei tempi previsti, e di avere un oggettivo riscontro della sintomatologia dei pazienti.

Pertanto, al fine di una maggiore standardizzazione nella valutazione della risposta clinica, negli studi osservazionali futuri sarebbe auspicabile far compilare ai pazienti questionari *self-reported* come il DSQ o l'EESAI. Un ulteriore importante limite dello studio è rappresentato dall'eterogeneità dei pazienti arruolati in termini di epoche in cui hanno svolto il follow-up: ogni paziente è stato trattato con le formulazioni, i dosaggi e le indicazioni in linea con le evidenze della rispettiva epoca. Evidenze che sono cambiate negli anni come, ad esempio, quella di preferire l'uso di una formulazione di Budesonide orodispersibile, maggiormente efficace rispetto alle formulazioni inalatorie da deglutire (85). A quest'ultimo proposito, un'importante prospettiva futura per i pazienti con EoE è quella di individuare, se non farmaci migliori, una migliore formulazione in termini di efficacia, costi e tolleranza in grado di mantenere in remissione la malattia in maniera duratura.

## ABBREVIAZIONI

<b>APC</b>	Antigen Presenting Cell
<b>APT</b>	Atopy Patch Test
<b>CAPN14</b>	Calpain-14
<b>CCL26</b>	Chemokine ligand 26
<b>CD</b>	Cluster of Differentiation
<b>CRLF2</b>	Cytokine receptor-like factor 2
<b>CRTH2</b>	Chemoattractant Receptor-Homologous molecule
<b>DC</b>	Dendritic Cell
<b>DSG1</b>	Desmoglein 1
<b>DSQ</b>	Dysphagia Symptom Questionnaire
<b>ECP</b>	Eosinophil Cationic Protein
<b>ED</b>	Endoscopic Dilatation
<b>EDC</b>	Epidermal Differentiation Complex
<b>EDN</b>	Eosinophil-Derived Neurotoxin
<b>EDP</b>	EoE Diagnostic Panel
<b>EE</b>	Ematossilina ed Eosina
<b>EEsAI</b>	EoE Symptom Activity Index
<b>EGDS</b>	Esofagogastroduodenoscopia
<b>EoE</b>	Esofagite Eosinofila
<b>EPO</b>	Eosinophilic Peroxidase
<b>FANS</b>	Farmaci Antiinfiammatori Non Steroidei
<b>FED</b>	Food Elimination Diet
<b>FLG</b>	Filaggrin
<b>GERD</b>	Gastroesophageal Reflux disease
<b>GWAS</b>	Genome-Wide Association Studies
<b>HPF</b>	High-Power Field
<b>HPSD</b>	Hematopoietic prostaglandin D synthase
<b>HSS</b>	Histology Scoring System
<b>ICAM-1</b>	Intercellular Adhesion Molecule-1
<b>IL</b>	Interleukin
<b>ILC2</b>	Innate Lymphoid Cells
<b>iNKT</b>	Invariant Natural Killer Cell
<b>LRRC32</b>	leucine-rich Repeat Containing 32
<b>mAb</b>	Monoclonal Antibody
<b>MBP</b>	Major Binding Protein
<b>MIF</b>	Macrophage migration inhibitory factor
<b>NICU</b>	Neonatal Intensive Care Unit
<b>NK</b>	Natural Killer
<b>PAI-1</b>	Plasminogen Activator Inhibitor-1 o Serpina E-1
<b>PEESS</b>	Pediatric EoE Symptom Score

<b>peTh2 cells</b>	Pathogenic Effector Th2 Cells
<b>PheWas</b>	Phenome-Wideassociation Studies
<b>PLN</b>	Phospholamban
<b>PPI</b>	Proton Pump Inhibitor
<b>PPI-REE</b>	Proton Pump Inhibitor-Responsive Eosinophlici Esophagitis
<b>QoL</b>	Quality of Life
<b>RAST</b>	Radio Allergo Sorbent Test
<b>RCT</b>	Randomized Clinical Trial
<b>RNAP II</b>	RNA Polimerasi II
<b>RXTD</b>	RX Tubo Digerente
<b>S1P</b>	Sfingosina 1-Fosfato
<b>SEI</b>	Sfintere Esofageo Inferiore
<b>SES</b>	Sfintere Esofageo Superiore
<b>SIGLEC8</b>	Sialic cid-binding Ig-like Lectin 8
<b>SMAD</b>	Small Mother Against Decapentaplegic
<b>SPT</b>	Skin prick test
<b>STAT6</b>	Signal Transducer and Activator of Transcription 6
<b>TCS</b>	Topical Corticosteroid
<b>TGF-<math>\beta</math>1</b>	Transforming Growth Factor $\beta$
<b>Th</b>	T helper
<b>TRAIL</b>	TNF-related Apoptosis-Inducing Ligand
<b>TSLP</b>	Thymic Stromal Lymphopietin
<b>VCAM1</b>	Vascular Cell Adhesion Molecule

## BIBLIOGRAFIA

1. Anastasi Giuseppe, Capitani Silvano, Carnazza Maria L., Cinti Saverio, de Caro Raffaele, et al. Trattato di Anatomia Umana. IV. edi-ermes, editor. Vol. 2. Milan; 2010. 73–77 p.
2. Young B, O'Dowd G, Woodford P. Wheater. Istologia e anatomia microscopica. VI. Billi AM, Cremona O, di Primio R, Grano M, et. al, editors. Edra Masson; 2014. 1–456 p.
3. Alberti A, Burra P, Farinati F, Savarino E v., et al. Manuale di Gastroenterologia UNIGASTRO. 2016th–2019th ed. EDITRICE GASTROENTEROLOGICA ITALIANA; 2019. 1–5 p.
4. Bredenoord AJ, Patel K, Schoepfer AM, Dellon ES, Chehade M, Aceves SS, et al. Disease Burden and Unmet Need in Eosinophilic Esophagitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2022 Aug;117(8):1231–41.
5. Lucendo AJ, Arias-González L, Molina-Infante J, Arias Á. Determinant factors of quality of life in adult patients with eosinophilic esophagitis. *United European Gastroenterol J*. 2018 Feb 1;6(1):38–45.
6. Navarro P, Arias Á, Arias-González L, Laserna-Mendieta EJ, Ruiz-Ponce M, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 May;49(9):1116–25.
7. Visaggi P, Savarino E, Sciume G, Chio T di, Bronzini F, Tolone S, et al. Eosinophilic esophagitis: clinical, endoscopic, histologic and therapeutic differences and similarities between children and adults. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021 Jan 31;14.
8. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018 Jan 1;154(2):319–332.e3.
9. Capucilli P, Hill DA. Allergic Comorbidity in Eosinophilic Esophagitis: Mechanistic Relevance and Clinical Implications. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2019 57:1. 2019 Mar 22;57(1):111–27.
10. Thomsen SF. Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J*. 2015 Jan 1;2(1):24642.
11. Muir A, Falk GW. Eosinophilic Esophagitis: A Review. *JAMA*. 2021 Oct 10;326(13):1310.
12. Dowling PJ, Neuhaus H, Polk BI. The Role of the Environment in Eosinophilic Esophagitis. 2016;
13. Kagalwalla AF, Shah A, Li BUK, Sentongo TA, Ritz S, Manuel-Rubio M, et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Aug;53(2):145–9.
14. Capucilli P, Hill DA. Allergic Comorbidity in Eosinophilic Esophagitis: Mechanistic Relevance and Clinical Implications. 2016;
15. Kottyan LC, Rothenberg ME. Genetics of eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol*. 2017 May 1;10(3):580–8.
16. Ryu S, Lee KH, Tizaoui K, Terrazzino S, Cargin S, Effenberger M, et al. Pathogenesis of eosinophilic esophagitis: A comprehensive review of the genetic and molecular aspects. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 1;21(19):1–20.

17. Jensen ET, Dellon ES. Environmental factors and eosinophilic esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018 Jul 1;142(1):32–40.
18. Jensen ET, Kuhl JT, Martin LJ, Rothenberg ME, Dellon ES. Prenatal, intrapartum, and postnatal factors are associated with pediatric eosinophilic esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018 Jan 1;141(1):214–22.
19. Merwat SN, Spechler SJ. Might the use of acid-suppressive medications predispose to the development of eosinophilic esophagitis? *Am J Gastroenterol*. 2009 Aug;104(8):1897–902.
20. von Arnim U, Wex T, Link A, Messerschmidt M, Venerito M, Miehlke S, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with a reduced risk of developing eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Apr 1;43(7):825–30.
21. Wang FY, Gupta SK, Fitzgerald JF. Is there a seasonal variation in the incidence or intensity of allergic eosinophilic esophagitis in newly diagnosed children? *J Clin Gastroenterol*. 2007 May;41(5):451–3.
22. Spergel JM, Book WM, Mays E, Song L, Shah SS, Talley NJ, et al. Variation in prevalence, diagnostic criteria, and initial management options for eosinophilic gastrointestinal diseases in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Mar;52(3):300–6.
23. Hurrell JM, Genta RM, Dellon ES. Prevalence of esophageal eosinophilia varies by climate zone in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2012 May;107(5):698–706.
24. Koutlas NT, Eluri S, Rusin S, Perjar I, Hollyfield J, Woosley JT, et al. Impact of smoking, alcohol consumption, and NSAID use on risk for and phenotypes of eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus*. 2018 Jan 1;31(1).
25. O KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis HHS Public Access. *Gastroenterology*. 2018;154(2):333–45.
26. Rochman M, Travers J, Miracle CE, Bedard MC, Wen T, Azouz NP, et al. Profound loss of esophageal tissue differentiation in patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Sep 1;140(3):738-749.e3.
27. Inage E, Furuta GT, Menard-Katcher C, Masterson JC. Eosinophilic esophagitis: pathophysiology and its clinical implications. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018 Nov 1;315(5):G879–86.
28. Noti M, Wojno EDT, Kim BS, Siracusa MC, Giacomini PR, Nair MG, et al. Thymic stromal lymphopoietin-elicited basophil responses promote eosinophilic esophagitis. *Nat Med*. 2013 Aug;19(8):1005–13.
29. Kitajima M, Lee HC, Nakayama T, Ziegler SF. TSLP enhances the function of helper type 2 cells. *Eur J Immunol*. 2011 Jul;41(7):1862–71.
30. Zuo L, Fulkerson PC, Finkelman FD, Mingler M, Fischetti CA, Blanchard C, et al. IL-13 induces esophageal remodeling and gene expression by an eosinophil-independent, IL-13R $\alpha$  2-inhibited pathway. *J Immunol*. 2010 Jul 1;185(1):660–9.
31. Davis BP. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Aug 1;55(1):19–42.
32. Litosh VA, Rochman M, Rymer JK, Porollo A, Kottyan LC, Rothenberg ME. Calpain-14 and its association with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jun 1;139(6):1762-1771.e7.

33. Erwin EA, Tripathi A, Ogbogu PU, Commins SP, Slack MA, Cho CB, et al. IgE Antibody Detection and Component Analysis in Patients with Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 Nov 1;3(6):896-904.e3.
34. Aceves SS. Food allergy testing in eosinophilic esophagitis: what the gastroenterologist needs to know. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(8):1216–23.
35. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, Lucendo AJ, Olalla JM, Vinson LA, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology*. 2014;147(3):602–9.
36. Wright BL, Kulis M, Guo R, Orgel KA, Wolf WA, Burks AW, et al. Food-specific IgG4 is associated with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Oct 1;138(4):1190-1192.e3.
37. Dutt P, Shukla JS, Ventateshaiah SU, Mariswamy SJ, Mattner J, Shukla A, et al. Allergen-induced interleukin-18 promotes experimental eosinophilic oesophagitis in mice. *Immunol Cell Biol*. 2015 Nov 1;93(10):849–57.
38. Collison AM, Sokulsky LA, Sherrill JD, Nightingale S, Hatchwell L, Talley NJ, et al. TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) regulates midline-1, thymic stromal lymphopoietin, inflammation, and remodeling in experimental eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Oct 1;136(4):971–82.
39. de Souza HS, Tortori CA, Lintomen L, Figueiredo RT, Bernardazzi C, Leng L, et al. Macrophage migration inhibitory factor promotes eosinophil accumulation and tissue remodeling in eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol*. 2015 Sep 19;8(5):1154–65.
40. Wen T, Rothenberg ME, Wang YH. Hematopoietic prostaglandin D synthase: Linking pathogenic effector CD4(+) T(H)2 cells to proeosinophilic inflammation in patients with gastrointestinal allergic disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Mar 1;137(3):919–21.
41. Mitson-Salazar A, Yin Y, Wansley DL, Young M, Bolan H, Arceo S, et al. Hematopoietic prostaglandin D synthase defines a proeosinophilic pathogenic effector human TH2 cell subpopulation with enhanced function. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016 Mar 1;137(3):907-918.e9.
42. Monteiro M, Graca L. iNKT Cells: Innate Lymphocytes with a Diverse Response. *Crit Rev Immunol*. 2014;34(1):81–90.
43. Wechsler ME, Munitz A, Ackerman SJ, Drake MG, Jackson DJ, Wardlaw AJ, et al. Eosinophils in Health and Disease: A State-of-the-Art Review. *Mayo Clin Proc*. 2021 Oct 1;96(10):2694–707.
44. Rawson R, Anilkumar A, Newbury RO, Bafna V, Aquino M, Palmquist J, et al. The TGFβ1 Promoter SNP C-509T and Food Sensitization Promote Esophageal Remodeling in Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *PLoS One*. 2015 Dec 1;10(12).
45. Niranjana R, Mavi P, Rayapudi M, Dynda S, Mishra A. Pathogenic role of mast cells in experimental eosinophilic esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013 Jun 16;304(12).
46. Dellon ES. The Esophageal Microbiome in Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2016 Aug 1;151(2):364–5.
47. Benitez AJ, Hoffmann C, Muir AB, Dods KK, Spergel JM, Bushman FD, et al. Inflammation-associated microbiota in pediatric eosinophilic esophagitis. *Microbiome*. 2015 Dec;3(1).

48. Tkachenko E, Rawson R, La E, Doherty TA, Baum R, Cavagnero K, et al. Rigid substrate induces esophageal smooth muscle hypertrophy and eosinophilic esophagitis fibrotic gene expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr 1;137(4):1270-1272.e1.
49. Warners MJ, Oude Nijhuis RAB, de Wijkerslooth LRH, Smout AJPM, Bredenoord AJ. The Natural Course of Eosinophilic Esophagitis and Long-Term Consequences of Undiagnosed Disease in a Large Cohort. *American Journal of Gastroenterology*. 2018 Jun;113(6):836–44.
50. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon H, et al. Delay in Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis Increases Risk for Stricture Formation in a Time-Dependent Manner. *Gastroenterology*. 2013 Dec;145(6):1230-1236.e2.
51. Schoepfer AM, Straumann A, Panczak R, Coslovsky M, Kuehni CE, Maurer E, et al. Development and Validation of a Symptom-Based Activity Index for Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2014 Dec;147(6):1255-1266.e21.
52. Dellon ES, Irani AM, Hill MR, Hirano I. Development and field testing of a novel patient-reported outcome measure of dysphagia in patients with eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Sep;38(6):634–42.
53. Hudgens S, Evans C, Phillips E, Hill M. Psychometric validation of the Dysphagia Symptom Questionnaire in patients with eosinophilic esophagitis treated with budesonide oral suspension. *J Patient Rep Outcomes [Internet]*. 2017 [cited 2022 Nov 26];1(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29757322/>
54. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut*. 2013 Apr;62(4):489–95.
55. Salek J, Clayton F, Vinson L, Saffari H, Pease LF, Boynton K, et al. Endoscopic appearance and location dictate diagnostic yield of biopsies in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jun;41(12):1288–95.
56. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Covey S, Rusin S, Shaheen NJ, et al. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Modern Pathology*. 2015 Mar 12;28(3):383–90.
57. Vinit C, Dieme A, Courbage S, Dehaine C, Dufeu CM, Jacquemot S, et al. Eosinophilic esophagitis: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Archives de Pediatrie*. 2019 Apr 1;26(3):182–90.
58. Ackerman SJ, Kagalwalla AF, Hirano I, Gonsalves N, Katcher PM, Gupta S, et al. One-Hour Esophageal String Test: A Nonendoscopic Minimally Invasive Test That Accurately Detects Disease Activity in Eosinophilic Esophagitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2019 Oct 18;114(10):1614–25.
59. Katzka DA, Smyrk TC, Alexander JA, Geno DM, Beitia RA, Chang AO, et al. Accuracy and Safety of the Cytosponge for Assessing Histologic Activity in Eosinophilic Esophagitis: A Two-Center Study. *American Journal of Gastroenterology*. 2017 Oct;112(10):1538–44.
60. Facchin S, Calgaro M, Pandolfo M, Caldart F, Ghisa M, Greco E, et al. Salivary microbiota composition may discriminate between patients with eosinophilic oesophagitis (EoE) and non-EoE subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Aug 1;56(3):450–62.
61. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations

- for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017 Apr;5(3):335–58.
62. Lucendo AJ. Pharmacological treatments for eosinophilic esophagitis: current options and emerging therapies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Jan 2;16(1):63–77.
  63. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Proton Pump Inhibitor Therapy for Eosinophilic Esophagitis: A Paradigm Shift. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Nov 10];112(12):1770–3. Available from: [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2017/12000/Proton\\_Pump\\_Inhibitor\\_Therapy\\_for\\_Eosinophilic.5.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2017/12000/Proton_Pump_Inhibitor_Therapy_for_Eosinophilic.5.aspx)
  64. 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 Oct;133(4):1342–63.
  65. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG Clinical Guideline: Evidence Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis (EoE). *American Journal of Gastroenterology*. 2013 May;108(5):679–92.
  66. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011 Jul;128(1):3-20.e6.
  67. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017 Apr 1;5(3):335–58.
  68. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*. 2018 Oct 1;155(4):1022-1033.e10.
  69. van Rhijn BD, Weijenberg PW, Verheij J, van den Bergh Weerman MA, Verseijden C, van den Wijngaard RMJGJ, et al. Proton Pump Inhibitors Partially Restore Mucosal Integrity in Patients With Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia but Not Eosinophilic Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014 Nov;12(11):1815-1823.e2.
  70. Cheng E, Zhang X, Huo X, Yu C, Zhang Q, Wang DH, et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut*. 2013 Jun;62(6):824–32.
  71. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, Aceves SS, Greenhawt M, Spergel JM, et al. Technical Review on the Management of Eosinophilic Esophagitis: A Report From the AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1789-1810.e15.
  72. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016 Jan;14(1):13-22.e1.
  73. Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, Guagnozzi D, Savarino E, Perelló A, Guardiola-Arévalo A, et al. Efficacy of proton pump inhibitor therapy for eosinophilic oesophagitis

- in 630 patients: results from the EoE connect registry. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Sep;52(5):798–807.
74. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, Rayo A, Echeverría L, Quevedo S, et al. High Prevalence of Response to Proton-pump Inhibitor Treatment in Children With Esophageal Eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 May;62(5):704–10.
  75. Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, van Rhijn BD, Krajciova J, Rivas MD, et al. Long-Term Loss of Response in Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia Is Uncommon and Influenced by CYP2C19 Genotype and Rhinoconjunctivitis. *American Journal of Gastroenterology.* 2015 Nov;110(11):1567–75.
  76. Gómez-Torrijos E, García-Rodríguez R, Castro-Jiménez A, Rodríguez-Sanchez J, Méndez Díaz Y, Molina-Infante J. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Feb;43(4):534–40.
  77. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology.* 2017 Jul;153(1):35–48.
  78. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, et al. Comparison of Oral Prednisone and Topical Fluticasone in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: A Randomized Trial in Children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2008 Feb;6(2):165–73.
  79. Aceves SS, Newbury RO, Chen D, Mueller J, Dohil R, Hoffman H, et al. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy.* 2010 Jan;65(1):109–16.
  80. Tan N di, Xiao YL, Chen MH. Steroids therapy for eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis.* 2015 Aug;16(8):431–42.
  81. Murali AR, Gupta A, Attar BM, Ravi V, Koduru P. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jun;31(6):1111–9.
  82. Sawas T, Dhalla S, Sayyar M, Pasricha PJ, Hernaez R. Systematic review with meta-analysis: pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 May;41(9):797–806.
  83. Chuang M yu (Anthony), Chinnaratha MA, Hancock DG, Woodman R, Wong GR, Cock C, et al. Topical Steroid Therapy for the Treatment of Eosinophilic Esophagitis (EoE): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015 Mar;6(3):e82.
  84. Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, McGee SJ, Covington J, Moist SE, et al. Efficacy of Budesonide vs Fluticasone for Initial Treatment of Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2019 Jul;157(1):65-73.e5.
  85. Lucendo AJ, Miehke S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2019 Jul;157(1):74-86.e15.
  86. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM, et al. Viscous Topical Is More Effective Than Nebulized Steroid Therapy for Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2012 Aug;143(2):321-324.e1.

87. Butz BK, Wen T, Gleich GJ, Furuta GT, Spergel J, King E, et al. Efficacy, Dose Reduction, and Resistance to High-Dose Fluticasone in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2014 Aug;147(2):324-333.e5.
88. Straumann A, Conus S, Degen L, Frei C, Bussmann C, Beglinger C, et al. Long-Term Budesonide Maintenance Treatment Is Partially Effective for Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011 May;9(5):400-409.e1.
89. Greuter T, Safroneeva E, Bussmann C, Biedermann L, Vavricka SR, Katzka DA, et al. Maintenance Treatment of Eosinophilic Esophagitis With Swallowed Topical Steroids Alters Disease Course Over A 5-Year Follow-Up Period in Adult Patients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;
90. Greuter T, Bussmann C, Safroneeva E, Schoepfer AM, Biedermann L, Vavricka SR, et al. Long-Term Treatment of Eosinophilic Esophagitis with Swallowed Topical Corticosteroids: Development and Evaluation of a Therapeutic Concept. *American Journal of Gastroenterology*. 2017 Oct 1;112(10):1527–35.
91. Tangaroonsanti A, Lee AS, Crowell MD, Vela MF, Jones DR, Erasmus D, et al. Diminishing Effectiveness of Long-Term Maintenance Topical Steroid Therapy in PPI Non-Responsive Eosinophilic Esophagitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2017 Mar 1;8(6):e97.
92. Philpott H, Dougherty MK, Reed CC, Caldwell M, Kirk D, Torpy DJ, et al. Systematic review: adrenal insufficiency secondary to swallowed topical corticosteroids in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Apr;47(8):1071–8.
93. Hirano I, Collins MH, Katzka DA, Mukkada VA, Falk GW, Morey R, et al. Budesonide Oral Suspension Improves Outcomes in Patients With Eosinophilic Esophagitis: Results From a Phase 3 Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022 Mar;20(3):525-534.e10.
94. Alexander JA, Ravi K, Enders FT, Geno DM, Kryzer LA, Mara KC, et al. Montelukast Does not Maintain Symptom Remission After Topical Steroid Therapy for Eosinophilic Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017 Feb;15(2):214-221.e2.
95. Lucendo AJ, de Rezende LC, Jiménez-Contreras S, Yagüe-Compadre JL, González-Cervera J, Mota-Huertas T, et al. Montelukast Was Inefficient in Maintaining Steroid-Induced Remission in Adult Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2011 Dec 15;56(12):3551–8.
96. Stumphy J, Al-Zubeidi D, Guerin L, Mitros F, Rahhal R. Observations on use of montelukast in pediatric eosinophilic esophagitis: insights for the future. *Diseases of the Esophagus*. 2011 May;24(4):229–34.
97. Assa'ad AH, Gupta SK, Collins MH, Thomson M, Heath AT, Smith DA, et al. An Antibody Against IL-5 Reduces Numbers of Esophageal Intraepithelial Eosinophils in Children With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2011 Nov;141(5):1593–604.
98. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut*. 2010 Jan 1;59(01):21–30.
99. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta GT, Markowitz JE, Fuchs G, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012 Feb;129(2):456-463.e3.

100. Kuang FL, de Melo MS, Makiya M, Kumar S, Brown T, Wetzler L, et al. Benralizumab Completely Depletes Gastrointestinal Tissue Eosinophils and Improves Symptoms in Eosinophilic Gastrointestinal Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Jun;10(6):1598-1605.e2.
101. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, Collins MH, Peterson K, Chehade M, et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(1):111-122.e10.
102. Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, Alpan O, Enav B, Hirano I, et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2022 Nov 8];135(2):500–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25226850/>
103. Dellon ES, Collins MH, Rothenberg ME, Assouline-Dayana Y, Evans L, Gupta S, et al. Long-term Efficacy and Tolerability of RPC4046 in an Open-Label Extension Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021 Mar;19(3):473-483.e17.
104. Hirano I, Collins MH, Assouline-Dayana Y, Evans L, Gupta S, Schoepfer AM, et al. RPC4046, a Monoclonal Antibody Against IL13, Reduces Histologic and Endoscopic Activity in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2019 Feb;156(3):592-603.e10.
105. Rocha R, Vitor AB, Trindade E, Lima R, Tavares M, Lopes J, et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. *Eur J Pediatr*. 2011 Nov 2;170(11):1471–4.
106. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, Aceves S, Holbreich M, Venter C, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016 May 1;71(5):611–20.
107. Arias Á, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of Dietary Interventions for Inducing Histologic Remission in Patients With Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014 Jun;146(7):1639–48.
108. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2005 Oct;95(4):336–43.
109. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM, et al. Effect of Six-Food Elimination Diet on Clinical and Histologic Outcomes in Eosinophilic Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006 Sep;4(9):1097–102.
110. Colson D, Kalach N, Soulaines P, Vannerom Y, Campeotto F, Talbotec C, et al. The Impact of Dietary Therapy on Clinical and Biologic Parameters of Pediatric Patients with Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 Sep;2(5):587–93.
111. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018 Jul 1;142(1):41–7.
112. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018 Apr;141(4):1365–72.

113. Wechsler JB, Schwartz S, Arva NC, Kim KYA, Chen L, Makhija M, et al. A Single-Food Milk Elimination Diet Is Effective for Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022 Aug;20(8):1748-1756.e11.
114. Henderson CJ, Abonia JP, King EC, Putnam PE, Collins MH, Franciosi JP, et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012 Jun;129(6):1570–8.
115. de Bortoli N, Penagini R, Savarino E, Marchi S. Eosinophilic esophagitis: Update in diagnosis and management. Position paper by the Italian Society of Gastroenterology and Gastrointestinal Endoscopy (SIGE). *Digestive and Liver Disease*. 2017 Mar 1;49(3):254–60.
116. Moawad FJ, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Cantrell SE, Tmanova L, Douglas KM. Systematic review with meta-analysis: endoscopic dilation is highly effective and safe in children and adults with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jul;46(2):96–105.
117. Dellon ES, Gupta SK. A Conceptual Approach to Understanding Treatment Response in Eosinophilic Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019 Oct 1;17(11):2149–60.
118. Ma C, Schoepfer AM, Safroneeva E, Dellon ES, Bredenoord AJ, Chehade M, et al. Development of a Core Outcome Set for Therapeutic Studies in Eosinophilic Esophagitis (COREOS): An International Multidisciplinary Consensus. *Gastroenterology*. 2021 Sep 1;161(3):748–55.
119. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Diseases of the Esophagus*. 2016 Feb;n/a-n/a.
120. Franciosi JP, Hommel KA, DeBrosse CW, Greenberg AB, Greenler AJ, Abonia JP, et al. Development of a validated patient-reported symptom metric for pediatric Eosinophilic Esophagitis: qualitative methods. *BMC Gastroenterol*. 2011 Dec 18;11(1):126.
121. Wen T, Stucke EM, Grotjan TM, Kemme KA, Abonia JP, Putnam PE, et al. Molecular Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis by Gene Expression Profiling. *Gastroenterology*. 2013 Dec;145(6):1289–99.
122. Safroneeva E, Pan Z, King E, Martin LJ, Collins MH, Yang GY, et al. Long-Lasting Dissociation of Esophageal Eosinophilia and Symptoms After Dilation in Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022 Apr;20(4):766-775.e4.
123. Safroneeva E, Cotton CC, Schoepfer AM, Zwahlen M, Woosley JT, Dellon ES. Dilation modifies association between symptoms and esophageal eosinophilia in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2020 Dec 1;115(12):2098.
124. Schoepfer AM, Simko A, Bussmann C, Safroneeva E, Zwahlen M, Greuter T, et al. Eosinophilic Esophagitis: Relationship of Subepithelial Eosinophilic Inflammation With Epithelial Histology, Endoscopy, Blood Eosinophils, and Symptoms. *American Journal of Gastroenterology*. 2018 Mar;113(3):348–57.
125. Taft TH, Guadagnoli L, Edlynn E. Anxiety and Depression in Eosinophilic Esophagitis: A Scoping Review and Recommendations for Future Research. *J Asthma Allergy*. 2019;12:389–99.