



# **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO

Direttore: Prof. Giorgio Perilongo

UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA DI CHIRURGIA PEDIATRICA

Direttore: Prof. Piergiorgio Gamba

TESI DI LAUREA

## **ESOFAGITE EOSINOFILA: UNA PATOLOGIA INATTESA NEL FOLLOW-UP DEI PAZIENTI OPERATI PER ATRESIA ESOFAGEA**

RELATORE: Prof. Piergiorgio Gamba

CORRELATORE: Dott. Luca Maria Antonello

LAUREANDA

Chiara Zanettin

ANNO ACCADEMICO 2021/2022



# INDICE

<b>RIASSUNTO</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUZIONE</b>	<b>5</b>
L'ESOFAGO	5
<i>ANATOMIA MACROSCOPICA</i>	5
<i>ANATOMIA MICROSCOPICA</i>	9
<i>EMBRIOLOGIA</i>	11
ATRESIA ESOFAGEA	13
<i>DEFINIZIONE</i>	13
<i>CLASSIFICAZIONE</i>	13
<i>PROGNOSI E QUALITÀ DI VITA</i>	14
<i>EPIDEMIOLOGIA</i>	16
<i>ANOMALIE ASSOCIATE</i>	16
<i>EZIOLOGIA E PATOGENESI</i>	17
EMBRIOLOGIA	17
GENETICA	18
MODELLI ANIMALI	19
<i>CLINICA E DIAGNOSI</i>	20
PRESENTAZIONE PRENATALE	20
PRESENTAZIONE CLINICA E DIAGNOSI	20
<i>TERAPIA</i>	22
GESTIONE PRE-OPERATORIA	22
CHIRURGIA	23
GESTIONE POST-OPERATORIA	30
COMPLICANZE POST-OPERATORIE	30
<i>FOLLOW-UP</i>	34
ESOFAGITE EOSINOFILA	35
<i>DEFINIZIONE</i>	35
<i>EPIDEMIOLOGIA</i>	36
<i>EZIOLOGIA E PATOGENESI</i>	36
FATTORI AMBIENTALI CHE CONFERISCONO UNA	
PREDISPOSIZIONE	36
PREDISPOSIZIONE GENETICA	37

ALTERATA FUNZIONE DI BARRIERA	37
AUMENTATA ATTIVITÀ TH2 E SUSCETTIBILITÀ ALLERGICA	37
DISFUNZIONE ESOFAGEA E POTENZIALE FIBROTICO	38
<i>CLINICA</i>	<i>39</i>
<i>DIAGNOSI</i>	<i>40</i>
CARATTERISTICHE DI IMAGING	40
CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE	42
CRITERI DIAGNOSTICI	43
<i>TERAPIA</i>	<i>44</i>
IDENTIFICAZIONE DI END POINT VALIDATI DI	
TRATTAMENTO	44
DIETA DI ESCLUSIONE	44
TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	45
<i>PPI</i>	<i>45</i>
<i>GLUCOCORTICOIDI TOPICI</i>	<i>46</i>
TRATTAMENTO ENDOSCOPICO	47
<i>PROGNOSI</i>	<i>48</i>
COMPLICANZE E CONDIZIONI ASSOCIATE	48
COMPLICANZE A LUNGO TERMINE, QUALITÀ DI VITA E	
TERAPIA DI MANTENIMENTO	48
<b>SCOPO DELLO STUDIO</b>	<b>49</b>
<b>MATERIALI E METODI</b>	<b>50</b>
TIPO DI STUDIO E RACCOLTA DEI DATI	50
GESTIONE DEI DATI E LORO ANALISI	55
<b>RISULTATI</b>	<b>56</b>
<b>DISCUSSIONE E CONCLUSIONI</b>	<b>58</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>65</b>



## **RIASSUNTO**

### **INTRODUZIONE**

L'atresia esofagea (EA) rappresenta la più comune malformazione congenita a carico dell'esofago con una prevalenza di 1:2500 nati vivi. Sebbene i miglioramenti in campo chirurgico ne abbiano aumentato la sopravvivenza, l'EA è ancora associata ad importanti morbidità gastrointestinali a lungo termine come la stenosi anastomotica, il reflusso gastroesofageo e la dismotilità esofagea.

L'esofagite eosinofila (EoE) è una malattia cronica immunomediata a carico dell'esofago causata da una risposta immunitaria eccessiva ad antigeni alimentari e/o ambientali. L'infiltrato eosinofilo che si accumula nella mucosa esofagea è responsabile della dismotilità esofagea e, quindi, dei sintomi dell'EoE.

Studi recenti hanno riportato una più alta prevalenza di EoE nei pazienti con EA. Dal momento che i sintomi dell'EoE sono spesso sovrapponibili con lo spettro di sintomi correlati agli esiti dell'EA, il suo mancato riconoscimento in questo contesto potrebbe aumentare notevolmente la morbidità di questi pazienti.

### **SCOPO DELLO STUDIO**

Lo studio si propone di analizzare le caratteristiche demografiche, cliniche, terapeutiche, post-operatorie ed endoscopiche dei pazienti con EA e confrontarle con quelle di pazienti con concomitante EoE (EA/EoE) al fine di identificare la possibile presenza di fattori predisponenti lo sviluppo dell'EoE in pazienti operati di EA.

### **MATERIALI E METODI**

È stato condotto uno studio osservazionale analitico retrospettivo monocentrico presso l'Unità Operativa di Chirurgia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti con EA sottoposti ad endoscopia con biopsie esofagee nel periodo compreso tra il 01.01.2011 e il 31.12.2021. Sono state esaminate le cartelle cliniche dei pazienti e per ognuno sono

stati raccolti dati demografici, clinici, peri-operatori e di follow-up. Sono stati quindi confrontati i dati raccolti nei due gruppi (EA vs EA/EoE).

## **RISULTATI**

Su 99 pazienti operati per EA, sono stati identificati 17 bambini affetti sia da EA che da EoE (17.1%). L'età mediana alla diagnosi è risultata essere di 3.1 anni e i sintomi più frequentemente riportati sono stati il rigurgito (n=11, 64.7%), l'intolleranza all'alimentazione (n=9, 53.0%) ed episodi di bolo esofageo (n=9, 53.0%). I nostri dati hanno evidenziato come la coorte dei pazienti con EA/EoE abbia una maggiore prevalenza di atresia *long-gap* (43.7% vs 16.7%, p=0.02), un maggiore tasso di patologie respiratorie di tipo reattivo (reactive airway disease, 53.0% vs 15.8%, p=0.002) e una maggiore prevalenza di MRGE non responsiva alla terapia medica (47.0% vs 21.0%, p=0.02) rispetto alla restante popolazione di pazienti con EA.

Altri fattori che sembrano essere correlati allo sviluppo di EoE, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica, sono la necessità di gastrostomia (p=0.08) e frequenti episodi di bolo alimentare (p=0.07).

## **CONCLUSIONI**

I nostri risultati suggeriscono che i pazienti con EA hanno un maggiore rischio di sviluppare l'EoE rispetto alla popolazione pediatrica generale. Pertanto, l'EoE dovrebbe sempre essere indagata in caso di sintomi compatibili, soprattutto nel caso in cui siano presenti fattori predisponenti.

## **ABSTRACT**

### **BACKGROUND**

Esophageal atresia (EA) is the most frequent congenital malformation of the esophagus with a prevalence of 1:2500 live births. Although improvements in the surgical field have increased its survival, EA is still associated with significant long-term gastrointestinal morbidity.

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic immune-mediated esophageal disease. Symptoms are related to mucosal eosinophilic-predominant inflammation that leads to esophageal dysfunction.

Recent data suggest that EA patients may have an increased incidence of EoE compared to general population. As EoE symptoms may be confused with EA related symptoms, they may significantly worsen morbidity in this specific group of patients.

### **AIM**

We investigate specific demographic and clinical characteristics of patients with EA and EoE compared to those with EA only in order to identify predictive features of EoE among EA population.

### **MATERIALS AND METHODS**

A single-center retrospective analytical observational study was conducted at the Operating Unit of Pediatric Surgery of the Padua Hospital. All patients with EA who underwent endoscopy with esophageal biopsies in the period between 01.01.2011 and 31.12.2021 were included in the study. Patient medical records were examined and demographic, clinical, peri-operative and follow-up data were collected for each, with particular attention to the EA/EoE patient group.

## RESULTS

Among 99 patients with EA, 17 children with both EA and EoE (17.1%) were identified. The median age at diagnosis was 3.1 years and the main symptoms described were regurgitation (n=11, 64.7%), food intolerance (n=9, 53.0%) and esophageal bolus (n=9, 53.0%). Demographic and clinical features of EA/EoE patients demonstrate a higher prevalence of long-gap atresia (43.7% vs 16.7%,  $p=0.02$ ), higher prevalence of reactive airway disease (53.0% vs 15.8%,  $p=0.002$ ) and higher prevalence of PPI-resistant gastroesophageal reflux disease (47.0% vs 21.0%,  $p=0.02$ ) compared to EA-only patients.

## CONCLUSIONS

Our results suggest that patients with EA have an increased incidence of EoE compared to general pediatric population. Furthermore, EoE should always be investigated, especially when specific clinical pattern is present.

## INTRODUZIONE

### L'ESOFAGO

#### *ANATOMIA MACROSCOPICA*

L'esofago è un condotto muscolomembranoso cilindrico che unisce la faringe allo stomaco. Alla nascita, si estende per 8-10 cm dalla cartilagine cricoidea alla giunzione esofagogastrica. Rispetto alla colonna vertebrale, ha origine tra la quarta e la sesta vertebra cervicale, scende anteriormente alla colonna vertebrale percorrendo il mediastino posteriore, attraversa il diaframma passando nello iato esofageo e termina nell'orifizio del cardias a livello della nona vertebra toracica. Nel neonato il suo diametro medio è di 5 mm ad eccezione dello sfintere esofageo superiore (SES), dell'impronta dell'arco aortico, dell'impronta del bronco principale destro e dello sfintere esofageo inferiore (SEI) dove il calibro è ridotto<sup>1</sup>. La porzione cervicale dell'esofago si trova posteriormente alla trachea, dalla quale è separata mediante la cosiddetta *pars membranacea*; i nervi laringei ricorrenti risalgono l'esofago uno per lato a livello del solco tra trachea ed esofago. Posteriormente, sono presenti la colonna vertebrale, il muscolo lungo del collo e la fascia prevertebrale o cervicale profonda. Lateralmente si identificano l'arteria carotide comune e la parte posteriore dei lobi tiroidei. Il dotto toracico risale per un breve tratto lungo la parete laterale di sinistra.

La porzione toracica dell'esofago è situata nel mediastino superiore tra la trachea e la colonna vertebrale. Passa posteriormente e a destra dell'arco aortico e scende nel mediastino posteriore lungo il lato destro dell'aorta discendente toracica. Distalmente, incrocia anteriormente l'aorta ed entra nell'addome passando attraverso lo iato esofageo del diaframma. Anteriormente è in rapporto con la trachea, l'arteria polmonare destra, il bronco principale sinistro, il pericardio (che la separa dall'atrio sinistro) e il diaframma; posteriormente è in rapporto con la colonna vertebrale, i muscoli lunghi del collo, le arterie intercostali posteriori di destra, il dotto toracico, la vena azygos e le porzioni terminali delle vene emiazygos ed emiazygos accessoria e, in prossimità del diaframma, con la parete anteriore dell'aorta. La porzione terminale dell'arco aortico, l'arteria succlavia sinistra, il dotto toracico, la pleura sinistra e il nervo laringeo ricorrente sinistro costituiscono

i rapporti laterali di sinistra. A destra i rapporti laterali sono rappresentati dalla vena azygos, la pleura destra ed il nervo laringeo ricorrente. I nervi vaghi decorrono lungo l'esofago mantenendosi a stretto contatto con esso, quello destro prevalentemente dietro e quello sinistro davanti, e unendosi per formare il plesso esofageo. Nella porzione inferiore del mediastino posteriore, il dotto toracico passa posteriormente a destra dell'esofago per poi dirigersi verso sinistra e continuare a risalire lungo il lato sinistro.

La porzione addominale dell'esofago è localizzata a sinistra rispetto alla linea mediana ed entra in addome attraverso lo iato esofageo (formato dai due pilastri diaframmatici) a livello della nona vertebra toracica. Decorre obliquamente a sinistra, leggermente posteriormente e termina a livello della giunzione gastroesofagea, dove si continua con il cardias. La parte addominale dell'esofago si trova posteriormente al lobo sinistro del fegato e anteriormente al pilastro sinistro, ai vasi frenici inferiori di sinistra e ai nervi splancnici maggiore e minore di sinistra; la parete è rivestita da un sottile strato di tessuto connettivo e di peritoneo viscerale contenenti i nervi vaghi anteriore e posteriore, oltre ai rami esofagei dei vasi gastrici di sinistra. L'esofago addominale è collegato allo iato esofageo mediante il legamento freno-esofageo. A differenza del resto dell'esofago, la tonaca muscolare della sua porzione addominale è composta interamente da muscolatura liscia. Alla nascita e nel periodo neonatale i movimenti peristaltici che percorrono tutto l'esofago e regolano l'apertura dello sfintere esofageo inferiore sono ancora incoordinati, motivo per cui nei neonati e nei lattanti la percentuale di pazienti con reflusso gastroesofageo è molto alta.

Per quanto riguarda la vascolarizzazione arteriosa, la porzione cervicale dell'esofago riceve l'apporto sanguigno dall'arteria tiroidea inferiore, mentre quella toracica dai rami bronchiali ed esofagei dell'aorta toracica. L'esofago addominale è vascolarizzato da rami provenienti dall'arteria gastrica sinistra.

Il sangue proveniente dall'esofago viene drenato in un plesso sottomucoso e, da qui, in un plesso venoso periesofageo da cui hanno origine le vene esofagee. Le vene della porzione cervicale confluiscono nella vena tiroidea inferiore mentre quelle della porzione toracica confluiscono prevalentemente nella vena azygos e, in misura minore, nelle vene emiazygos, intercostali e bronchiali. Le vene mucose e sottomucose dell'esofago addominale drenano nelle vene gastriche di sinistra, in

quelle gastriche brevi superiori dell'addome e nel sistema delle vene azygos/emiazygos del torace.

L'esofago ha un sistema linfatico esteso: i vasi efferenti della porzione cervicale drenano direttamente nei linfonodi cervicali profondi o nei linfonodi paratracheali; quelli della porzione toracica drenano nei linfonodi mediastinici posteriori, mentre quelli della porzione addominale drenano nei linfonodi gastrici di sinistra.

L'innervazione è costituita da plessi nervosi autonomi localizzati nello strato sottomucoso (plesso di Meissner) e in quello muscolare (plesso di Auerbach).

L'innervazione parasimpatica è fornita dal nervo vago e dai nervi laringei ricorrenti; l'innervazione ortosimpatica è data dai gangli cervicali e toracici del plesso celiaco.

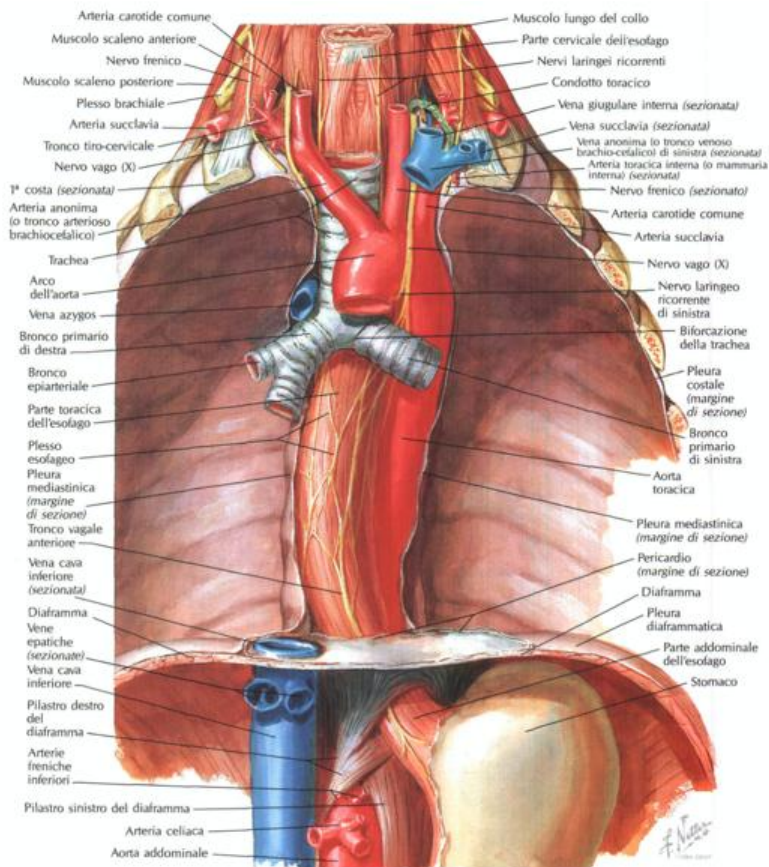


Figura 1. Esofago in situ (Netter F.H., Atlante di anatomia umana, 4° Elsevier, 2011)

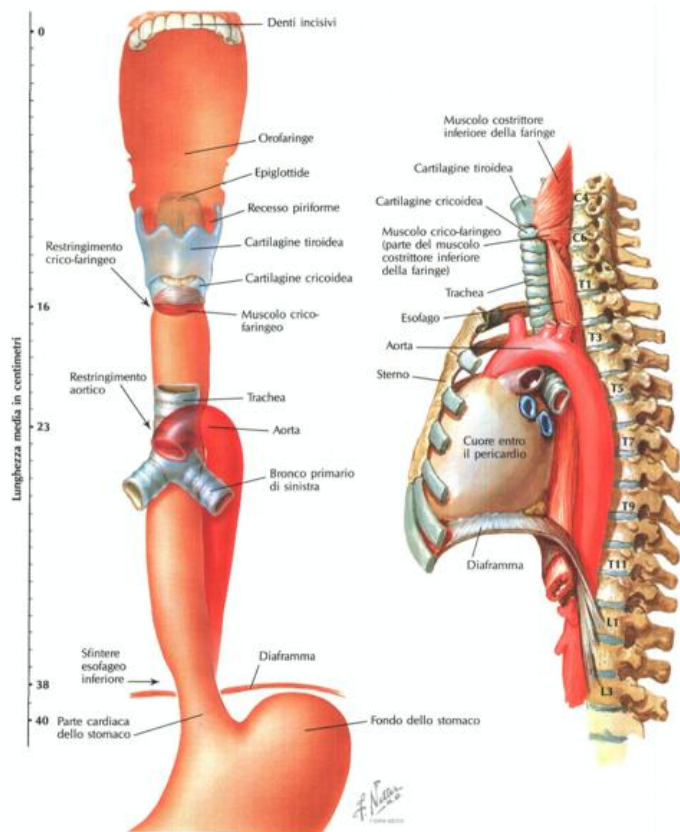


Figura 2. Topografia e restringimenti dell'esofago (Netter F.H., Atlante di anatomia umana, 4° Elsevier, 2011)



## ***ANATOMIA MICROSCOPICA***

Le tonache che costituiscono la parete esofagea, dal lume verso l'esterno, sono la mucosa (costituita da epitelio, lamina propria e *muscularis mucosae*), la sottomucosa, la tonaca muscolare e l'avventizia.

L'esofago è rivestito internamente da cellule epiteliali che formano un epitelio squamoso stratificato non cheratinizzato. Lo strato cellulare basale è responsabile della rigenerazione epiteliale; al di sopra, le cellule epiteliali sono ricche di glicogeno ed avvicinandosi alla superficie, divengono piatte con picnosi del nucleo. Disperse tra le cellule basali si ritrovano cellule endocrine argirofile e melanociti, così come negli strati soprabasali si ritrovano linfociti e cellule di Langerhans. La mucosa esofagea così formata si ripiega in profondi solchi e creste longitudinali che normalmente collabiscono obliterando il lume, ma che scompaiono quando questo viene disteso.

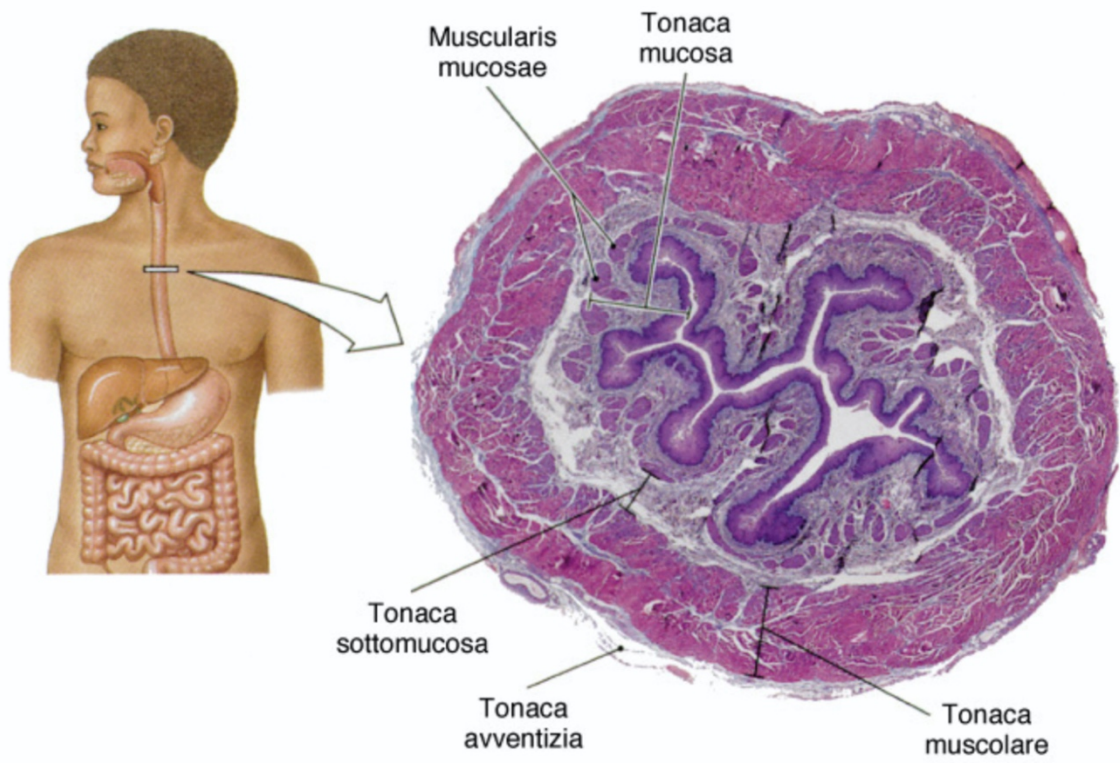
La lamina propria è situata al di sopra della *muscularis mucosae*; essa è composta da tessuto connettivo areolare contenente vasi, cellule infiammatorie e ghiandole mucose e descrive delle digitazioni, definite papille, che sollevano l'epitelio.

La *muscularis mucosae*, che separa la mucosa dalla sottomucosa, è composta da fasci di fibre muscolari lisce longitudinali.

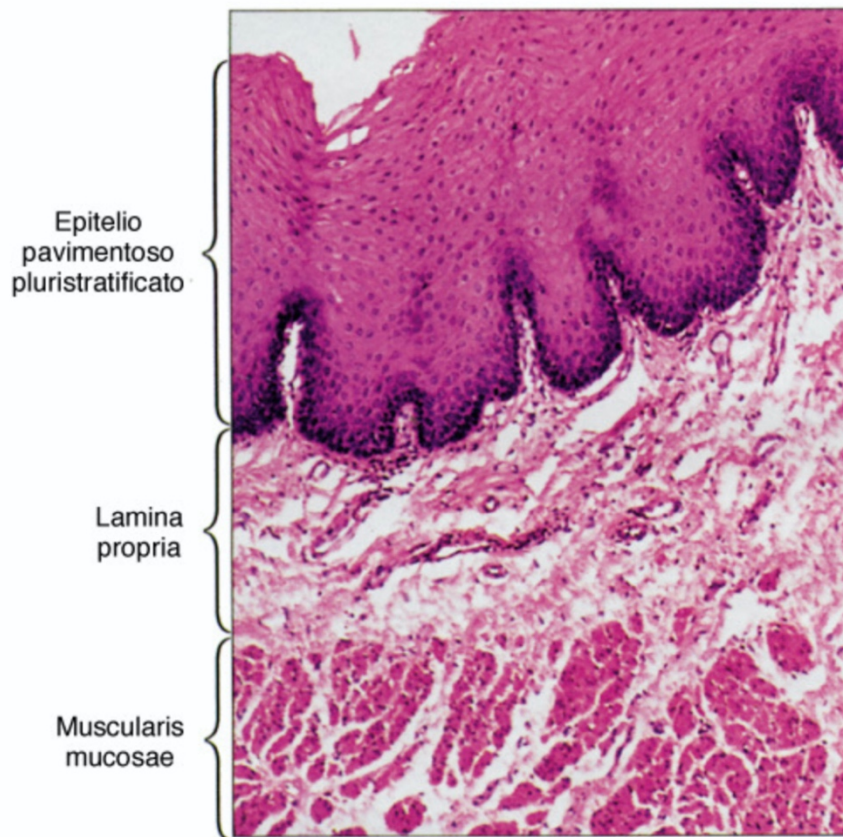
La sottomucosa è costituita da tessuto connettivo lasso, ricco di vasi sanguigni e linfatici associati a ghiandole sieromucose e a fibre nervose costituenti il plesso di Meissner.

La *muscularis propria* è composta da fibre muscolari striate nella sua parte più prossimale; si può quindi osservare una zona di transizione costituita allo stesso tempo da fibre muscolari lisce e striate che termina nel terzo medio dell'esofago toracico e che precede una zona di fibre muscolari lisce predominanti nell'esofago distale. Le fibre muscolari sono organizzate in due strati differenti, circolare interno e longitudinale esterno. Il plesso mioenterico di Auerbach si trova tra gli strati muscolari circolare e longitudinale.

L'avventizia avvolge in modo lasso l'organo su tutta la sua lunghezza e contiene elementi nervosi simpatici, parasimpatici, arteriole e vene. L'esofago non possiede una sierosa propriamente detta, con l'eccezione della porzione più distale.



(a) Esofago, sezione orizzontale



(b) Esofago, tonaca mucosa (MO x 77)

Figura 3. Anatomia microscopica esofagea (Netter F.H., Atlante di anatomia umana, 4° Elsevier, 2011)

## **EMBRIOLOGIA**

L'esofago e la trachea derivano dalla separazione della faringe primitiva (intestino anteriore) dal diverticolo respiratorio (precursore dell'apparato respiratorio) durante lo sviluppo fetale precoce. Questa separazione avviene in seguito alla formazione, all'interno del diverticolo respiratorio, di due pieghe longitudinali o creste tracheoesofagee che, fondendosi, formano il setto tracheoesofageo e dividono, così, l'intestino anteriore cefalico in un'area ventrale (tubo laringotracheale, da cui si genereranno laringe, trachea, bronchi e polmoni) e in una dorsale (da cui si svilupperanno orofaringe ed esofago). Si possono individuare, quindi, la trachea posta anteriormente e l'esofago posteriormente.

La sezione trasversale dell'esofago, così come quella di tutto il canale digerente, presenta un'organizzazione in differenti strati o tonache: lo strato più interno, tonaca mucosa, consiste nell'epitelio derivato dall'endoderma e nello strato sottostante di connettivo, definito lamina propria; uno strato sottile di connettivo lasso, tonaca sottomucosa, separa la mucosa dallo strato più esterno di muscolo, tonaca muscolare, solitamente liscio ad eccezione della parte superiore dell'esofago dove, come detto, è striato. L'organizzazione radiale è regolata dall'espressione epiteliale di *Sonic hedgehog* e di BMP-4 nel sottostante mesenchima.

A partire dalla quarta settimana, è possibile identificare un abozzo embriologico dell'esofago tra il diverticolo respiratorio e l'espansione fusata dello stomaco, il quale si allunga, seguendo la crescita del tronco e la discesa di cuore e polmoni. Alla settima settimana l'abozzo esofageo viene suddiviso dal diaframma in una parte craniale, toracica e in una parte caudale, addominale. In questo momento della sua embriogenesi, il lume esofageo è quasi completamente obliterato, dal momento che l'intensa attività mitotica delle cellule cilindriche che rivestono la mucosa esofagea creano uno strato epiteliale incredibilmente spesso.

Dall'ottava settimana iniziano a formarsi larghi vacuoli intercellulari che confluendo tra loro permettono la progressiva ricanalizzazione del lume esofageo. Infine, intorno al quarto mese di vita, l'epitelio ciliato viene rimpiazzato da epitelio pavimentoso pluristratificato, tipico dell'esofago maturo.

Esternamente alla struttura endodermica si apprezza una fascia circolare mesodermica/mesenchimale originata dalla splancnopleura, la quale si differenzia dando origine al tessuto connettivo e al tessuto muscolare sia striato che liscio. La

muscolatura striata, localizzata nel terzo superiore dell'esofago, deriva dal mesoderma degli archi faringei caudali, mentre la muscolatura liscia che ne avvolge la parte inferiore deriva dal mesenchima splancnico circostante. Entrambi i tipi di muscolatura sono innervati dai rami del nervo vago (X nervo cranico) che innervano gli archi faringei caudali.

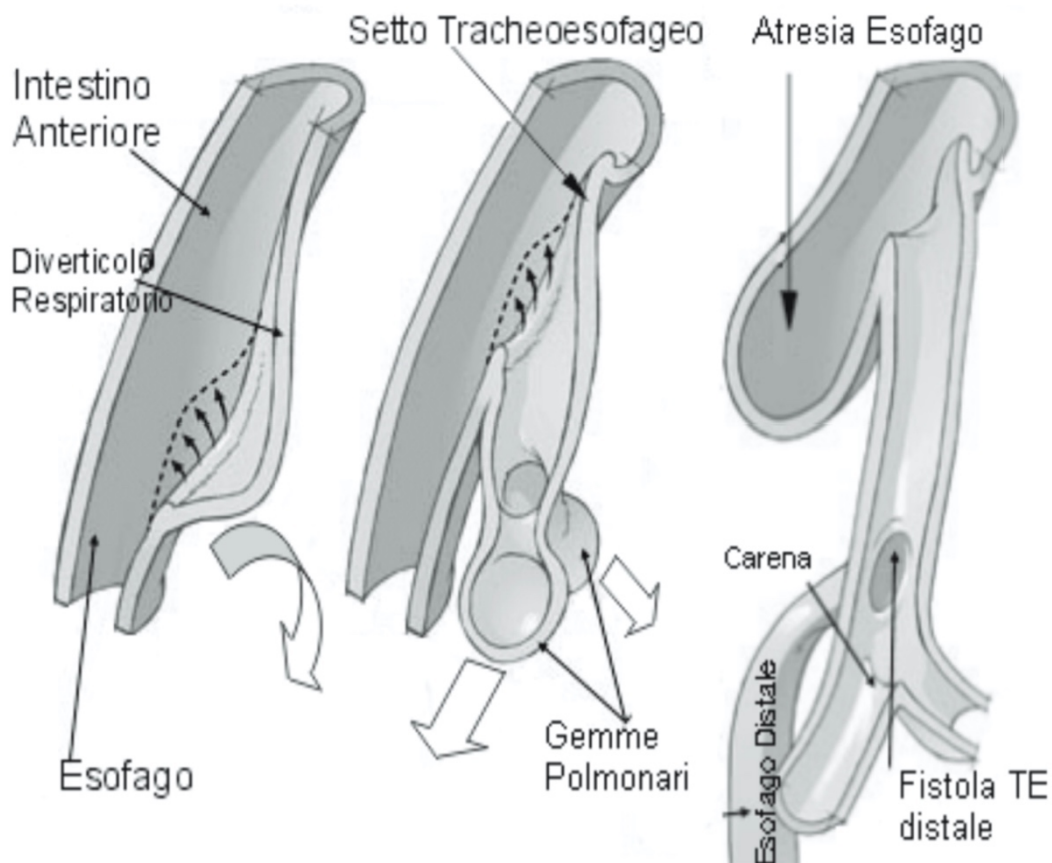


Figura 4. Embriologia dell'albero tracheo-bronchiale. Formazione di un diverticolo (diverticolo respiratorio) dal primitivo intestino anteriore che invece diventerà il futuro esofago. Un'anomalia della separazione esofagotracheale sarà all'origine dell'atresia esofagea (Briganti V., Mirabile L., Serio P., 2007. Embriologia e anatomia delle vie aeree in età pediatrica)

## **ATRESIA ESOFAGEA**

### ***DEFINIZIONE***

Il termine atresia esofagea (EA) si riferisce a quel quadro malformativo caratterizzato dalla mancata formazione di un segmento intermedio di esofago con o senza comunicazione tra i monconi esofagei (prossimale, distale o entrambi) e la trachea. L'atresia esofagea è la più comune anomalia congenita dell'esofago. Nel 70-90% dei pazienti, l'EA si associa ad una fistola tracheo-esofagea (TEF)<sup>2,3</sup>.

### ***CLASSIFICAZIONE***

Nel 1929, Vogt propose la prima classificazione anatomica dell'atresia esofagea, basata su reperti radiologici e post-mortem. Successivamente hanno preso piede altre classificazioni, sempre più basate sui reperti intraoperatori. La classificazione più dettagliata è attribuita a Kluth e incorpora tutte le variazioni anatomiche descritte di EA e TEF. Tuttavia, la classificazione più frequentemente utilizzata è quella di Gross secondo la quale possono essere identificati cinque sottotipi di EA sulla base della presenza e/o localizzazione della TEF (Figura 5). La tipologia più comune è il tipo C secondo Gross (EA con TEF distale)<sup>4</sup>, che costituisce più dell'80% del totale dei casi. Esiste, inoltre, la classificazione di Ladd che identifica un EA di tipo I (senza fistola), tipo II (con fistola tra la trachea e il moncone esofageo superiore), tipo III (con fistola tra la trachea e il moncone inferiore, più frequente), tipo IV (con fistola tra la carena della trachea o il bronco destro e il moncone inferiore) e tipo V (con diverse fistole tra la trachea e il moncone superiore).

L'EA *long-gap* è considerata la variante più complessa e difficile da riparare in quanto la distanza tra il moncone esofageo prossimale e quello distale è così estesa da impedire quasi sempre la correzione della malformazione in un unico intervento alla nascita. La sua definizione differisce tra i vari studi in base ai cut-off di distanza che si utilizzano: 2-3 cm o 2-4 corpi vertebrali di distanza tra i due monconi<sup>5</sup>. L'*International Network of Esophageal Atresia* raccomanda che l'EA *long-gap*

venga definita come qualsiasi forma di EA in assenza di aria intra-addominale, il che, in accordo con i criteri di Gross, include tutte le anomalie di tipo A e B, indipendentemente dall'esatta lunghezza del gap esofageo<sup>6</sup>.

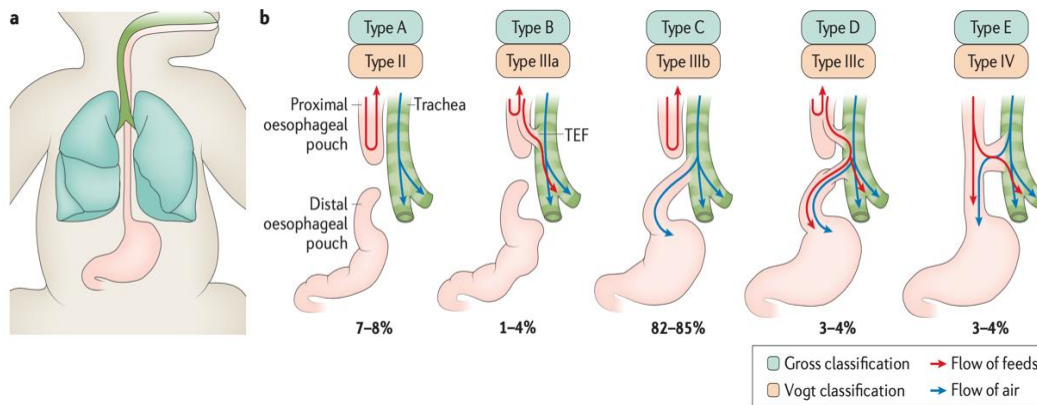


Figura 5. Atresia esofagea. a) Anatomia esofagea normale: esofago e trachea sono anatomicamente distinti. b) Classificazione di EA: EA senza TEF (Gross tipo A, Vogt tipo II), EA con TEF prossimale (Gross tipo B, Vogt tipo IIIa), EA con TEF distale (Gross tipo C, Vogt tipo IIIb), EA con TEF distale e prossimale (Gross tipo D, Vogt tipo IIIc) e TEF senza EA (Gross tipo E, Vogt tipo IV).

### ***PROGNOSI E QUALITÀ DI VITA***

Spitz *et al.* hanno descritto un sistema di classificazione (Tabella I) basato sul peso alla nascita e sulla presenza/assenza di malattia cardiaca congenita maggiore per definire la probabilità di sopravvivenza di questi pazienti. Il sistema di classificazione Montreal, invece, pone maggiore enfasi sulla dipendenza ventilatoria preoperatoria e su anomalie maggiori associate come determinanti della sopravvivenza. Infine, altri studi continuano ad enfatizzare l'influenza negativa della sindrome da distress respiratorio (RDS) sulla qualità di vita.

Tabella I. Classificazione di Spitz (Puri P., Newborn surgery, 2° Arnold, 2003)

<b>Gruppo</b>	<b>Caratteristiche</b>	<b>Sopravvivenza</b>
<b>1</b>	Peso alla nascita > 1500 g, assente malattia cardiaca maggiore	97%
<b>2</b>	< 1500 g o malattia cardiaca	59%
<b>3</b>	< 1500 g e malattia cardiaca	22%

L'aumentata sopravvivenza dei bambini nati con EA ha richiesto un'analisi più dettagliata dei dati di outcome a lungo termine.

Diversi studi hanno esaminato la funzione respiratoria nei bambini con EA. È plausibile che anomalie dell'anatomia bronchiale, comuni in pazienti con EA, possano contribuire alla morbidità respiratoria; difatti, quasi la metà di questi pazienti richiede un futuro ricovero a causa di condizioni morbose respiratorie<sup>7</sup>. Sintomi di asma e bronchite sono frequenti, specie nei bambini più piccoli, e possono persistere nell'adolescenza<sup>8</sup>.

La dismotilità esofagea impatta in maniera significativa nella morbidità a lungo termine. Questi bambini riferiscono comunemente sintomi quali disfagia e *food impaction* anche in assenza di un significativo restringimento anastomotico alle endoscopie di controllo. Sintomi meno severi di disfagia sono stati riportati nel 20% degli adolescenti<sup>9</sup> e nel 48% degli adulti<sup>8</sup>. La manometria esofagea e gli studi fluoroscopici dimostrano la presenza di dismotilità esofagea approssimativamente nel totale dei pazienti<sup>10</sup>. Questo fenomeno può ulteriormente contribuire alla morbidità respiratoria attraverso ripetuti episodi silenti di aspirazione.

Anche il reflusso può persistere nella vita adulta. In diversi studi di follow-up a lungo termine, le incidenze riportate di pirosi e rigurgito acido variano tra 18%<sup>11</sup> e 50%<sup>10</sup>. I sintomi clinici possono sottostimare la reale incidenza di GERD, come dimostrato dal monitoraggio del pH esofageo. È stata riportata un'incidenza dell'8% di esofago di Barrett<sup>12</sup>, ma il rischio di sviluppo di adenocarcinoma esofageo è ancora incerto. La sorveglianza endoscopica ha rivelato un aumento di due volte dell'incidenza di infezione da *Helicobacter pylori*<sup>11</sup> rispetto alla popolazione adulta generale.

Sono state create diverse scale di valutazione per avere una stima della qualità di vita dei giovani adulti con EA. Usando lo Spitzer Index, una misura globale di qualità di vita, ed un indice riferito alla morbidità gastrointestinale, pazienti adulti che hanno subito anastomosi primaria in epoca neonatale hanno mostrato di avere una qualità di vita normale. Inoltre, la qualità di vita risultava essere migliore in quei pazienti che avevano ricevuto un'anastomosi primaria rispetto a coloro nei quali era stata eseguita un'interposizione di colon<sup>8</sup>. La performance cognitiva risultava essere significativamente alterata nei pazienti portatori di anomalie congenite maggiori o per i quali era stata necessaria una ventilazione prolungata nel periodo neonatale<sup>13</sup>.



## ***EPIDEMIOLOGIA***

La prevalenza mondiale di EA, come stimato dai dati presenti in database nazionali ed internazionali riferiti ad anomalie congenite, è di 2.4 (range 1.3-4.6) ogni 100.000 nati<sup>14</sup>. Anche se l'ampio range di prevalenza può essere spiegato dalle differenze etniche, ambientali e geografiche, questo non è ancora stato dimostrato negli studi disponibili<sup>2,14</sup>. Il rapporto M:F è approssimativamente di 1:1.

Nel 3% dei casi si verifica morte endouterina spontanea, mentre l'interruzione volontaria di gravidanza è richiesta nel 3-8% dei casi<sup>2</sup>. In uno studio di una decina di anni fa riportato in letteratura, l'interruzione della gravidanza era stata richiesta in 95 casi su 351 (27%) dopo aver ricevuto la diagnosi prenatale di EA<sup>2</sup>. La maggior parte (96.8%) di questi feti presentava anomalie associate, incluse anomalie vertebrali, anorettali, cardiache, renali e degli arti (associazione VACTERL), trisomia 18 o altre malformazioni multiple<sup>2</sup>. Ad oggi, il miglioramento delle tecniche chirurgiche e delle cure intensivistiche ha aumentato la sopravvivenza di questi neonati (che arriva ad essere del 100% per bambini nati con EA senza altre anomalie associate) e, soprattutto, la loro qualità di vita. Ovviamente, tassi più ridotti, con sopravvivenza fino all'87%, sono stati riportati per pazienti nati con EA *long-gap*, anomalie cardiache associate e *very low birthweight* (< 1,500 g)<sup>15,16</sup>.

## ***ANOMALIE ASSOCIATE***

Più della metà dei pazienti affetti da EA presenta anomalie associate<sup>17</sup>. Nonostante qualcuna di queste sia relativamente insignificante, alcune anomalie maggiori possono contribuire significativamente alla morbilità e mortalità di questi pazienti. Le malattie cardiache congenite (27%) rappresentano la condizione di comorbilità più frequente ed hanno il maggiore impatto sulla sopravvivenza<sup>18</sup>. Di recente, si è dimostrato come anomalie dell'arco aortico si presentino frequentemente in associazione con EA *long-gap*<sup>18</sup>. Altre anomalie comunemente riscontrate sono quelle urogenitali (18%), scheletriche (12%), anorettali (12%) ed altre condizioni gastrointestinali (9%), la maggior parte delle quali rappresentata da atresia duodenale<sup>19</sup>.



Diverse varianti fenotipiche sono state riportate in associazione con EA. La prima descritta fu l'associazione VATER<sup>20</sup> (anomalie vertebrali, atresia del canale anale, fistola tracheoesofagea, atresia esofagea, anomalie renali e del radio), che è oggi compresa nell'acronimo VACTERL. La presenza di tre o più delle caratteristiche è essenziale per definire l'associazione<sup>21</sup>. In uno studio condotto a Liverpool l'incidenza dell'associazione VACTERL nei pazienti con EA risultava essere del 19%<sup>19</sup>. L'associazione CHARGE (coloboma, hearth disease, atresia delle coane, ritardo di sviluppo, ipoplasia genitale e deformità delle orecchie (ear) con sordità) è un'altra costellazione di fenotipi associati con EA<sup>22,23</sup>. L'EA viene riscontrata anche nel contesto dell'associazione SCHISIS (onfalocele, difetti del tubo neurale, labiopalatoschisi e ipoplasia genitale)<sup>3</sup>. Inoltre, i bambini con EA presentano un'incidenza più elevata di stenosi del piloro<sup>3</sup>. La presenza di reflusso gastroesofageo nei pazienti affetti da EA può portare a ritardo diagnostico nel caso in cui l'ostruzione dell'outlet gastrico non venga considerata. Inoltre, in questi bambini è invariabilmente presente un certo grado di tracheomalacia (come conseguenza della patologia di base). Esclusa la tracheomalacia, anomalie anatomiche tracheobronchiali significative sono state osservate nel 47% dei bambini che hanno eseguito una broncoscopia<sup>24</sup>. Sono, poi, stati descritti in associazione con EA anche l'agenesia polmonare, cisti di duplicazione intestinale, malformazioni adenomatoidi cistiche congenite e sequestri polmonari. Altre rare patologie intestinali come la schisi laringotracheo-esofagea e la stenosi esofagea congenita possono coesistere con l'EA.

## ***EZIOLOGIA E PATOGENESI***

### **Embriologia**

Non esiste una teoria embriologica unificante che spieghi l'origine di tutte le varianti anatomiche di EA e TEF. La presenza di patologia completa si dimostra nell'embrione umano a partire dalle 5 settimane, per cui fattori causativi devono agire prima di questo momento.

Nell'embrione in sviluppo, la porzione ventrale dell'intestino primitivo darà origine all'albero tracheobronchiale. Al 23° giorno si sviluppa una fessura laringotracheale

mediana sul lato ventrale dell'intestino. Con l'allungarsi di questa fessura, che avviene di pari passo con la crescita dell'esofago, le creste epiteliali laterali si fondono per realizzare una sepimentazione. Sebbene questo processo di separazione caudo-craniale della trachea ventrale dall'esofago dorsale da parte di un setto tracheo-esofageo mesenchimale spieghi la divisione di trachea ed esofago e la genesi della fistola di tipo H, non può spiegare l'origine di tutte le varianti di EA e TEF.

Il riscontro di un maggior numero di anelli tracheali e di una trachea più lunga nel modello di topo trattato con adriamicina suggerisce come possa sussistere una proliferazione anomala localizzata con conseguente allungamento della componente respiratoria ventrale nel tubo intestinale primitivo comune. Questa incorporazione preferenziale di tessuto nella trachea può, poi, risultare in una discontinuità esofagea<sup>25</sup>. Inoltre, anche l'associazione di 13 paia di coste con EA *long-gap* è stata usata per rafforzare la teoria che delle forze anomale, in questo caso di ipersomatizzazione, risultino in un deficit relativo di tessuto che è preferenzialmente assorbito nello sviluppo della trachea a discapito dello sviluppo esofageo<sup>26</sup>.

## **Genetica**

Diversi studi suggeriscono come l'EA abbia un'eziologia ad ereditarietà poligenica. Si stima che il rischio di ricorrenza di EA per i genitori di un bambino affetto vari tra lo 0.5% ed il 2%, ed aumenti al 20% in caso di un secondo figlio con EA. Il rischio di trasmissione verticale è del 3-4%<sup>27</sup>.

È stata osservata un'incidenza del 10% di anomalie cromosomiche non specifiche (traslocazioni, delezioni e duplicazioni). Gli studi cromosomici effettuati hanno dimostrato occasionali delezioni o traslocazioni che suggeriscono possibili localizzazioni di geni coinvolti nella patogenesi. Il gene più probabilmente coinvolto appartiene alla *clustered homeobox gene family* (HOX). HOXD è implicato nella determinazione del pattern di sviluppo embrionale dello scheletro assiale, degli arti e dei tratti genitale e digestivo. Questo coinvolgimento fondamentale nello sviluppo embriologico può spiegare la frequente presenza di

anomalie vertebrali, degli arti e anorettali nei pazienti con EA<sup>28</sup>. Anche le trisomie 18 e 21 hanno dimostrato di avere un'associazione definita con EA<sup>2</sup>.

L'EA è stata descritta in associazione con varie sindromi, incluse la Holt-Oram, la DiGeorge, la polisplenia, la Pierre Robin. La più comune è senz'altro la sindrome VACTERL (o VACTERL-H)<sup>29,30</sup>. Il riconoscimento di una sindrome che suggerisca la presenza di un'anomalia cromosomica maggiore sottostante dovrebbe spingere a richiedere il consulto di un genetista clinico prima di eseguire la chirurgia correttiva.

### **Modelli animali**

I modelli animali di EA forniscono contributi significativi alla comprensione del controllo genetico implicato nello sviluppo embriologico dell'intestino. Di particolare rilevanza in questo contesto è il modello murino trattato con adriamicina; con la somministrazione della sostanza a ratti gravidi per via intraperitoneale nell'ottavo e nono giorno di gestazione, si ottengono due terzi dei feti affetti da EA con TEF distale<sup>31</sup>. Inoltre, questi cuccioli presentano anche anomalie associate appartenenti allo spettro VACTERL.

Di recente, è stato sviluppato un modello murino di associazione VACTERL in ceppi con delezioni dei fattori di trascrizione del gene *Sonic hedgehog* (Shh) Gli-2 e Gli-3, coinvolto nell'organogenesi assiale. Topi doppi mutanti Gli-2 -/-; Gli-3 -/- presentano lo spettro fenotipico completo di VACTERL, suggerendo così un ruolo chiave di Shh nel controllo genetico dello sviluppo intestinale<sup>32,33</sup>. Tale proteina, espressa nel tessuto della notocorda, ha un ruolo chiave nel processo di signalling determinante il destino delle popolazioni cellulari circostanti<sup>34</sup>. Shh stimola, infatti, la proliferazione cellulare e inibisce l'apoptosi, probabilmente mediante l'espressione del gene HOX. Il malposizionamento ventrale della notocorda può comportare un anomalo gradiente di diffusione di Shh ed un conseguente sbilanciamento localizzato di proliferazione e apoptosi cellulare nell'intestino primitivo.

Quindi, questi modelli sperimentali sono importanti per fornire spunti sulla patogenesi molecolare di EA nei bambini.

## ***CLINICA E DIAGNOSI***

### **Presentazione prenatale**

Le caratteristiche ecografiche prenatali che fanno sospettare la presenza di EA nel feto sono l'assenza della bolla gastrica e polidramnios associato<sup>35</sup>. Tuttavia, il tasso di riscontro prenatale rimane basso (9-24%) ed esiste un alto tasso di falsi positivi, con più di metà dei pazienti con presunta diagnosi prenatale che non presenta EA dopo la nascita<sup>36</sup>. In questi casi il counselling prenatale è essenziale, focalizzandosi anche sulla prognosi data da eventuali anomalie cardiache o cromosomiche associate. Infatti, l'identificazione di un'anomalia cromosomica può avere implicazioni per un'eventuale interruzione di gravidanza.

La diagnosi prenatale di EA permette di pianificare il parto in un centro specializzato, di terzo livello, con esperienza in chirurgia neonatale.

### **Presentazione clinica e diagnosi**

Alla nascita il neonato con EA manifesta difficoltà all'alimentazione con episodi di vomito e *ab ingestis*, e difficoltà a gestire le proprie secrezioni. Episodi di tosse, soffocamento e cianosi transitoria possono essere osservati anche immediatamente dopo il parto.

Il sospetto viene rapidamente confermato dall'impossibilità di fare progredire un sondino naso-gastrico nell'esofago del neonato: quando il sondino raggiunge l'estremità del moncone esofageo superiore viene avvertita una certa resistenza caratteristica e non si riesce più a farlo avanzare nello stomaco. Viene quindi eseguita una radiografia, che dovrebbe includere torace e addome, e che mostra il sondino arrotolato nel moncone esofageo superiore (Figura 6). Nel caso in cui sia presente una TEF distale, le anse intestinali appaiono pneumatizzate; viceversa, nelle varianti senza TEF o con TEF prossimale la radiografia apparirà bianca. Con tale radiografia è possibile anche avere un'idea della lunghezza del moncone prossimale e del *gap* presente tra i due monconi, in modo tale da decidere l'approccio chirurgico più adeguato.



Figura 6. Caso di EA pura. Il sondino nasogastrico si trova avvolto all'interno del moncone esofageo superiore. L'assenza di aria nelle anse intestinali suggerisce l'assenza di fistola esofagea distale. (*Assoc Prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 7917*)

La presenza di una doppia bolla alla radiografia addominale suggerisce la presenza di atresia duodenale associata. È necessario studiare il neonato con ulteriori indagini di screening per identificare eventuali anomalie associate. Pertanto, alla nascita il neonato viene sottoposto ad una valutazione cardiologica con ecocardiografia che permette di identificare la posizione dell'arco aortico per programmare al meglio l'approccio chirurgico. Si esplora la regione perineale per escludere malformazioni anorettali associate. Ulteriori indagini radiologiche vengono, infine, eseguite per escludere anomalie urologiche e dell'apparato genito-urinario. In caso di più malformazioni associate, può essere opportuno richiedere una valutazione genetica.

## **TERAPIA**

### **Gestione pre-operatoria**

Stabilita la diagnosi, il paziente viene supportato mediante la somministrazione di fluidi endovena e si inserisce un sondino Replogle in aspirazione nell'orofaringe per permettere la continua rimozione delle secrezioni. In alternativa, il moncone superiore e l'orofaringe devono essere liberati dalle secrezioni mediante aspirazioni intermittenti frequenti. Il bambino viene mantenuto in posizione supina o laterale. Nel caso in cui il parto sia avvenuto in un centro di primo livello, è necessario trasferire il bambino al più vicino Centro con una Terapia Intensiva Neonatale e Chirurgia neonatale. Idealmente, la chirurgia correttiva viene eseguita nelle prime 24-48 ore nel neonato altrimenti sano, dal momento che il rischio di polmonite *ab ingestis* è sempre presente a causa del continuo passaggio di saliva e/o di succhi gastrici attraverso la fistola.

Prima dell'intervento deve essere eseguito un prelievo di sangue per eseguire il *cross-matching*, il profilo ematologico e biochimico. Deve essere somministrata una profilassi antibiotica ad ampio spettro e deve essere mantenuta la somministrazione di fluidi endovena. Gli studi con mezzo di contrasto condotti per identificare la presenza di una fistola con il moncone superiore sono ormai stati sostituiti dalla broncoscopia pre-operatoria. Grazie alla disponibilità di fibroscopi flessibili di piccolo calibro, la tracheo-broncoscopia pre-operatoria può essere eseguita dopo l'intubazione attraverso il tubo endotracheale<sup>24,37</sup>. Tuttavia, va evitata la ventilazione forzata non solo per impedire lo sviluppo di un danno polmonare<sup>38</sup>, ma anche per prevenire la distensione e la perforazione gastrica dovute all'insufflazione attraverso la fistola distale<sup>39-41</sup>. La broncoscopia può anche rivelare la presenza di anomalie quali stenosi tracheale o l'esistenza di un bronco tracheale diretto al lobo superiore destro<sup>42-44</sup>. L'ingresso della fistola è, in genere, ben evidente (Figura 7). La sua distanza dalla carena fornisce un indizio sulla lunghezza del *gap* esistente tra i due monconi esofagei: più la fistola è prossima alla carena, più i due monconi sono distanti. Quando il bambino respira spontaneamente, la broncoscopia fornisce anche un'indicazione sulla severità della tracheomalacia.

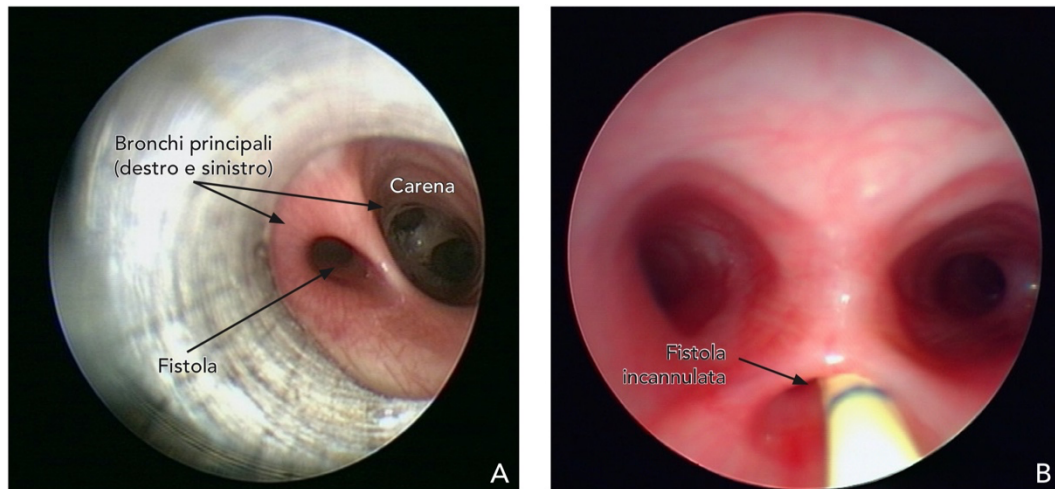


Figura 7. **A.** Visione endoscopica della fistola (versante tracheale). **B.** Suo incannulamento prima dell'intervento (destra)

(Lima M., Ruggeri G., *Chirurgia Pediatrica*, 1° EdiSES, 2015)

## Chirurgia

L'obiettivo primario della chirurgia è creare un'anastomosi tra i due monconi esofagei prossimale e distale e, se presente, legare e dividere la TEF. Anche se la chirurgia viene idealmente programmata dopo un'attenta stabilizzazione preoperatoria e valutazione di potenziali comorbidità, questo può non essere possibile in pazienti con importante distress respiratorio nei quali è richiesta la legatura transpleurica della TEF in emergenza per migliorare temporaneamente lo stato respiratorio<sup>3</sup>.

Esistono diverse tecniche operatorie; l'approccio ottimale dipende dal tipo di EA, dall'esperienza del chirurgo e del *team* operatorio. Per esempio, la riparazione esofagea toracoscopica ha il beneficio di essere minimamente invasiva ed è efficace quanto la chirurgia open in termini di tempo chirurgico, tempo di ventilazione post-operatorio e complicanze post-operatorie, riducendo notevolmente i tempi di degenza; diversi studi hanno inoltre riportato una minore necessità di terapia antalgica post-operatoria, un minore tasso di deformità scheletriche e meno complicanze legate alla cicatrizzazione delle ferite rispetto alla chirurgia open<sup>45,46</sup>. Tuttavia, la toracoscopia non ha ancora rimpiazzato la toracotomia poiché l'approccio transpleurico richiede una grande esperienza chirurgica ed una sala operatoria attrezzata<sup>47</sup>. La toracotomia open con approccio extrapleurico è, al momento, la scelta della maggior parte dei chirurghi<sup>48</sup>.

### ***Intervento toracotomico***

L'approccio toracotomico prevede un accesso a destra (o a sinistra in presenza di arco aortico destro-posto) a livello del IV spazio intercostale. La procedura prosegue per via extrapleurica in modo da evitare l'insorgenza di empiema pleurico in caso di deiscenza anastomotica. Scollati i foglietti pleurici parietali, si accede al mediastino e quindi alla fistola tracheo-esofagea che viene isolata e sezionata (dopo eventuale legatura e sezione della vena azygos per migliorare la visuale). A questo punto, i monconi esofagei vengono mobilizzati facendo attenzione a non ledere le strutture adiacenti (vasi, nervo vago, frenico, ricorrente, dotto toracico) e suturati tra loro confezionando quindi un'anastomosi esofagea termino-terminale su sondino naso-gastrico che viene spinto in avanti dall'anestesista e rimarrà in sede nei primi giorni post-operatori (Figura 8). Al termine dell'anastomosi vengono posizionati un drenaggio toracico (utile per aspirare saliva o succhi in caso di deiscenza) e un CVC (per nutrizione parenterale).

Nella 6°-8° giornata post-operatoria viene eseguito un RX-esofagogramma di controllo che verifica la tenuta dell'anastomosi e stabilisce le tempistiche della rialimentazione (prima tramite sondino naso-gastrico e poi per *os*).

L'approccio toracotomico classico comporta una serie di sequele negative (scapola alata, asimmetria delle spalle e del torace, scoliosi, alterazioni dello sviluppo muscolare, dolore toracico, lunga degenza ecc.) per cui si sono sviluppate delle tecniche alternative: *muscle sparing thoracotomy*, approccio ascellare, procedure video-assistite e procedure toracoscopiche.



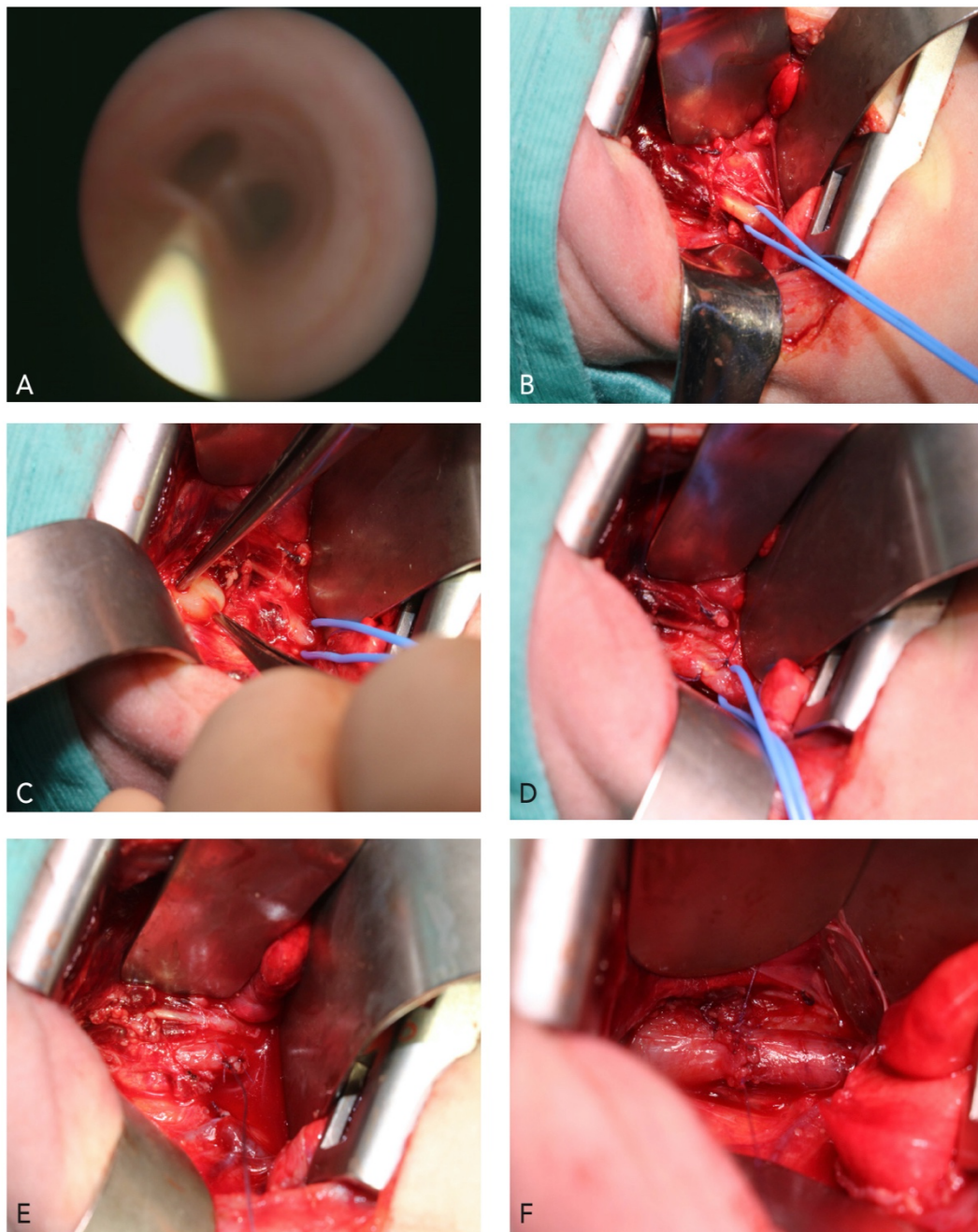


Figura 8. Previo incannulamento tracheoscopico della fistola (A) si esegue l'accesso toracotomico. La fistola tracheo-esofagea viene identificata ed isolata (B), così come il moncone esofageo prossimale, che è facilmente reperibile grazie alla presenza del sondino al suo interno (C). Si procede quindi a legatura e sezione della fistola (D, E), mobilizzazione dei monconi esofagei e confezionamento di anastomosi esofago-esofagea termino-terminale (F).

(Lima M., Ruggeri G., Chirurgia Pediatrica, 1° Edizione, 2015)

### *Intervento toracoscopico*

L'approccio toracoscopico (Figura 9) ripercorre i tempi chirurgici della tecnica tradizionale (isolamento, legatura e sezione della fistola tracheo-esofagea, seguita dall'anastomosi esofago-esofagea) ed ha indubbi vantaggi: eccellente visualizzazione delle strutture, minor dolore post-operatorio, migliori risultati estetici e funzionali. Richiede, tuttavia, un'ottima padronanza delle tecniche mininvasive a causa dei ridotti spazi operatori.

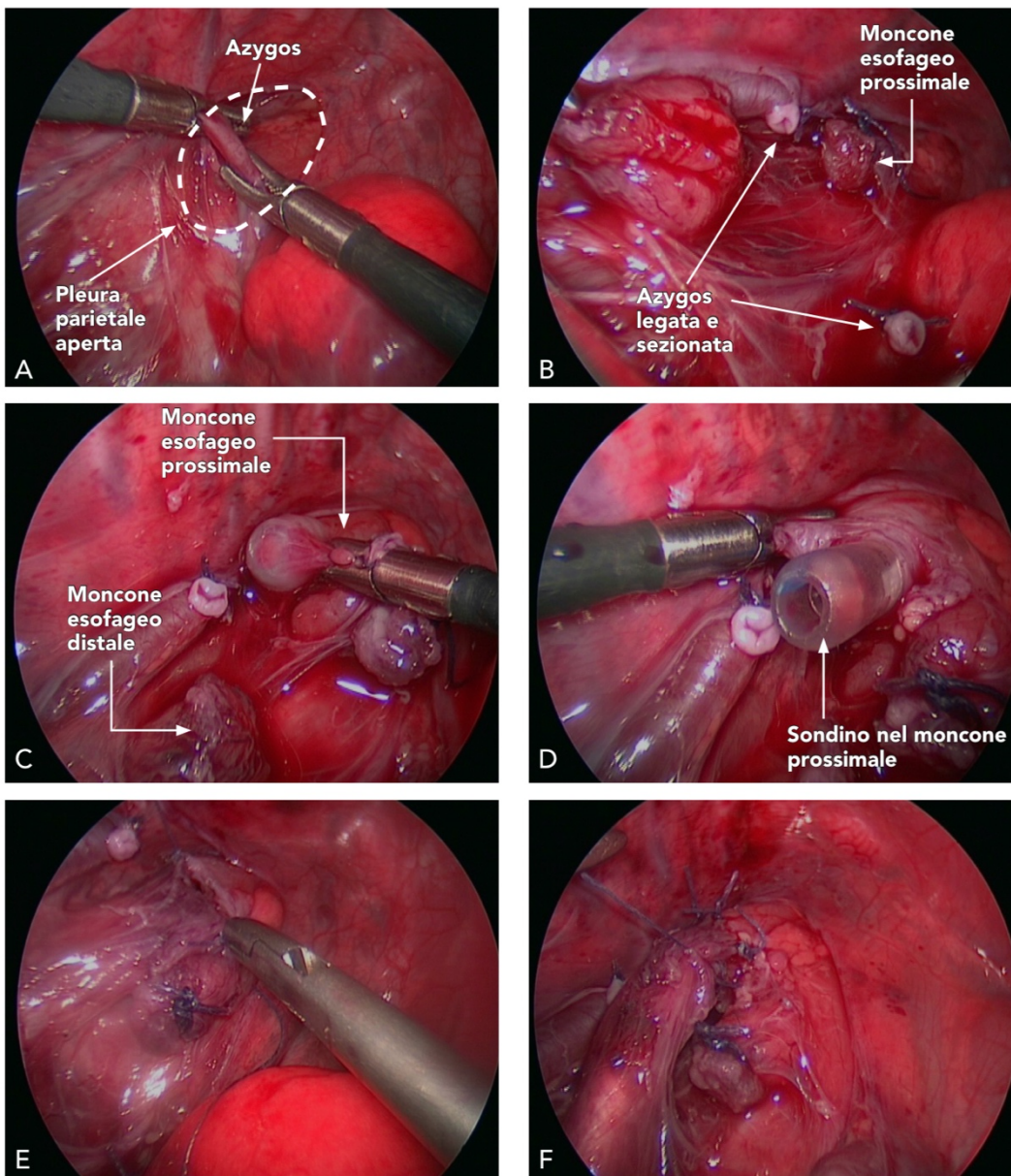


Figura 9. Correzione di EA di III tipo con accesso toracoscopico: dopo incisione della pleura parietale (A) e legatura della vena azygos (B), si identificano i monconi esofagei (C, D) e si procede a confezionamento di anastomosi esofagea termino-terminale su sondino naso-gastrico (E, F).

(Lima M., Ruggeri G., *Chirurgia Pediatrica*, 1° Edises, 2015)

### ***EA long-gap***

Nell'*EA long-gap* l'anastomosi primaria è spesso impossibile. Alla nascita si esegue comunque la legatura e la sezione di un'eventuale TEF e si confeziona una gastrostomia con tecnica open, che permette al neonato di alimentarsi in attesa dell'intervento correttivo. Si attende dunque la crescita spontanea dei monconi esofagei fino a che non sono abbastanza vicini da permettere una riparazione esofagea primaria. In alcuni casi è possibile velocizzare tale processo mediante tecniche di elongazione esofagea (Tabella II) che consistono nell'applicare una trazione continua (extracorporea o intracorporea) tra i due monconi esofagei (tecnica di Foker).

Tabella II. Tecniche di allungamento in atresia esofagea *long-gap*

#### **Metodo**

Mobilizzazione "estrema" intraoperatoria fino ai pilastri diaframmatici

Bouginage intracorporeo (pressione esercitata da dilatatori inseriti nel moncone prossimale)

Stretching extracorporeo (trazione costante su suture che ancorano i monconi all'esterno del torace)

Allungamento del moncone prossimale con miotomia extramucosa (secondo Livaditis, Kimura) o flap esofageo (secondo Bianchi)

Allungamento del moncone distale con pull-up gastrico (secondo Spitz)

Tuttavia, questa procedura, se eseguita in centri non specializzati, può portare a danni a carico della parete esofagea che possono esitare in stenosi severa, pseudo-diverticoli o severa dismotilità. Infine, quando l'anastomosi rimane impossibile da realizzare poiché la distanza rimane troppo ampia a distanza di 6-12 settimane (tempo in cui, generalmente, viene a colmarsi il gap), l'esofago può essere sostituito mediante l'interposizione di stomaco, di intestino tenue o colon<sup>49</sup>. Tale evenienza è sempre più rara grazie al miglioramento delle tecniche chirurgiche finalizzate a mantenere l'esofago nativo. L'esofagocoloplastica (retrosternale o transmediastinica, Figura 10) è la tecnica preferita in età pediatrica perché il colon garantisce calibro e lunghezza adeguati. Gli svantaggi di tale procedura sono legati

alla vascolarizzazione precaria che può determinare deiscenze anastomotiche o stenosi e alla peristalsi ridotta che può comportare accumulo di ingesti. Il tratto di colon maggiormente utilizzato è quello trasverso-sinistro con mantenimento dei vasi colici di sinistra. Un'altra possibilità è quella di utilizzare il colon destro ed i vasi ileo-ciecali. La mobilizzazione del colon deve essere effettuata con cautela, dopo attento esame della vascolarizzazione, che ha decorso anche molto variabile da paziente a paziente. Prima di procedere alla resezione vengono posizionati dei clamp sui vasi (lasciati in sede per almeno 10 minuti) che hanno lo scopo di valutare l'adeguatezza della vascolarizzazione. A questo punto il colon da interporre viene spostato in torace, in posizione isoperistaltica, attraverso un tunnel retrosternale.



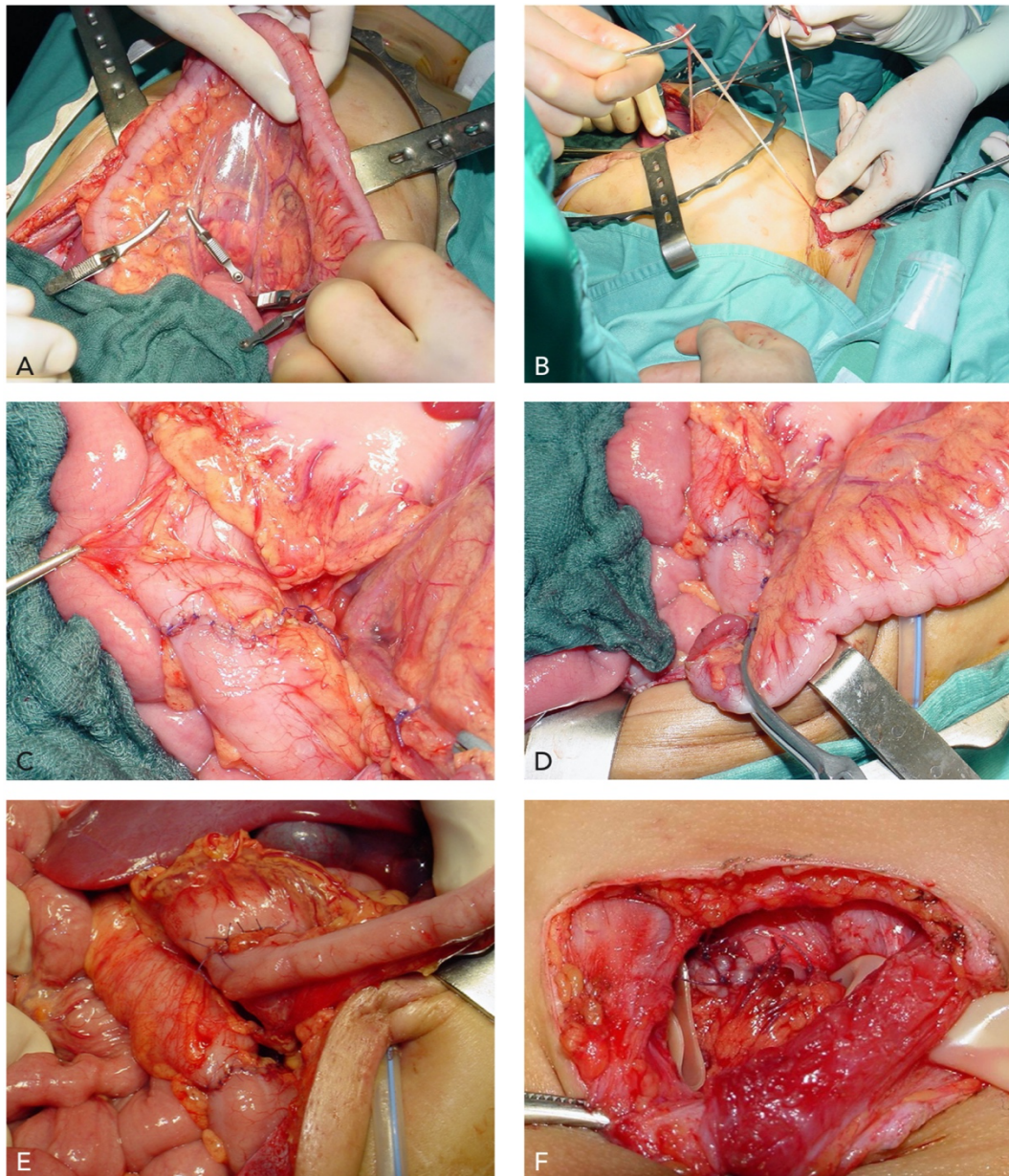


Figura 10. Esofagocoloplastica. All'inizio della procedura il colon trasverso viene liberato ed ispezionato per la scelta del tratto più idoneo con verifica della buona vascolarizzazione (A). Si prepara un tunnel retrosternale che, dall'addome, termina a livello cervicale (B) dove si isola il tratto esofageo stomizzato sulla cute. Il tratto di colon scelto viene sezionato (A) e la continuità intestinale è ripristinata mediante anastomosi termino-terminale (C). La porzione di colon da interporre viene posizionata in direzione isoperistaltica e preparata per il passaggio retrosternale (D). La porzione distale del colon da interporre è anastomizzata con lo stomaco (E), quella prossimale con l'esofago cervicale (F).

(Lima M., Ruggeri G., Chirurgia Pediatrica, 1° Edizione, 2015)

## **Gestione post-operatoria**

Dopo l'intervento, si mantiene il neonato ricoverato in Terapia Intensiva Neonatale, con continua somministrazione di fluidi endovena ed antibiotici a largo spettro. Lo svezzamento dalla ventilazione non deve essere inutilmente prolungato nel paziente stabile. Quando l'anastomosi presenta una tensione considerabile, può essere indotta la curarizzazione con ventilazione meccanica per un periodo di 48-72 ore<sup>50</sup>. Tuttavia, non c'è evidenza a sostegno del fatto che questo influenzi favorevolmente la cicatrizzazione dell'anastomosi<sup>51</sup>. Dati sperimentali indicano come il grado di tensione dell'anastomosi correli con la severità del GER<sup>52</sup>.

Il neonato viene mantenuto a digiuno e con il sondino trans-anastomotico in sede per circa una settimana. Il drenaggio toracico posizionato in occasione dell'intervento a livello dell'anastomosi viene mantenuto in blanda aspirazione e le perdite dal drenaggio vengono controllate quotidianamente; nel caso in cui il drenaggio sia produttivo per saliva, si deve sospettare una deiscenza dell'anastomosi. Dopo 5-7 giorni dall'intervento è possibile eseguire un esofagogramma con mezzo di contrasto al fine di valutare la pervietà dell'anastomosi e l'eventuale presenza di leak minori. Spesso questi ultimi non hanno significato clinico e non precludono la nutrizione del bambino<sup>53</sup>. Una volta eseguito l'esofagogramma, se negativo il paziente viene rialimentato progressivamente e verranno quindi rimossi il sondino transanastomotico e il drenaggio toracico.

## **Complicanze post-operatorie**

### ***Leak anastomotico***

L'incidenza di leak anastomotico varia tra 11% e 21%<sup>53,54</sup>. Deiscenze maggiori dell'anastomosi sono poco frequenti e in genere si manifestano con pneumotorace iperteso e fuoriuscita di saliva dal drenaggio toracico. Il trattamento iniziale è sempre conservativo: con il drenaggio, antibiotici ad ampio spettro e nutrizione parenterale totale l'esofago in genere guarisce, anche se può rendersi necessario mantenere il digiuno e il drenaggio toracico per un periodo prolungato. Qualche

studio sostiene la precoce riesplorazione chirurgica (entro 48 ore) con riparazione diretta dell'esofago, se possibile, e il riposizionamento di un drenaggio<sup>55</sup>. Tuttavia, questo approccio può determinare un'ulteriore compromissione di un'anastomosi già debole. Nel caso di fallimento del trattamento conservativo, è indicato reintervenire per cercare di chiudere chirurgicamente la fistola, talvolta mediante l'apposizione di patch di materiali sintetici o biologici<sup>55</sup>. Infine, se l'anastomosi è fortemente compromessa, può rendersi necessaria l'esecuzione di un'esofagostomia. Diversi dati suggeriscono come la presenza di un leak clinicamente significativo predisponga allo sviluppo di stenosi esofagea<sup>56</sup>.

### ***Malattia da reflusso gastroesofageo (GERD)***

Nel 40-50% dei bambini con esiti di EA è presente un GERD significativo. A causa del rischio di GERD e delle sue potenziali complicanze, le linee guida ESPGHAN-NASPGHAN raccomandano di trattare tutti i pazienti EA con inibitori di pompa protonica (PPI) nel primo anno di vita<sup>57</sup>.

Il GERD può causare ritardo di crescita, si può manifestare con episodi di rigurgito, vomito, intolleranza all'alimentazione e, se non trattato, può portare ad esofagiti peptiche che esitano in stenosi. Un reflusso non controllato può essere causa anche di episodi ricorrenti di inalazione con sintomi di coinvolgimento respiratorio, inclusa tachipnea, episodi di apnea, cianosi ed evidenza radiografica di alterazioni pneumoniche focali. La diagnosi differenziale in questo contesto clinico include l'incoordinazione nella deglutizione e la tracheomalacia. Non è infrequente osservare bambini nei quali tutti questi fattori agiscono in grado variabile. La diagnosi di GERD viene fatta mediante esofagogramma con mezzo di contrasto, pH-metria delle 24h e infine con endoscopia digestiva.

La gestione di un reflusso sintomatico viene fatta inizialmente con una terapia comportamentale e medica. Si istruiscono i genitori su come gestire il bambino durante e dopo il pasto; se i rigurgiti sono frequenti, possono essere impiegati addensanti alimentari (es. Carobel), preparazioni antiacide (es. Gaviscon), H<sub>2</sub>-antagonisti (es. Ranitidina) e agenti procinetici (es. Domperidone). Il farmaco che viene più comunemente impiegato per il trattamento del GERD è il PPI. I più comuni (Lansoprazolo, Omeprazolo) possono essere somministrati facilmente per

bocca in quanto sono in formulazione liquida o orodispersibile e il dosaggio è di 1-2 mg/kg 1 volta al giorno, da adeguare in base alla crescita del bambino.

Se tali misure non sono sufficienti, la terapia chirurgica può risultare l'unica opzione. I tassi di *fundoplicatio* eseguita dopo EA variano ampiamente nei vari centri (6-45%) con outcome a breve e lungo termine molto vari<sup>58</sup>. Alcuni studi hanno dimostrato che la plastica anti-reflusso post-EA incorre in una più alta percentuale di fallimento (15-38%) rispetto alla popolazione generale con GER isolato<sup>58</sup>. Qualche autore raccomanda l'esecuzione di una plastica parziale (secondo Thal) per via della minore incidenza di disfagia post-operatoria<sup>58</sup>, tuttavia in molti centri viene eseguita la tecnica sec. Nissen<sup>59</sup>. L'alto tasso di fallimento della *fundoplicatio* e le significative complicanze associate al trattamento chirurgico del GERD richiedono un follow-up oculato in questo gruppo di pazienti che preveda l'esecuzione routinaria di pH-metrie ed endoscopie digestive fino all'età adulta.

### ***Stenosi anastomotica***

L'incidenza di stenosi sintomatiche che richiedono dilatazioni endoscopiche varia tra il 37 e 55%<sup>53,56</sup>. Di norma gli studi post-operatori eseguiti con mezzo di contrasto mostrano un qualche grado di restringimento anastomotico, ma raramente tale restringimento è di grado tale da obliterare in maniera significativa il lume esofageo. I sintomi caratteristici di una stenosi esofagea sono un prolungato tempo di alimentazione, rigurgiti frequenti ed episodi di *food impaction* associati a scialorrea e vomiti franchi. In questi casi è mandatoria l'esecuzione di uno studio con contrasto e, quindi, di un'endoscopia per valutare il calibro dell'anastomosi esofagea. Il trattamento della stenosi è la dilatazione endoscopica pneumatica: questa prevede l'utilizzo di un palloncino che, previo posizionamento a livello della stenosi grazie ad un filo guida, viene gonfiato fino a raggiungere un certo diametro e una certa pressione atm. Le forze radiali di dilatazione così generate dal palloncino gonfio sono considerate meno traumatiche rispetto alle forze esercitate dal bougienage convenzionale<sup>60</sup>. Tale dilatazione può essere eseguita sotto controllo endoscopico o radiologico.



### ***Tracheomalacia***

La tracheomalacia è presente in grado variabile in tutti i pazienti con EA. I bambini con tracheomalacia manifestano stridore espiratorio che può sfociare in episodi di desaturazione, apnea, cianosi e bradicardia (spesso associate all'alimentazione). La tracheomalacia severa può rendersi evidente nel primo post-operatorio, rendendo difficile svezzare il bambino dal ventilatore. La dipendenza dal ventilatore, il distress respiratorio caratterizzato da stridor espiratorio e la ritenzione cronica di diossido di carbonio sono indicatori del grado di severità di tracheomalacia.

L'eventuale presenza di tracheomalacia si valuta mediante broncoscopia durante la respirazione spontanea: il lume della trachea è significativamente compresso anteroposteriormente e assume un aspetto a fodero durante l'espiazione, a causa di un difetto della cartilagine tracheale. Talvolta, l'esofago superiore può protrudere nella via aerea peggiorando il quadro. La tracheobroncomalacia può estendersi anche oltre la carena, coinvolgendo i bronchi maggiori.

Posto che la tracheomalacia può essere autolimitante, l'intervento chirurgico è riservato ai pazienti con sintomatologia importante. Opzioni di trattamento includono CPAP, aortopessia, tracheostomia e stenting tracheale. L'aortopessia è tradizionalmente eseguita via toracotomia sinistra anteriore attraverso il III spazio intercostale. Il fallimento dell'aortopessia può essere indicazione alla tracheostomia, anche se qualche autore supporta l'esecuzione di stenting tracheale in questo caso prima di procedere con la tracheostomia<sup>61</sup>.

### ***TEF ricorrente***

È importante non trascurare la possibilità di ricorrenza di una TEF come causa di ripetuti episodi di distress respiratorio, cianosi e soffocamento durante l'alimentazione. Si pensa che una TEF ricorrente sia presente nel 5-15% dei casi<sup>62</sup>. La TEF ricorrente può essere il risultato di una deiscenza anastomotica non adeguatamente trattata o, piuttosto, di un mancato riconoscimento di una fistola del moncone superiore. La diagnosi viene posta durante una tracheobroncoscopia che spesso viene eseguita in combinazione con un'esofagoscopia: la tracheobroncoscopia con strumento rigido viene condotta per prima ed il sito della

fistola originale viene attentamente esaminato. La fistola viene delicatamente sondata con un catetere e viene instillato del blu di metilene. Si esegue un'esofagoscopia con strumento flessibile sincrona per osservare se il colorante è visibile dall'esofago.

Esistono diverse strategie per la gestione di una TEF ricorrente. L'approccio tradizionale è la riparazione via toracotomia destra. È stato riportato un rischio del 10-22% di recidiva<sup>62</sup>. Approcci meno invasivi includono la folgorazione diatermica del tramite fistoloso<sup>63</sup>. Tale tecnica utilizza Nd:YAG laser per obliterare la comunicazione epiteliale. Talvolta vengono impiegati anche agenti sclerosanti da iniettare nel subepitelio, quali Histoacryl e colle di fibrina nel tentativo di occludere la fistola<sup>64</sup>. Uno studio recente ha concluso che la ri-esplorazione chirurgica rimane il trattamento di scelta, eccetto in pazienti ad alto rischio<sup>62</sup>.

### ***FOLLOW-UP***

I programmi standardizzati di follow-up multidisciplinare sono molto importanti nei pazienti con EA, visto l'alto rischio di comorbidità a lungo termine comprese esofagiti, metaplasia intestinale o cancro esofageo a causa di GERD misconosciuto o non adeguatamente trattato. Pertanto, come indicato nelle linee guida ESPGHAN, anche per i pazienti asintomatici dovrebbero essere previsti controlli seriati e pH-metrie ed endoscopie digestive ogni 5 anni fino alla transizione all'età adulta<sup>57</sup>.

## ESOFAGITE EOSINOFILA

### ***DEFINIZIONE***

L'esofagite eosinofila era inizialmente considerata una manifestazione del reflusso gastroesofageo. Nella metà del 1990, diversi clinici identificarono la presenza di eosinofilia esofagea in bambini e adulti che riportavano diversi sintomi. Né i sintomi clinici, né i cambiamenti istologici in questi pazienti rispondevano alla soppressione acida e alla chirurgia anti-reflusso, il che suggeriva che la condizione fosse distinta dal GERD. L'idea che l'esofagite eosinofila fosse un'entità a sé venne suggerita da due diversi studi<sup>65,66</sup> e dall'evidenza della risoluzione dell'eosinofilia esofagea in risposta alla terapia con una dieta elementare<sup>67</sup>. Tuttavia, mancavano ancora chiari criteri diagnostici.

Di recente, le raccomandazioni sulla valutazione e sul trattamento dell'EoE sono state sviluppate sulla base dell'esperienza clinica proveniente da diverse specialità mediche e dall'aumento di conoscenze derivato dalla ricerca clinica e di base<sup>68,69</sup>. L'esofagite eosinofila è attualmente definita come una malattia esofagea cronica, immuno-mediata o antigene-mediata caratterizzata da sintomi correlati alla disfunzione esofagea e con infiammazione predominantemente eosinofila. Gli antigeni dominanti che mediano questa malattia sembrano essere quelli alimentari. Clinicamente, l'EoE è definita da diverse componenti. In primis, i sintomi includono – ma non sono limitati a – problemi nell'alimentazione, vomito e dolore addominale nei bambini e disfagia e bolo alimentare in adolescenti e adulti. In secondo luogo, è presente eosinofilia nella mucosa esofagea con almeno 15 eosinofili per *high-power field* (HPF). Devono essere escluse altre condizioni che possono spiegare tali riscontri, in particolare GERD<sup>68,69</sup>. Tuttavia, la diagnosi differenziale di GERD può essere difficile poiché né la risposta ai PPI né la durata di esposizione all'acido esofageo, misurata con monitoraggio ambulatoriale del pH, distinguono definitivamente GERD da EoE<sup>70</sup>. Altre cause di eosinofilia esofagea (i.e., infezioni parassitarie, vasculite allergica, leiomiomatosi esofagea e malattia di Crohn esofagea) sono rare<sup>71</sup>.

## ***EPIDEMIOLOGIA***

A partire dalla definizione di linee guida diagnostiche e di un codice diagnostico (*International Classification of Diseases, Ninth Revision*, code 530.13; *International Classification of Diseases, Tenth Revision*, code K20.0), qualche studio ha stimato una prevalenza di EoE compresa tra 1 e 5 casi su 10.000 persone negli USA e in Europa, con una prevalenza in aumento in Asia<sup>72,73</sup>. Alcune sottopopolazioni, come nel caso dei pazienti che devono eseguire un'endoscopia a seguito di un episodio di bolo alimentare, presentano una prevalenza marcatamente più elevata fino al 54%<sup>74</sup>. L'esofagite eosinofila è stata descritta in tutti i gruppi d'età ma colpisce predominantemente uomini bianchi, con un'epoca di comparsa variabile dall'età scolastica alla mezz'età<sup>75</sup>. È comune il riscontro in questi pazienti di un'anamnesi personale o familiare positiva per disordini atopici, come asma, eczema, rinite e shock anafilattico indotto da allergia al cibo; queste condizioni richiedono un trattamento<sup>76</sup>.

## ***EZIOLOGIA E PATOGENESI***

### **Fattori ambientali che conferiscono una predisposizione all'EoE**

La prevalenza in aumento di EoE ha focalizzato l'attenzione sulle esposizioni ambientali. Fattori associati ad EoE sono la nascita da taglio cesareo, il parto prematuro, l'esposizione ad antibiotici durante l'infanzia, le allergie alimentari, la mancanza di allattamento materno e la residenza in un'area a bassa densità di popolazione<sup>77,78</sup>. Queste evidenze suggeriscono come un'alterata stimolazione del sistema immunitario in età precoce possa conferire una predisposizione a questa malattia. Alcuni studi hanno suggerito che la mancanza di un'esposizione precoce a vari microrganismi<sup>78</sup> ed un alterato microbioma possano giocare un ruolo, come è stato suggerito per altre malattie atopiche quali asma e dermatite atopica<sup>79</sup>. Si ipotizza che queste esposizioni precoci nel corso della vita inducano un'alterazione epigenetica che aumenta la probabilità di sviluppare EoE.

### **Predisposizione genetica**

L'esistenza di una componente genetica nella EoE è suggerita dalla predominanza maschile della patologia, da studi che hanno dimostrato concordanza tra gemelli e da studi di associazione *genome-wide*. In quasi tutti gli studi condotti, il sesso maschile ha una prevalenza di 3:1<sup>80</sup>. Di frequente è presente una storia familiare di EoE, con un rischio di ereditabilità stimato del 2% sulla base dei risultati di uno studio condotto su diverse famiglie<sup>81</sup>. Studi di associazione *genome-wide* hanno evidenziato tre geni (geni codificanti linfopoietina stromale timica<sup>82</sup>, eotassina-3 (anche chiamata *chemokine C-C motif ligand 26*)<sup>83</sup> e calpaina-14<sup>84,85</sup>) che possono essere alterati nella EoE.

### **Alterata funzione di barriera**

La valutazione del tessuto esofageo di pazienti affetti da EoE ha rivelato la presenza di spazi interepiteliali dilatati<sup>86</sup>, alterata funzione di barriera<sup>87</sup> e down-regolazione di proteine associate alla funzione di barriera (filaggrina e zonulina-1<sup>86</sup>) e molecole di adesione (desmogleina-1<sup>88</sup>). Si è osservato che IL-13 down-regola la desmogleina-1<sup>88</sup> e la filaggrina in vitro. L'alterata permeabilità epiteliale<sup>89</sup> può creare un ambiente favorevole che potenzia la presentazione dell'antigene che porta al reclutamento degli eosinofili.

### **Aumentata attività Th2 e suscettibilità allergica**

Diverse evidenze supportano il fatto che EoE sia mediata da cellule T-helper di tipo 2 e indotta primariamente da antigeni alimentari. Vari studi hanno riportato che i pazienti affetti da EoE presentano ipersensibilità ambientale ed alimentare, rispondono all'eliminazione dietetica di antigeni alimentari e hanno una ricaduta con la reintroduzione di antigeni alimentari simili<sup>67,90</sup>. Nonostante gli antigeni alimentari siano stati primariamente identificati come *trigger* allergici, in qualche paziente sono implicati anche gli aeroallergeni inalati; questo può rappresentare una manifestazione della cross-sensibilizzazione agli allergeni alimentari<sup>91</sup>. Infatti,

modelli murini di EoE possono essere indotti sensibilizzando i roditori con aeroallergeni e ovoalbumina<sup>92,93</sup> o sovraesprimendo negli animali le citochine presenti nell'EoE umana<sup>94</sup>. Diverse evidenze suggeriscono che IL-5 e IL-13 possano avere un ruolo nella patogenesi dell'EoE. Topi IL5-null sviluppano meno frequentemente EoE a seguito di induzione con allergene rispetto a topi wild-type. IL-13 è over-espressa in campioni bioptici di pazienti con EoE e, in studi in vitro, si è dimostrato che questa regola alcune citochine correlate ad EoE<sup>89</sup>. Inoltre, trial prospettici hanno evidenziato che il trattamento con anticorpi anti-IL5 o anti-IL13 riduce il numero di eosinofili esofagei in bambini e adulti<sup>95,96</sup>. Nei pazienti con EoE avvengono anche proliferazione e reclutamento di eosinofili, mastocellule leganti IgE<sup>97</sup>, linfociti Th2<sup>98</sup>, basofili<sup>99</sup> e NK<sup>100</sup> diretti da citochine e linfopoietina timica stromale.

Il meccanismo predominante di allergia alimentare in EoE sembra essere un processo non-IgE mediato poichè Omalizumab, un trattamento biologico anti-IgE, non è efficace negli umani<sup>101</sup>; inoltre, l'eosinofilia esofagea può svilupparsi in topi IgE-null e B-cell-null<sup>102</sup>, e test cutanei IgE-basati non identificano *trigger* antigenici alimentari in modo consistente<sup>103</sup>. Di recente è stata evidenziata la presenza di IgG4 alimento-specifica nell'epitelio esofageo, reattiva ai quattro più comuni *trigger* antigenici alimentari nei pazienti con EoE<sup>104</sup>.

### **Disfunzione esofagea e potenziale fibrotico**

Uno strumento endoluminale a palloncino può essere utilizzato per valutare stenosi e fibrosi esofagee misurando la compliance di parete anche quando queste non sono evidenti endoscopicamente<sup>105</sup>. Studi condotti con questo tipo di strumento hanno dimostrato che pazienti con una specifica soglia di distensibilità erano meno predisposti a sviluppare un episodio di bolo alimentare. L'esofagografia con contrasto condotta in pazienti con anomala compliance di parete esofagea spesso rivela un diminuito calibro esofageo con esofago diffusamente meno distensibile<sup>106</sup>. L'esposizione in vitro dei fibroblasti esofagei e delle cellule muscolari lisce al transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) porta a contrazione del muscolo liscio e fibrosi<sup>107,108,109</sup>.

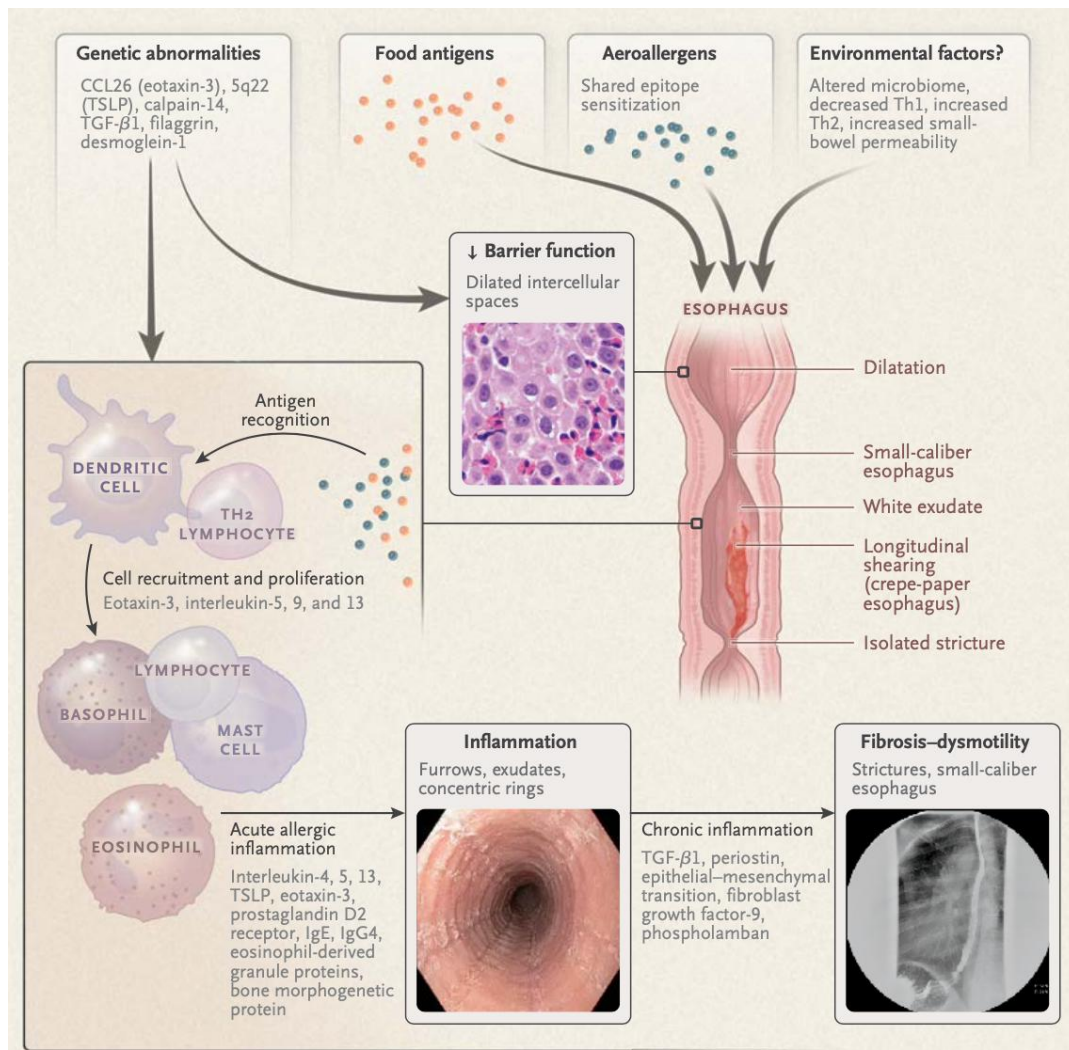


Figura 11. Meccanismo fisiopatologico dell'esofagite eosinofila. (Ingelfinger J.R., Eosinophilic esophagitis, *N Engl J Med* 2015;373:1640-8)

## CLINICA

I bambini con EoE possono presentare un'ampia varietà di sintomi non specifici, inclusi difficoltà di alimentazione, nausea e vomito, bruciore di stomaco e ritardo di crescita. Adolescenti e adulti sono, in genere, più prone a presentare disfagia ed episodi di bolo alimentare. Tuttavia, pazienti appartenenti a diversi gruppi d'età possono presentare sintomi in comune – ad esempio, sintomi da reflusso cronico. I sintomi possono essere sottostimati a causa delle diverse strategie di compenso attuate dal paziente: mangiare lentamente, masticare con attenzione, tagliare il cibo in piccoli pezzi, ammorbidire i pasti con salse, bere liquidi per diluire i cibi ed evitare pillole ed alimenti che possano causare disfagia, come carne e pane. I pazienti tendono ad evitare di mangiare in luoghi pubblici poiché sono preoccupati

di eventuali difficoltà nel mangiare. In rari casi, EoE può manifestarsi con la rottura spontanea dell'esofago indotta da conati di vomito violenti (sindrome di Boerhaave) a seguito di bolo esofageo. Nel 30% dei pazienti adulti è presente bruciore di stomaco, esacerbato dall'ingestione di alcool<sup>80,110</sup>. Non è chiaro se i pazienti adulti con EoE abbiano realmente una comparsa tardiva di malattia, una patogenesi differente o un differente fenotipo della patologia oppure se si tratti di una forma di malattia subclinica con infiammazione cronica silente non riconosciuta nell'infanzia. A supporto dell'ipotesi che la malattia subclinica non riconosciuta nell'infanzia preceda la presentazione in pazienti adulti sono i risultati da uno studio nel quale è stato osservato che l'85% degli adulti con sintomi non trattati per vent'anni presentavano stenosi esofagee<sup>111</sup>.

## **DIAGNOSI**

### **Caratteristiche di imaging**

Endoscopia e radiografia con contrasto forniscono strumenti complementari per la valutazione dell'esofago nell'EoE. I più frequenti reperti endoscopici sono rappresentati da macchioline bianche (indicative della presenza di essudati eosinofilici), edema della mucosa, solchi biancastri, anelli esofagei e stenosi<sup>112,113</sup>. La stenosi è espressione di un rimodellamento cronico. Nell'esofago detto "a carta crespa" rotture lineari si sviluppano in risposta a traumi minimi, come il passaggio dell'endoscopio; l'endoscopista può percepire il *tug sign*, una sensazione decisa di strappo avvertita durante l'esecuzione della biopsia esofagea. È stato recentemente sviluppato un sistema di valutazione del quadro endoscopico (EREFS Score Endoscopico) con il fine di standardizzare la valutazione dei segni di EoE; valuta la presenza di edema, anelli, essudati, solchi e stenosi<sup>112</sup> (Figure 12 e 13). Il riconoscimento dell'EoE come entità diagnostica ha portato ad un aumento dell'impiego dell'esofagografia con bario per valutare il lume esofageo in pazienti che lamentano disfagia. A differenza delle stenosi esofagee focali distali riscontrate nei pazienti con GERD, le stenosi in pazienti con EoE possono essere lunghe e affusolate e spesso sfuggono all'individuazione durante l'endoscopia; tuttavia, sono evidenti negli esofagogrammi con contrasto. Due studi recenti hanno riportato che



il 71% degli adulti ed il 55% dei bambini con EoE non presentavano restringimenti esofagei in endoscopia ma le stenosi erano evidenti in esofagografia<sup>114,115</sup>. Fino ad un paziente su tre con sintomi riferibili ad un quadro di EoE presenta un'endoscopia macroscopicamente normale<sup>116</sup>. Dato che la distribuzione dell'ipereosinofilia è discontinua, è indispensabile eseguire tra le quattro e le otto biopsie circonfenziali almeno del terzo superiore e del terzo distale dell'esofago. La sensibilità diagnostica di una sola biopsia è inferiore al 75%, mentre la stessa raggiunge l'84%, 97%, 100% quando vengono eseguite due, tre e sei biopsie<sup>117</sup>. Nei bambini è raccomandato eseguire anche delle biopsie dello stomaco e del duodeno per escludere altre cause di eosinofilia gastrointestinale<sup>118</sup>.

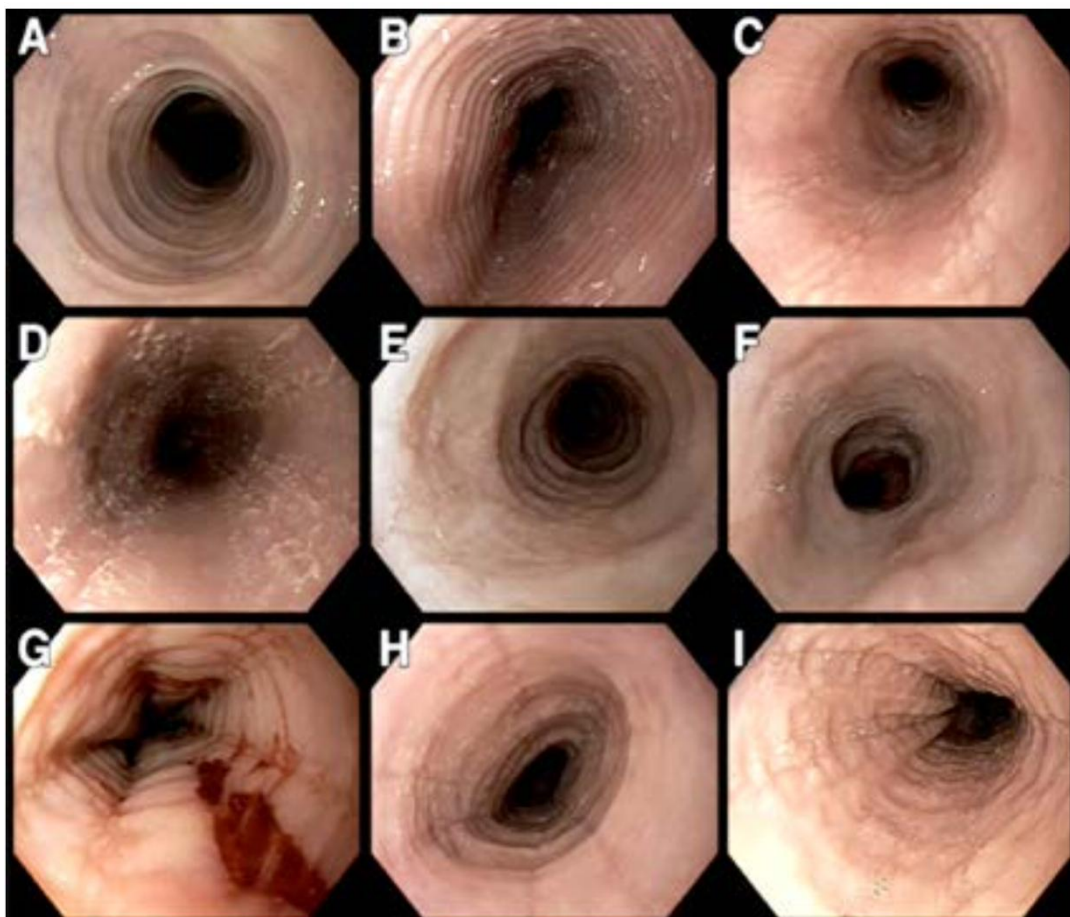


Figura 12. Caratteristiche endoscopiche di esofagite eosinofila. A) Anelli esofagei stabili (trachealizzazione). B) Anelli esofagei transitori (felinizzazione). C) Solchi lineari. D) Essudati. E) Stenosi esofagea con edema della mucosa. F) Stenosi focale. G) Esofago a carta crespa. H) Anelli, solchi, essudati. I) Anelli, solchi, edema. (*Gastroenterology* 2014;1-17)

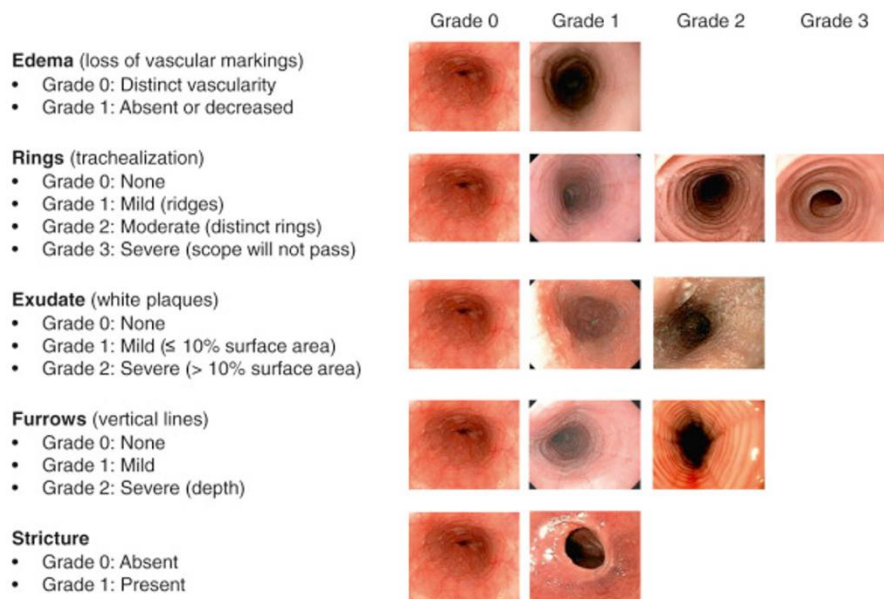


Figura 13. EREFS Score Endoscopico. (*Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 16, no. 7, pp 1056-1063, 2018)

### Caratteristiche istologiche

Il segno distintivo dell'EoE è rappresentato da un aumentato numero di eosinofili nell'epitelio esofageo, una mucosa tipicamente priva di tali cellule (Figura 14). Si considera che un valore soglia di almeno 15 eosinofili per HPF abbia una sensibilità del 100% ed una specificità del 96% nello stabilire la diagnosi istologica di EoE<sup>119</sup>, anche se sono stati descritti casi di pazienti con livelli più bassi di eosinofilia e caratteristiche fenotipiche di EoE<sup>120</sup>. Alterazioni caratteristiche, ma non patognomoniche, sono rappresentate da aggregati di eosinofili (microascessi) ed eosinofili che ricoprono la superficie luminale. Altri pattern associati indicativi di danno della mucosa includono spazi intercellulari dilatati e iperplasia delle cellule basali<sup>121</sup>. Nello spazio epiteliale colpito dalla patologia è aumentato anche il numero di cellule infiammatorie, inclusi linfociti, mastociti e basofili<sup>99,122</sup>.

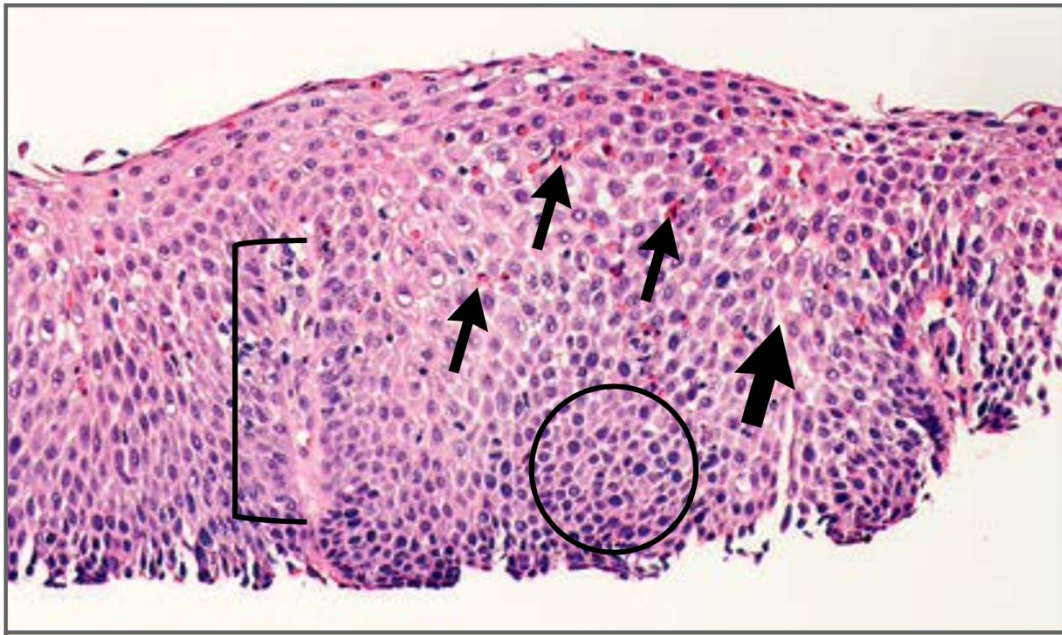


Figura 14. Caratteristiche istologiche di esofagite eosinofila. Allungamento della papilla (parentesi), numerosi eosinofili (freccie sottili), spazi intercellulari dilatati (freccia spessa), iperplasia della zona basale (cerchio). (*N Engl J Med* 2015; 373:1640-1648)

#### **Criteria diagnostici di EoE<sup>118</sup>**

- Presenza di sintomi compatibili con EoE;
- $\geq 15$  eosinofili/HPF all'analisi istologica del campione bioptico;
- Esclusione di altre cause di eosinofilia esofagea e/o localizzazione diffusa di eosinofilia tissutale.

## **TERAPIA**

### **Identificazione di end point validati di trattamento**

I pazienti affetti da EoE possono presentare un mismatch tra i sintomi e le caratteristiche istopatologiche; da questo deriva la necessità di eseguire multiple valutazioni dell'attività di malattia<sup>123</sup>. Gli obiettivi di trattamento a breve termine includono la riduzione dei sintomi, il controllo dell'infiammazione ed il ripristino della funzione. Tre diversi approcci possono essere impiegati per raggiungere tali obiettivi: dieta, farmaci e dilatazioni endoscopiche<sup>124</sup>. Quando possibile, il paziente dovrebbe essere gestito da un *team* multidisciplinare che includa un gastroenterologo, un allergologo ed un nutrizionista.

### **Dieta di esclusione**

Nel 1995 uno studio ha descritto gli effetti favorevoli di una formula esclusivamente a base di amminoacidi (i.e., una dieta priva di antigeni alimentari) nel trattamento di 10 bambini con EoE<sup>67</sup>. Sia i sintomi che le alterazioni istologiche sono migliorati in questi pazienti, ma sono ricomparsi dopo aver riiniziato una dieta normale. Questo piccolo studio è stato seguito da studi più grandi<sup>125</sup> e da uno studio simile condotto sugli adulti<sup>126</sup>; visto che in tali studi i pazienti presentavano una quasi completa risposta alla terapia, si è posta la base per l'impiego della terapia dietetica di routine nell'EoE. Tuttavia, i costi e la scarsa aderenza dei pazienti ad una dieta elementare hanno portato allo sviluppo di altre due strategie dietetiche (Tabella III). Si è visto come l'uso di test allergologici quali skin-prick, atopy-patch o test sulle IgE sieriche specifiche al fine di sviluppare delle diete personalizzate abbia un elevato successo nei bambini; tuttavia, studi più recenti indicano che questo approccio può non essere efficace come si pensava inizialmente, con solo il 45% dei pazienti che presenta risposta sostenuta<sup>127</sup>. Un trattamento dietetico alternativo consiste nell'eliminare i sei più comuni allergeni alimentari (grano, latte, soia, frutta secca, uova e crostacei). La cosiddetta *six-food elimination diet* ha migliorato i sintomi e le anomalie istologiche di 26 bambini su 35<sup>128</sup> e 32 adulti su

50<sup>103</sup> in 6 settimane. Studi di follow-up stanno valutando un approccio meno stringente nel quale venga inizialmente eliminato un numero minore di alimenti<sup>129</sup>. La terapia dietetica può essere altamente efficace e può agire direttamente sul meccanismo allergico sottostante. L'obiettivo è quello di identificare un numero limitato di allergeni alimentari che stimolano la risposta infiammatoria. Infatti, essendo l'endoscopia con biopsie l'unico metodo affidabile per la valutazione della risposta istologica, il singolo paziente può dover subire multiple valutazioni endoscopiche nel tentativo di identificare gli alimenti che portano allo sviluppo di EoE<sup>130</sup>. Sono in studio test meno invasivi nei quali il paziente ingerisce una spugna "cytosponge" per la valutazione del tessuto esofageo<sup>131</sup>. Possibili criticità della terapia dietetica sono rappresentate dall'aumentato prezzo del cibo, la scarsa aderenza alla dieta e i deficit nutrizionali dovuti all'eliminazione di diversi alimenti.

## **Trattamento farmacologico**

### ***Inibitori di pompa protonica (PPI)***

I PPI possono avere un ruolo nella valutazione diagnostica del paziente con sospetta EoE e nel trattamento di questa condizione. In primis, una mancanza di risposta ai PPI è attualmente l'unico criterio disponibile per escludere GERD come causa di eosinofilia esofagea. Inoltre, pazienti con EoE stabilita possono presentare anche un GERD sintomatico responsivo ai PPI che contribuisce allo sviluppo dell'EoE stessa. Infine, studi in vitro dimostrano che i PPI riducono la secrezione di citochine da parte dell'epitelio esofageo indipendentemente dall'effetto sulla secrezione acida, il che porta all'ipotesi che i PPI possano apportare un beneficio anti-infiammatorio<sup>132</sup>. Questi studi hanno definito un sottogruppo di pazienti con un fenotipo di EoE in cui l'eosinofilia esofagea rispondeva ai PPI, un fenomeno definito eosinofilia esofagea-PPI responsiva. Un ulteriore studio condotto su pazienti con EoE-PPI responsiva ha dimostrato come questi abbiano caratteristiche cliniche, istologiche e genetiche simili a quelle dei pazienti con EoE classica, il che supporta l'ipotesi che tale condizione sia un sottotipo di EoE<sup>122,133,134</sup>. Tuttavia, la risposta ai PPI può differenziare EoE-PPI responsiva da EoE classica<sup>135</sup>.

### ***Glucocorticoidi topici***

I glucocorticoidi agiscono su meccanismi chiave nello sviluppo dell'EoE. Per esempio, riducono la fibrosi attraverso la riduzione del numero di cellule infiammatorie<sup>136</sup>. Inoltre, l'aumento dei livelli di mRNA codificante per IL-13 (un regolatore centrale nelle malattie allergiche) è revertito dal trattamento con glucocorticoidi in vivo<sup>137</sup>. I pilastri della terapia farmacologica dell'EoE sono il fluticasone, somministrato per via orale come spray inalatorio a dosaggio controllato, e la budesonide liquida in preparazione viscosa<sup>64,138,139</sup>. L'efficacia di questi farmaci topici nel migliorare i sintomi e le anomalie istologiche dopo 2-12 settimane di utilizzo varia tra il 53%<sup>139</sup> ed il 95%<sup>140</sup>. I glucocorticoidi topici possono anche ridurre la frequenza di episodi di bolo alimentare<sup>141</sup>. Uno studio ha osservato come la budesonide orale in preparazione viscosa abbia un contatto più prolungato con la mucosa esofagea e copra una lunghezza maggiore di esofago rispetto alla budesonide nebulizzata<sup>142</sup>. Analisi genomiche possono aiutare a identificare se i pazienti saranno più o meno pronti a rispondere al trattamento con glucocorticoidi<sup>138</sup>. I potenziali effetti collaterali includono infezione locale da candida, soppressione dell'asse surrenalico, demineralizzazione ossea e riduzione della crescita. Siccome i glucocorticoidi topici assunti per via orale subiscono un metabolismo di primo passaggio, questi effetti collaterali sembrano essere poco comuni<sup>143</sup>. Tuttavia, l'uso di glucocorticoidi sistemici nel trattamento dell'EoE porta a risultati terapeutici simili ma con un maggiore rischio di effetti collaterali rispetto all'uso di farmaci topici<sup>64</sup>.

Tabella III. Trattamento medico dell'esofagite eosinofila (Ingelfinger J.R., Eosinophilic esophagitis, *N Engl J Med* 2015;373:1640-8)

<b>Metodo</b>	<b>Raccomandazione specifica o dosaggio</b>
<b>Dieta elementare</b>	-
<b>Dieta di eliminazione</b>	
<b>4 alimenti</b>	Eliminazione di latte, grano, uova e soia
<b>6 alimenti</b>	Eliminazione dei 6 allergeni più frequenti: latte, soia, grano, uova, frutta secca/arachidi, molluschi/pesce (8-12 settimane)
<b>Mirata</b>	Eliminazione del cibo guidata dai risultati dei test allergologici (8-12 settimane)
<b>Omeprazolo (o PPI equivalente)</b>	Bambini con peso 10-20 kg: 10 mg due volte al giorno Bambini con peso > 20 kg: 20 mg due volte al giorno Adulti: 40 mg una o due volte al giorno
<b>Glucocorticoidi</b>	
<b>Fluticasone proprionato</b>	Bambini: 220-440 µg due volte al giorno Adulti: 440-880 µg due volte al giorno
<b>Budesonide viscosa</b>	Bambini: 0.25-0.5 mg due volte al giorno Adulti: 1-2 mg due volte al giorno

### **Trattamento endoscopico**

Una procedura comunemente accettata nel trattamento dell'EoE è la dilatazione esofagea eseguita per trattare le stenosi esofagee. La dilatazione è eseguita soprattutto negli adolescenti più grandi e negli adulti. Anche se i primi studi suggerivano la presenza di un alto tasso di complicanze correlate alla dilatazione in paziente con EoE, una review ha mostrato come questa abbia un tasso di perforazione inferiori all'1% (3 su 992 dilatazioni)<sup>144</sup>. In pazienti con EoE, la dilatazione dovrebbe essere portata a termine gradualmente, in multiple sessioni, considerando che il 75% dei pazienti presenterà dolore toracico dopo la procedura

(decorso che differisce da quello dei pazienti con GERD). La dilatazione tratta con successo il restringimento luminale che può complicare il decorso dell'EoE ma non agisce sul il processo infiammatorio sottostante.

## **PROGNOSI**

### **Complicanze e condizioni associate**

Complicanze che possono verificarsi in associazione all'EoE includono stenosi esofagee, episodi di bolo alimentare, perforazione esofagea e malnutrizione ma non sviluppo di cancro. Diverse condizioni patologiche sono state riscontrate in pazienti con EoE, incluse connettivopatie<sup>145</sup>, celiachia<sup>146</sup> e morbo di Crohn<sup>147</sup>.

### **Complicanze a lungo termine, qualità di vita e terapia di mantenimento**

Una delle questioni controverse nella gestione del paziente con EoE è il ruolo della terapia di mantenimento a lungo termine. L'evidenza, ad oggi, indica che EoE non è una malattia premaligna e che non riduce l'aspettativa di vita. Inoltre, possono verificarsi dei periodi di remissione sintomatica prolungata spontanea o indotta da dilatazione senza il bisogno di cambiamenti dietetici o terapia medica<sup>148</sup>. Comunque, nella maggior parte dei pazienti, EoE è una malattia cronica e se il trattamento viene interrotto, ne consegue infiammazione con ricomparsa dei sintomi; la qualità di vita, valutata mediante *score* che misurano la salute generale, è di conseguenza diminuita<sup>149</sup> e le complicanze come le stenosi possono svilupparsi<sup>111</sup>. Pochi studi hanno esaminato il beneficio a lungo termine della dieta o della terapia con glucocorticoidi topici, anche se entrambi sono stati proposti come opzioni per la terapia di mantenimento della remissione<sup>150</sup>. Secondo gli esperti, l'evidenza di un rimodellamento cronico, come in pazienti che presentano stenosi lunghe o un esofago di calibro ridotto, storia di boli alimentari, sintomi severi o rapida ricorrenza di malattia a seguito dell'interruzione del trattamento, indica il bisogno della terapia di mantenimento<sup>68,151</sup>.



## **SCOPO DELLO STUDIO**

Questo studio ha lo scopo di caratterizzare retrospettivamente la casistica dei pazienti con EA in follow-up presso il Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino dell'Azienda Ospedaliera di Padova nel periodo compreso tra il 01.01.2011 e il 31.12.2021, concentrandosi preferenzialmente su quelli con una diagnosi concomitante di EA ed EoE.

Nello specifico, lo studio:

- si propone di analizzare le caratteristiche demografiche, cliniche, endoscopiche, terapeutiche e di follow-up dei pazienti con EA e dei pazienti con EA/EoE;
- cerca di confrontare, per quanto riguarda alcune di queste caratteristiche, la popolazione dei pazienti con EA e la popolazione dei pazienti con concomitanti EA e EoE (EA/EoE) al fine di identificare la possibile presenza di fattori predisponenti lo sviluppo dell'EoE.

## MATERIALI E METODI

### TIPO DI STUDIO E RACCOLTA DEI DATI

È stato condotto uno studio osservazionale analitico retrospettivo monocentrico riguardante i casi di EA trattati presso l'Unità Operativa di Chirurgia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti con EA seguiti presso il nostro Centro e sottoposti ad almeno un'endoscopia con biopsie esofagee nel periodo compreso tra il 01.01.2011 e il 31.12.2021. I pazienti trattati con sostituzione esofagea (colonplastica o trasposizione gastrica) sono stati esclusi.

Sono stati esaminati i registri operatori e le rispettive cartelle cliniche di tali pazienti e per ognuno sono stati raccolti dati demografici e clinici, peri-operatori, post-operatori e di follow-up, come riportato in Tabella IVa.

Tabella IVa. Elenco dei dati raccolti per ciascun paziente

#### Dati demografici:

- Data di nascita;
- Età gestazionale;
- Sesso;
- Peso alla nascita;
- Tipo di EA;
- Eventuali malformazioni associate;
- EA short/long-gap;
- Allergia/atopia;
- Reactive airways disease;
- Asma/eczema;

#### Dati relativi all'intervento:

- Necessità di trazione dei monconi;
- Necessità di posizionare gastrostomia;
- Approccio toracotomico o toracoscopico;
- Grado di tensione dell'anastomosi;

Dati relativi al decorso post-operatorio:

- Deiscenza dell'anastomosi;
- Eventuale stenosi esofagea precoce o tardiva;
- Necessità complessiva di dilatazioni esofagee;
- Data delle dilatazioni precoci o tardive;
- Numero totale delle dilatazioni;
- Eventuali boli esofagei;
- Numero di boli esofagei;

Dati relativi al follow-up:

- Numero dei successivi controlli endoscopici;
- Motivo dell'endoscopia;
- Eventuali sintomi riportati;
- Eventuale pH-metria;
- Referto istologico delle biopsie;
- Eventuale esofagogramma con MdC;
- GERD responsivo a terapia medica;
- Necessità di eseguire plastica antireflusso.

Per i pazienti con diagnosi di EA ed EoE sono stati raccolti anche i seguenti dati (Tabella IVb).

Tabella IVb. Elenco dei dati raccolti per i pazienti con EA ed EoE

Dati relativi alla diagnosi di EoE:

- Età al momento della diagnosi;
- Motivo per cui è stata eseguita l'endoscopia;
- Numero di biopsie eseguite;
- Eventuale eosinofilia periferica;

Dati relativi alla sintomatologia:

- Assenza di sintomi;
- Disfagia;
- Intolleranza all'alimentazione;
- Episodi di bolo;

- Vomiti/rigurgiti;
- Piroso;
- Dolore toracico/epigastralgia;

Dati endoscopici macroscopici:

- Endoscopia normale;
- Stenosi;
- Dilatazione;
- Eritema;
- Ulcerazione;
- Strie longitudinali;
- Patina biancastra;
- Trachealizzazione;
- Ernia iatale;

Dati istologici microscopici:

- Numero di eosinofili;
- Eosinofilia superficiale;
- Microascessi;
- Degranulazione degli eosinofili;
- Eosinofilia focale;
- Edema intercellulare;
- Iperplasia della zona basale;
- Allungamento delle papille;

Dati relativi alla terapia e al follow-up dei pazienti:

- Eventuale dieta di esclusione;
- Eventuali PPI;
- Eventuali corticosteroidi topici;
- Tempistiche di remissione;
- Eventuale recidiva.

È stata consultata la cartella clinica di ogni paziente. I dati necessari allo studio sono stati selezionati dal diario clinico medico, dal registro della sala operatoria, dalle lettere di dimissione e dai cartellini delle visite di controllo ambulatoriali.

Il tipo di atresia esofagea è stato definito secondo la classificazione di Ladd, mentre l'EA *long-gap* è stata definita come presenza di distanza tra i due monconi esofagei uguale o superiore a 3 corpi vertebrali. La stenosi anastomotica è stata definita come restringimento luminale a livello dell'anastomosi esofagea tale da impedire la progressione dell'endoscopio durante l'endoscopia.

Per tutti i pazienti inclusi nello studio è stato seguito il protocollo di follow-up dell'Unità Operativa di Chirurgia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Il protocollo attualmente in uso prevede la somministrazione di PPI a tutti i pazienti con esiti di EA per i primi 6-12 mesi di vita. A questo punto, viene programmata un'endoscopia con biopsie e pH-metria al fine di identificare precocemente i pazienti affetti da GERD o altri tipi di esofagite. Sulla base dell'andamento clinico e del risultato delle indagini endoscopiche, la terapia con PPI può essere sospesa e vengono programmati dei controlli ambulatoriali annuali. In pazienti asintomatici, vengono pianificate ulteriori endoscopie di routine comprensive di adeguato mappaggio bioptico e pH-metria a 5, 10 e 15 anni di età. In caso di pazienti sintomatici (i.e. disfagia, intolleranza all'alimentazione, rigurgiti e vomito, *food impaction*...) l'endoscopia è mandatoria per escludere un'eventuale stenosi anastomotica o una qualsiasi forma di esofagite (peptica o eosinofila tra le più comuni).

La diagnosi di EoE viene formulata sulla base di riscontri clinici ed istologici, in accordo con i criteri di Dellon *et al*<sup>18</sup>. I criteri prevedono:

- Presenza di sintomi compatibili con esofagite eosinofila;
- $\geq 15$  eosinofili/HPF all'analisi istologica del campione bioptico;
- Esclusione di altre cause di eosinofilia esofagea e/o localizzazione diffusa di eosinofilia tissutale.

I sintomi, quali intolleranza all'alimentazione, disfagia, pirosi, vomito ed episodi di *food impaction* sono considerati suggestivi per EoE. Tuttavia, al fine di confermare

la diagnosi viene sempre eseguita un'endoscopia con biopsie; solchi lineari, essudati biancastri ed anelli esofagei sono reperti macroscopici tipici di EoE, ma la diagnosi definitiva viene confermata dopo il riscontro di almeno 15 eosinofili/HPF.

I dati istopatologici relativi alle biopsie sono stati forniti dal laboratorio di Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliera di Padova. L'attivazione degli eosinofili ed il danno tissutale locale sono stati valutati in accordo con i seguenti criteri:

- Presenza di eosinofilia superficiale, definita come distribuzione superficiale di infiammazione eosinofila tra il terzo superiore e a metà dell'epitelio;
- Presenza di microascessi, definiti come cluster di almeno 4 eosinofili;
- Degranolazione eosinofila;
- Edema intercellulare;
- Presenza di iperplasia della zona basale (>20% dello spessore epiteliale totale su una sezione correttamente orientata);
- Presenza di allungamento papillare superiore a due terzi dello spessore epiteliale;
- Fibrosi della lamina propria, definita assente, minima, moderata e severa;

Una volta stabilita la diagnosi di EoE, tutti i pazienti vengono seguiti da un gruppo multidisciplinare composto da Chirurghi Pediatri, una Radiologa ed un Gastroenterologo Pediatra. In accordo con le raccomandazioni sopra menzionate, la terapia di prima linea impiegata per l'EoE è il PPI al dosaggio di 1 mg/kg per due volte al giorno per circa 2 mesi. I pazienti che non rispondono ai PPI vengono quindi trattati con corticosteroidi topici orali: bambini tra 1 e 10 anni assumono fluticasone propionato al dosaggio di 110 µg/puff per due puff due volte al giorno, oppure budesonide viscosa orale al dosaggio di 0.5 mg; viceversa, per pazienti di età superiore agli 11 anni il dosaggio del fluticasone impiegato è di 220 µg/puff per due puff due volte al giorno, mentre per la budesonide il dosaggio è pari a 1 mg. Una rivalutazione endoscopica viene sempre eseguita con lo scopo di confermare la remissione istologica.

## **GESTIONE DEI DATI E LORO ANALISI**

Con i dati raccolti è stato creato un database su un foglio Excel (Microsoft Office 2016). Per l'identificazione dei fattori predisponenti lo sviluppo dell'EoE, i pazienti sono stati divisi in due gruppi ed è stato effettuato un confronto tra i pazienti affetti da EA ed EoE e quelli con sola EA. Tutte le analisi statistiche sono state effettuate mediante il programma GraphPad Prism 8.3.0.

Le variabili categoriali sono state riportate come frequenze (percentuali) e sono state confrontate utilizzando il test del  $\chi^2$ ; laddove il basso numero di osservazioni rendeva tale test non impiegabile, si è fatto ricorso al test esatto di Fisher. Le variabili quantitative sono state riportate come mediane accompagnate dal rispettivo Interquartile Range (IQR) e sono state confrontate utilizzando il test di Wilcoxon della somma dei ranghi.

Sono stati considerati significativi valori di  $p < 0,05$ .

## RISULTATI

Nello studio sono stati inclusi 99 pazienti con EA che durante il periodo di studio sono stati sottoposti ad endoscopie con biopsie. Tra questi, sono stati identificati 17 bambini (17.1%) affetti sia da EA che da EoE.

In Tabella V sono riportate le caratteristiche demografiche, prenatali, cliniche, perioperatorie e post-operatorie delle popolazioni a confronto.

Nella coorte EA il 52.4% dei pazienti erano maschi; similmente, nella coorte EA/EoE i pazienti maschi erano il 64.7% del totale ( $p=0.35$ ). Nella coorte EA/EoE la mediana del peso e della settimana di gestazione alla nascita sono risultate essere simili ai valori registrati nella coorte EA ( $p=0.11$ ), rispettivamente di 2350 grammi (IQR 2135 – 2570 grammi) e 36.5 settimane di gestazione (IQR 35 – 38.7 settimane).

L'EA di tipo 3 è risultata essere predominante (14; 82.3%) sia nei pazienti con EA, sia nella coorte EA/EoE ( $p=0.42$ ). Sono state descritte 7 EA *long-gap* (43.7%) nella coorte EA/EoE, mentre è stata riscontrata solo nel 16.7% dei pazienti EA ( $p=0.02$ ). In quasi tutti i pazienti EA/EoE è stata realizzata un'anastomosi primaria al primo intervento, mentre in 3 casi (23.1%) sono state posizionate delle suture di trazione per garantire l'allungamento dei due monconi esofagei; viceversa, 4 pazienti (8.3%) della coorte EA hanno necessitato della trazione dei monconi ( $p=0.16$ ). In 4 casi della coorte EA/EoE (40.0%) il chirurgo ha descritto la presenza di un'anastomosi esofagea in tensione, similmente a quanto è avvenuto nella coorte EA ( $n=20$ , 52.2%) ( $p=0.75$ ). La toracotomia è stata la tecnica di scelta in 64 pazienti della coorte EA (82.1%) ed in 14 pazienti EA/EoE (82.3%) ( $p>0.99$ ); in 4 pazienti si è reso necessario convertire in approccio toracotomico, equamente distribuiti tra i due gruppi. In 9 pazienti della coorte EA (11.0%) ed 1 paziente della coorte EA/EoE (7.7%) si è verificata una deiscenza anastomotica post-operatoria ( $p=0.11$ ).

Sono state riscontrate malformazioni associate in 40 pazienti della coorte EA (48.8%) e in 12 pazienti della coorte EA/EoE (70.5%) ( $p=0.12$ ). In quest'ultima è stata riscontrata un'elevata prevalenza di anomalie scheletriche (6; 35.3%), difetti cardiaci (6; 35.3%) e malformazioni anorettali (5; 29.5%). La schisi vertebrale è risultata essere la malformazione scheletrica più comune (3; 17.6% del totale); l'anomalia cardiaca più rappresentativa è stata il difetto del setto interventricolare



(5; 29.5% del totale). È stata riscontrata un'associazione sindromica in 3 pazienti della coorte EA/EoE (17.6%).

Su 17 pazienti con EA/EoE, solo 4 bambini (23.6%) hanno riferito un'allergia ad alimenti o ad allergeni ambientali, confermata da skin-prick test e/o da radioallergosorbent test (RAST). Un risultato simile è stato riscontrato nella coorte EA (n=10, 12.2%) (p=0.25).

Nove bambini con EA/EoE (53.0%) hanno manifestato almeno un episodio di *reactive airway disease*. Il 17.6% dei pazienti della coorte EA/EoE è stato seguito dai Colleghi Pneumologi per asma. Viceversa, solo 13 pazienti della coorte EA (15.8%) presentavano *reactive airway disease* (p=0.002) e 2 bambini (2.4%) erano affetti da asma (p=0.03). In 2 pazienti con EA/EoE (11.7%) è stata riscontrata la presenza di dermatite, presente in proporzione simile nella coorte EA (n=2, 3.6%) (p=0.20).

Undici pazienti della coorte EA/EoE (64.7%) hanno manifestato sintomi riferibili ad una malattia da reflusso gastroesofageo, similmente alla coorte EA (36 pazienti, 43.9%) (p=0.18); la diagnosi è stata confermata con RX tubo digerente e/o pH-metria. Dal momento che la malattia era difficilmente controllabile con la terapia medica, 8 bambini con EA/EoE (47.0%) sono stati sottoposti a plastica antireflusso. Invece, solo il 21% della coorte EA (n=17) è stato sottoposto a plastica antireflusso (p=0.02). In ogni caso, la chirurgia antireflusso è stata eseguita prima della diagnosi di EoE e la stessa è stata esclusa mediante un adeguato mappaggio biptico ad un'endoscopia preoperatoria.

La gastrostomia è stata confezionata in 6 pazienti con EA/EoE (35.3%), in proporzione maggiore rispetto alla coorte EA (n=13, 15.9%) (p=0.08). In tutti i casi la gastrostomia è stata realizzata prima della diagnosi di EoE.

Tre pazienti con EA/EoE (30.0%) hanno presentato discinesia esofagea allo studio con mezzo di contrasto del tratto gastrointestinale superiore e si sono verificati episodi di *food impaction* nel corso dell'infanzia di 6 bambini (35.3%). Viceversa, 9 pazienti della coorte EA (50.0%) presentavano discinesia esofagea (p=0.43) e gli episodi di *food impaction* erano meno frequenti (n=11, 13.4%) (p=0.07).

Dodici bambini con EA/EoE (70.5%) sono stati trattati per stenosi anastomotiche post-operatorie con dilatazioni endoscopiche seriali durante il primo anno di vita, 11 (64.7%) per stenosi precoci ed 1 (5.8%) per stenosi tardive. Il numero mediano di dilatazioni endoscopiche è risultato essere di 3 (IQR 2 – 5 dilatazioni). Questi

valori sono simili a quelli rilevati nella coorte EA, con 49 bambini (59.7%) che hanno subito dilatazioni di stenosi di cui 47 (57.3%) precoci e 2 (2.4%) tardive ( $p=0.58$ ), con una mediana di 3 (IQR 2 – 5) dilatazioni ( $p=0.49$ ). Mentre le stenosi precoci erano spesso anastomotiche, le stenosi tardive erano prevalentemente dovute a qualche forma di esofagite.

Due pazienti con EA/EoE (11.7%) hanno sviluppato un'infezione da candida esofagea; similmente, nella coorte EA 5 pazienti (6.1%) hanno sviluppato tale infezione ( $p=0.34$ ).

In Tabella VI sono riportate le caratteristiche cliniche della coorte di pazienti con EA/EoE al momento della diagnosi. L'età mediana alla diagnosi è risultata essere di 3.1 anni (IQR 1.4 – 10.1 anni). Undici bambini con EA/EoE (64.7%) hanno ricevuto la diagnosi durante una delle endoscopie di follow-up; per gli altri 6 pazienti, invece, la diagnosi è stata fatta durante un'endoscopia eseguita a causa della comparsa di sintomi suggestivi per EoE. In un caso la diagnosi è stata eseguita in seguito ad un episodio di bolo esofageo che ha richiesto la rimozione endoscopica.

Al momento della diagnosi 11 bambini (64.7%) presentavano vomito, 9 (53.0%) avevano intolleranza all'alimentazione e altrettanti hanno avuto episodi di bolo alimentare, 8 (47.0%) presentavano disfagia, 3 bambini (17.6%) erano asintomatici, 2 (11.7%) presentavano dolore toracico ed 1 (5.8%) aveva piroisi.

Solo in 2 pazienti (11.7%) è stata riscontrata eosinofilia periferica.

In Tabella VII e VIII sono riportati i dati relativi all'endoscopia diagnostica. In 5 pazienti (29.5%) l'endoscopia è risultata macroscopicamente indenne. Nella maggior parte dei pazienti con EA/EoE erano presenti eritema e ulcerazione, rispettivamente 41.2% e 23.6%. I segni endoscopici caratteristici di EoE, quali solchi lineari ed essudati biancastri, sono stati osservati in pochi pazienti e in nessun paziente è stata riscontrata trachealizzazione esofagea. Tre pazienti (17.6%) avevano una stenosi al momento della diagnosi di EoE; in 2 casi la sede della stenosi era a livello del sito dell'anastomosi e solo 1 caso ha richiesto il trattamento con dilatazione pneumatica. In tutti e tre i casi, dopo l'inizio del trattamento medico per EoE, c'è stato un miglioramento nel diametro del lume esofageo a livello del sito della stenosi precedentemente documentata.

Il numero mediano di biopsie eseguite è stato di 4 (IQR 2 – 5) con un numero mediano di eosinofili riscontrati di 18 (IQR 16 – 30). Le caratteristiche istologiche riscontrate alla biopsia diagnostica sono state (in ordine di frequenza): degranulazione eosinofila (15, 88.3%), iperplasia della zona basale (10, 58.8%), eosinofilia superficiale (7, 41.2%), fibrosi della lamina propria e edema intercellulare (entrambi in 6 casi, 35.3%), allungamento delle papille (4, 23.6%), microascessi e ialinizzazione del subepitelio (entrambi in 3 casi, 17.6%) ed eosinofilia focale (2, 11.7%).

Nella popolazione di pazienti EA/EoE, 11 bambini hanno risposto alla terapia con PPI (64.7%); di questi, 6 non stavano assumendo PPI al momento della diagnosi mentre 5 erano già in trattamento con PPI. I 6 pazienti rimanenti (35.3%) hanno necessitato di trattamento di seconda linea con corticosteroidi topici orali. Nessun paziente ha seguito una dieta di esclusione. Attualmente tre pazienti sono ancora in terapia (uno con PPI e due con corticosteroidi orali), due sono stati persi al follow-up e dodici sono in remissione. Il numero mediano di mesi di terapia necessari per ottenere una remissione clinica ed endoscopica è stato di 9.8 (IQR 5.3 – 17.8). Sono state descritte 2 (11.7%) recidive e si è verificato anche un caso di acalasia in paziente con EoE (Tabella IX).

Tabella V. Caratteristiche demografiche, prenatali, cliniche, perioperatorie e post-operatorie.

n=numero, IQR=Range Interquartile, Eo=eosinofili, UGICs=upper gastrointestinal contrast study, \*=Chi square, °=Fisher's test, ç=Mann Whitney test

		EA		EA/EoE	p-value	Popolazione generale
Maschi, n (%)	82	43 (52.4%)	17	11 (64.7%)	0.35*	55 (55.6%)
Peso alla nascita, grammi, mediana (IQR)	82	2630 (2000 – 3140)	13	2350 (2135 – 2570)	0.11ç	2530 (2138 – 2990)
Età gestazionale alla nascita, settimana, mediana (IQR)	82	37 (36 – 49)	16	36.5 (35 – 38.7)	0.40ç	37 (35.8 – 39)
Tipo di EA, n (%)	82		82		0.42°	
Tipo 1, n (%)		6 (7.3%)		1 (5.8%)		7 (7.1%)
Tipo 2, n (%)		1 (1.2%)		2 (11.7%)		3 (3.0%)
Tipo 3, n (%)		66 (80.5%)		14 (82.3%)		80 (80.8%)
Tipo 4, n (%)		1 (1.2%)		0 (0%)		1 (1.0%)
Non noto, n (%)		8 (9.8%)		0 (0%)		8 (8.1%)
<b>Long-gap, n (%)</b>	<b>60</b>	<b>10 (16.7%)</b>	<b>16</b>	<b>7 (43.7%)</b>	<b>0.02*</b>	<b>17 (17.2%)</b>
Suture di trazione, n (%)	48	4 (8.3%)	13	3 (23.1%)	0.16°	7 (7.1%)
Tensione anastomotica, n (%)	40	21 (52.5%)	10	4 (40.0%)	0.75°	25 (25.3%)
Toracotomia, n (%)	82	64 (82.1%)	17	14 (82.3%)	>0.99°	78 (78.8%)

Deiscenza anastomotica, n (%)	82	9 (11.0%)	13	1 (7.7%)	0.11°	10 (10.1%)
Malformazioni associate, n (%)	82	40 (48.8%)	17	12 (70.6%)	0.12°	52 (52.2%)
Anamnesi di allergia, n (%)	82	10 (12.2%)	17	4 (23.6%)	0.25°	14 (14.1%)
<b>Malattia reattiva delle vie aeree, n (%)</b>	<b>82</b>	<b>13 (15.8%)</b>	<b>17</b>	<b>9 (53.0%)</b>	<b>0.002°</b>	<b>22 (22.2%)</b>
<b>Asma, n (%)</b>	<b>82</b>	<b>2 (2.4%)</b>	<b>17</b>	<b>3 (17.6%)</b>	<b>0.033°</b>	<b>5 (5.1%)</b>
Dermatite, n (%)	82	3 (3.6%)	17	2 (11.7%)	0.20°	5 (5.1%)
Reflusso gastroesofageo, n (%)	82	36 (43.9%)	17	11 (64.7%)	0.18°	47 (47.5%)
<b>Funduplicatio (pre-EoE), n (%)</b>	<b>81</b>	<b>17 (21.0%)</b>	<b>17</b>	<b>8 (47.0%)</b>	<b>0.02*</b>	<b>25 (25.3%)</b>
Gastrostomia, n (%)	82	13 (15.9%)	17	6 (35.3%)	0.08°	19 (19.2%)
Discinesia (UGICs), n (%)	18	9 (50.0%)	10	3 (30.0%)	0.43	12 (12.1%)
Bolo alimentare, n (%)	82	11 (13.4%)	17	6 (35.3%)	0.07°	17 (17.2%)
Stenosi, n (%)	82		17		0.58°	
Precoce, n (%)		47 (57.3%)		11 (64.7%)		58 (58.6%)
Tardiva, n (%)		2 (2.4%)		1 (5.8%)		3 (3.1%)
Numero di dilatazioni, mediana (IQR)	49	3 (2 – 5)	12	3 (2 – 5)	0.49ç	3
Candida esofagea, n (%)	82	5 (6.1%)	17	2 (11.7%)	0.34°	7 (7.1%)

Tabella VI. Caratteristiche cliniche al momento della diagnosi.  
IQR=Range Interquantile.

<b>Età alla diagnosi, anni, mediana (IQR)</b>	3.1 (1.4 – 10.1)
<b>Allergia ad antigeni ambientali, n (%)</b>	4 (23.6%)
<b>Allergia alimentare, n (%)</b>	1 (5.8%)
<b>Endoscopia di follow-up, n (%)</b>	11 (64.7%)
<b>Asintomatici, n (%)</b>	3 (17.6%)
<b>Disfagia, n (%)</b>	8 (47.0%)
<b>Intolleranza alimentare, n (%)</b>	9 (53.0%)
<b>Food impaction, n (%)</b>	9 (53.0%)
<b>Vomito/rigurgito, n (%)</b>	11 (64.7%)
<b>Bruciore epigastrico, n (%)</b>	1 (5.8%)
<b>Dolore toracico, n (%)</b>	2 (11.7%)
<b>Eosinofilia periferica, n (%)</b>	2 (11.7%)

Tabella VII. Caratteristiche macroscopiche all'endoscopia al momento della diagnosi.

<b>Endoscopia normale, n (%)</b>	5 (29.5%)
<b>Stenosi, n (%)</b>	3 (17.6%)
Stenosi anastomotiche, n (%)	2 (11.7%)
Dilatazione endoscopica, n (%)	1 (5.8%)
<b>Eritema, n (%)</b>	7 (41.2%)
<b>Ulcerazione, n (%)</b>	4 (23.6%)
<b>Solchi lineari, n (%)</b>	1 (5.8%)
<b>Placche biancastre, n (%)</b>	2 (11.7%)
<b>Trachealizzazione, n (%)</b>	0 (0%)

Tabella VIII. Caratteristiche istologiche.  
IQR=Range Interquantile.

<b>Numero di biopsie, mediana (IQR)</b>	4 (2 – 5)
<b>Numero di eosinofili, mediana (IQR)</b>	18 (16 – 30)
<b>Eosinofilia superficiale, n (%)</b>	7 (41.2%)
<b>Microascessi, n (%)</b>	3 (17.6%)
<b>Degranulazione eosinofila, n (%)</b>	15 (88.3%)
<b>Eosinofilia focale, n (%)</b>	2 (11.7%)
<b>Edema intercellulare, n (%)</b>	6 (35.3%)
<b>Iperplasia della zona basale, n (%)</b>	10 (58.8%)
<b>Allungamento delle papille, n (%)</b>	4 (23.6%)
<b>Ialinizzazione subepiteliale, n (%)</b>	3 (17.6%)
<b>Fibrosi della lamina propria, n (%)</b>	6 (35.3%)

Tabella IX. Caratteristiche del trattamento.  
PPI=Proton Pump Inhibitor, IQR=Range Interquantile.

<b>Dieta di esclusione, n (%)</b>	0 (0%)
<b>PPI, n (%)</b>	11 (64.7%)
<b>Corticosteroidi, n (%)</b>	6 (35.3%)
<b>Remissione, mesi, mediana (IQR)</b>	9.8 (5.3 – 17.8)
<b>Ricaduta, n (%)</b>	2 (11.7%)

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'EoE è un'entità emergente, la cui prevalenza è attualmente stimata tra 1 e 5 casi per 10.000<sup>152</sup> nella popolazione generale. Infatti, negli ultimi anni, tale dato presenta un *trend* in aumento legato ad un'aumentata consapevolezza e, quindi, diagnosi. Negli ultimi dieci anni, alcuni studi hanno suggerito l'esistenza di una stretta correlazione tra EoE ed EA<sup>153</sup> e di una sua maggiore prevalenza in questa coorte di pazienti. Sebbene in letteratura siano presenti alcuni report di carattere retrospettivo, ad oggi mancano ancora studi prospettici.

Sulla base dei dati raccolti nel nostro studio, ci sentiamo di confermare che la prevalenza di tale entità è aumentata nei pazienti con esiti di EA e che quindi questi sono a maggiore rischio di sviluppare l'EoE rispetto alla popolazione pediatrica generale. Sono state ipotizzate diverse ragioni alla base di tale riscontro. La letteratura disponibile sull'EoE nei pazienti con EA è contraddittoria: qualche studio identifica una prevalenza del 20%<sup>154-156</sup>, simile a quella che è stata riscontrata nel nostro studio, mentre Tambucci *et al.* riportano una prevalenza più bassa, inferiore al 5%<sup>157</sup>. Il maggior fattore responsabile di questa discrepanza potrebbe essere il diverso approccio al campionamento esofageo: mentre Tambucci *et al.* dichiarano di preferire un approccio "selettivo" campionando solo bambini sintomatici, il nostro protocollo prevede l'esecuzione di endoscopie di controllo routinarie con mappaggio bioptico a 6-12 mesi prima di interrompere la terapia con PPI ed in caso di paziente asintomatico a 5, 10 e 15 anni<sup>57</sup>. Tale protocollo è stato redatto in accordo con le linee guida ESPGHAN<sup>57</sup> ed ERNICA<sup>158</sup> secondo cui sono fortemente raccomandate durante l'infanzia almeno tre endoscopie di controllo nei pazienti asintomatici, al fine di escludere la presenza di una malattia da reflusso o di un qualsiasi tipo di esofagite, dal momento che tali condizioni possono rimanere silenti sino allo sviluppo di complicanze (i.e. stenosi esofagea da esofagite peptica, metaplasia dell'esofago).

Quindi, anche se asintomatici, i pazienti con EA rappresentano una popolazione altamente controllata, a causa del ben noto rischio di morbidità esofagea dovuto alle anastomosi nei primi anni di vita e al rischio di degenerazione maligna negli anni seguenti<sup>159</sup>. Questo può giustificare una maggiore prevalenza di EoE nella coorte dei pazienti con EA e anche le modalità di diagnosi sembrano confermarlo. Il



riscontro di EoE nella popolazione generale viene fatto quando il bambino sviluppa sintomi suggestivi, molto spesso in concomitanza ad un episodio di bolo esofageo; al contrario, solo in un paziente della nostra coorte la diagnosi è stata fatta a seguito di un'endoscopia eseguita in urgenza per un episodio di bolo esofageo. Nella maggioranza dei casi, l'EoE è stata riscontrata durante una delle endoscopie di follow-up, in occasione della quale i bambini riferivano solo sintomi gastrointestinali generici e tollerabili (intolleranza all'alimentazione, rigurgito e disfagia). Quasi la metà dei bambini aveva un'endoscopia macroscopicamente normale e l'EoE è stata diagnosticata con l'esame istologico.

Un altro aspetto che contribuisce allo sviluppo dell'EoE nei pazienti con EA è la dismotilità. L'alterata motilità esofagea, tipica dei pazienti con EA, può portare ad un ampio spettro di condizioni patologiche a lungo termine, sia respiratorie che gastrointestinali<sup>118</sup>, in particolare la malattia da reflusso. In riferimento a questo aspetto, una prolungata esposizione all'acido può alterare la funzione della barriera mucosa esofagea e rendere la mucosa permeabile a piccoli peptidi, verso i quali sarebbe normalmente impermeabile<sup>160</sup>. Questo permette ad allergeni alimentari di penetrare nello strato più profondo dell'esofago e scatenare una reazione infiammatoria che richiama eosinofili. Inoltre, la stasi esofagea dovuta alla dismotilità congenita e/o post-chirurgica, aumenta il tempo di contatto tra la mucosa esofagea e gli allergeni alimentari portando ad irritazione cronica, quindi aumentata permeabilità della mucosa ed infiammazione a predominanza eosinofila<sup>161</sup>. Infine, questi pazienti tendono ad essere trattati con PPI per un lungo periodo di tempo (almeno 6-12 mesi); sebbene i PPI siano ormai considerati parte del trattamento dell'EoE, qualche studio ha riportato che una terapia prolungata con PPI può prevenire il break-down degli allergeni alimentari, neutralizzando l'acido gastrico, e aumentarne il potenziale per la sensibilizzazione verso questi<sup>162</sup>.

Recentemente si stanno facendo strada delle ipotesi circa la presenza di un'associazione genetica tra EA ed EoE legata alla mutazione nel complesso del gene FOX, coinvolto sia nello sviluppo di anomalie genetiche (i.e. EA), sia nel promuovere la trascrizione genica del fattore chemotattico degli eosinofili, la cui produzione è aumentata nell'EoE<sup>163</sup>. La microdelezione 16q24 del gene codificante il fattore di trascrizione FOX è stata associata, nell'uomo, allo sviluppo di EA ed altre anomalie caridache, anorettali, renali, gastrointestinali e vertebrali. Curiosamente, sono stati identificati geni FOXF1 nei topi, e siti di legame di

FOXF1 sono presenti nella regione promotrice sia di geni critici per la proliferazione mesenchimale, che di geni coinvolti nell'infiammazione, inclusi quelli codificanti per eotassina e interleuchina. Come precedentemente affermato, l'espressione di eotassina-3 è aumentata nei pazienti con EoE<sup>83</sup>. Gorter *et al.* hanno quindi proposto che mutazioni del gene FOX causino non solo malformazioni congenite a carico di esofago e polmone, ma possano anche predisporre allo sviluppo di EoE. Ne deriva che pazienti affetti da EA possono essere ad alto rischio di sviluppare EoE<sup>164-166</sup>.

Per riassumere, la dismotilità, il danno peptico, la stasi esofagea e gli allergeni possono concorrere assieme nella fisiopatologia dell'EoE nei pazienti con EA.

In base alla popolazione inclusa nei vari studi, in letteratura l'età di insorgenza dell'EoE nei pazienti con EA vari tra i 18 mesi e i 12.5 anni e tale condizione sembra essere più comune tra i maschi, eccetto per quanto affermato nello studio di Dhaliwal *et al.*, dove la condizione risultava essere predominante tra le donne (1.6:1). I nostri dati sono in linea con la letteratura: l'età mediana alla diagnosi è risultata essere di 3.1 anni (IQR 1.4 – 10.1 anni) e la prevalenza di EoE era maggiore tra i maschi (11, 64.7%). I nostri dati confermano anche un altro aspetto già riportato in letteratura, ovvero che l'insorgenza di EoE nei pazienti con EA è più precoce rispetto all'insorgenza di EoE nella popolazione generale (3 anni vs 7-10 anni)<sup>157</sup>.

Nella popolazione generale pediatrica, l'EoE è spesso associata ad una condizione di atopia o a numerose allergie sia alimentari che ambientali. Dai dati presenti in letteratura, emerge frequentemente la presenza di atopia e/o allergie anche nella coorte dei pazienti con EA (Dhaliwal: 50%; Batres: 66%; Gorter: 50%)<sup>156,165,167</sup>. Tuttavia, nella nostra popolazione solo 4 pazienti (23.6%) avevano una storia di allergie confermate da skin-prick test e/o da radioallergosorbent test. Ciò che è, invece, risultato rilevante è stata la presenza di *reactive airway disease*: il 53% della popolazione EA/EoE ha presentato una storia di patologie delle vie respiratorie di tipo reattivo (i.e. broncospasmo, asma, rinocongiuntivite allergica) contro un 15.8% della coorte EA. Tale fattore è risultato essere significativamente correlato alla presenza di EoE nella popolazione con EA.

Dal momento che in età pediatrica l'EoE si manifesta con sintomi aspecifici, soprattutto nelle fasi iniziali, può essere difficile diagnosticarla, anche nella popolazione generale pediatrica. Diversi studi hanno evidenziato un'incidenza significativamente maggiore di sintomi aspecifici nei pazienti con EoE rispetto ai pazienti senza EoE<sup>156,165,168</sup>. Nella nostra coorte di pazienti i sintomi più frequenti sono risultati essere l'intolleranza all'alimentazione con frequenti episodi di vomito, entrambi sintomi aspecifici e possibilmente assimilabili ad una malattia da reflusso refrattaria alla terapia. In questo contesto, la diagnosi di EoE potrebbe essere difficile da formulare ed i pazienti potrebbero avere un rischio aumentato sia di sviluppare complicanze dovute all'EoE non trattata (i.e. stenosi), sia di essere trattati con interventi invasivi non necessari (i.e. procedure anti-reflusso o gastrostomie) poiché classificati in maniera errata come aventi un GERD refrattario al trattamento medico. Per questo motivo ci teniamo a sottolineare la necessità di eseguire un adeguato mappaggio biptico durante i follow-up endoscopici, soprattutto nel caso di pazienti considerati refrattari alla terapia medica e candidabili a procedure chirurgiche quali funduplicatio o posizionamento di gastrostomie.

Circa il 30% dei nostri pazienti con EA/EoE presentava un'endoscopia macroscopicamente indenne, sebbene il risultato delle biopsie deponesse per un'EoE. Questo dato trova conferma in letteratura: diversi studi riportano che il 7-32% di pazienti con EA/EoE presenta un'endoscopia apparentemente normale<sup>68,116</sup>. Questo aspetto è utile per confermare la raccomandazione di eseguire comunque un adeguato mappaggio biptico, soprattutto se il paziente lamenta dei sintomi che non trovano un corrispettivo macroscopico.

In caso di endoscopia macroscopicamente alterata, i reperti più frequentemente riportati sono stati l'eritema e l'ulcerazione, presenti rispettivamente nel 41.2% e 23.6% dei casi. I classici reperti suggestivi di EoE (i.e. solchi lineari ed essudati biancastri) erano presenti in un minor numero di pazienti ed in nessuno sono stati riscontrati anelli esofagei. Una menzione a parte merita la stenosi esofagea: comunemente la stenosi è presente nel 5-15% dei pazienti con EA e la forma più comune è quella che si sviluppa a livello dell'anastomosi esofagea. L'eziologia di questa è multifattoriale: mentre le stenosi che si sviluppano entro il primo anno di

vita sono prevalentemente causate dalla tensione e dall'ischemia relativa nel sito di anastomosi tra i due monconi esofagei, le stenosi tardive sono spesso di origine peptica. In merito alle stenosi ad origine allergica, nel caso in cui la stenosi sia il risultato dell'infiammazione eosinofila a livello della mucosa esofagea, è stato ampiamente dimostrato che i corticosteroidi topici possono contribuire al processo di regressione della fibrosi subepiteliale. Le stenosi esofagee sono state riscontrate nei pazienti con EA ed EoE con prevalenza che spazia tra il 20% ed il 50% a seconda dei vari studi<sup>156,166,169</sup>. Nella nostra coorte, tre pazienti (17.6%) presentavano una stenosi al momento della diagnosi di EoE; in due di questi la sede della stenosi era a livello dell'anastomosi e un solo caso ha richiesto dilatazione pneumatica al momento della diagnosi. Ad ogni modo, in tutti e tre i casi, dopo l'inizio della terapia per EoE, si è assistito ad un aumento nel diametro del lume esofageo nel sito della stenosi precedentemente documentata.

La disfunzione esofagea dovuta alla presenza di infiltrati eosinofili potrebbe esacerbare una malattia da reflusso concomitante<sup>170</sup>. Infatti, in uno studio condotto da Dhaliwal *et al.*, i pazienti con EA e EoE hanno necessitato di plastica antireflusso in misura maggiore rispetto ai pazienti senza EoE, mentre non sono state osservate differenze in termini di necessità di gastrostomia<sup>156</sup>. Anche nel nostro lavoro, a causa di una malattia da reflusso (documentata con esofagogramma con mezzo di contrasto o con pH-metria) 8 pazienti (47.0%) sono stati sottoposti ad una plastica antireflusso (prima della diagnosi di EoE). Sei pazienti (35.3%) hanno ricevuto una gastrostomia, in tutti i casi prima della diagnosi di EoE.

Infine, dal punto di vista terapeutico, i nostri dati sembrano confermare l'ipotesi di Tambucci *et al.*<sup>157</sup> secondo cui questo particolare sottotipo di pazienti con EoE risponda molto bene al trattamento di prima linea con PPI rispetto alla popolazione pediatrica generale. Difatti, il trattamento dell'EoE si è evoluto negli ultimi anni e, ad oggi, l'eosinofilia esofagea PPI-responsiva non è più considerata come una manifestazione atipica di GERD ma piuttosto come un sottotipo di EoE. In questa prospettiva, i PPI, che ripristinano l'integrità della mucosa e prevengono un'eccessiva permeabilità agli allergeni alimentari ed ambientali, sono stati riclassificati come trattamento dell'EoE piuttosto che come criterio di esclusione diagnostica<sup>87,118</sup>. Inoltre, i PPI hanno anche proprietà antinfiammatorie inibendo la

produzione di citochine pro-infiammatorie e molecole di adesione per la superficie cellulare degli eosinofili<sup>171</sup>. Nel nostro caso, 11 pazienti (64.7%) hanno risposto alla terapia con PPI, mentre solo 6 (35.3%) hanno necessitato di una terapia di seconda linea con corticosteroidi topici.

Dal confronto tra i dati demografici, clinici, perioperatori e post-operatori di follow-up a breve termine dei pazienti con EA/EoE rispetto a quelli dei pazienti con sola EA, con lo scopo di identificare eventuali fattori di rischio predittivi dello sviluppo di EoE, sono emerse alcune considerazioni interessanti.

L'analisi univariata ha permesso di identificare alcuni fattori predittivi dello sviluppo di EoE nella coorte di pazienti con EA. Dallo studio sono emersi tre fattori di rischio statisticamente significativi: la presenza di EA *long-gap* ( $p=0.02$ ), la presenza di malattia reattiva delle vie aeree ( $p=0.002$ ) quale asma ( $p=0.03$ ) e la necessità di procedere con una plastica antireflusso a causa della presenza di una malattia da reflusso refrattaria alla terapia medica ( $p=0.02$ ). Per quanto riguarda quest'ultimo aspetto, ci teniamo a sottolineare nuovamente che tali pazienti erano affetti da una malattia da reflusso documentata mediante esofagogramma con mezzo di contrasto e/o mediante pH-metria; in tutti i casi l'EoE è stata esclusa mediante l'esecuzione di biopsie esofagee all'endoscopia preoperatoria. L'associazione da noi riscontrata è, probabilmente, giustificata dal fatto che in questi pazienti, soprattutto quelli con EA *long-gap* e GERD refrattario, la dismotilità esofagea è più severa rispetto alla condizione dei pazienti della popolazione pediatrica generale e, di conseguenza, aumenta le morbidità esofagee. Altre caratteristiche hanno dimostrato di giocare un certo ruolo predisponente nello sviluppo dell'EoE in pazienti con EA, sebbene senza raggiungere la significatività statistica. Tra questi, il basso peso alla nascita ( $p=0.11$ ) inferiore nei pazienti con EA/EoE rispetto a quelli con sola EA, la necessità di utilizzare delle suture in trazione per garantire l'allungamento dei due monconi esofagei ( $p=0.16$ ), la deiscenza dell'anastomosi ( $p=0.11$ ), la presenza di malformazioni associate ( $p=0.12$ ), la necessità di gastrostomia ( $p=0.08$ ) ed episodi di bolo alimentare ( $p=0.07$ ).

Il limite maggiore del nostro studio è rappresentato dalla sua natura; infatti, ulteriori studi sono necessari per confermare le ipotesi patogenetiche dell'EoE in pazienti

affetti da EA e il ruolo della dismotilità esofagea congenita. Inoltre, studi prospettici dovrebbero porre maggiore attenzione nel definire criteri diagnostici e terapeutici aggiornati specificamente adattati per questo sottogruppo di pazienti; in particolare, il criterio diagnostico dell'EoE basato sulla presenza di sintomi compatibili dovrebbe essere rivisto, dal momento che, come già discusso, la maggior parte dei pazienti considera tollerabili sintomi gastrointestinali generici considerati, invece, anomali dalla popolazione generale.

In conclusione, la popolazione di pazienti con EA ha un rischio più elevato rispetto alla popolazione generale pediatrica di sviluppare l'EoE; pertanto, in caso di sintomi, anche aspecifici quali disfagia, intolleranza all'alimentazione e difficoltà di crescita, è sempre necessario indagare non solo una malattia da reflusso (più o meno refrattaria alla terapia medica) ma anche l'esofagite a prevalenza eosinofila. Fattori predisponenti allo sviluppo di EoE nella coorte di pazienti con EA sono l'EA *long-gap*, la presenza di malattie reattive delle vie aeree e la presenza di una GERD refrattaria alla terapia medica. La presenza di questi fattori predisponenti dovrebbe, a maggior ragione, portare a pensare ad una possibile coesistenza di EA ed EoE. Infatti, il riconoscimento precoce dell'EoE può impedire che i pazienti con EA subiscano inutili interventi terapeutici invasivi per presunto GERD refrattario, sviluppino complicanze dovute all'EoE non trattata riducendo la morbilità esofagea in questo specifico gruppo di pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lebenthal E, Leung YK: Developmental Changes of the Gastrointestinal Tract in the Newborn. *Nestlé Nutr Work Series* 1987; 11: 14-19.
2. Pedersen RN, Calzolari E, Husby S, Garne E: Oesophageal atresia: Prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions. *Arch Dis Child* 2012; 97: 27-31.
3. Spitz L: Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in children. *Curr Opin Pediatr* 1993; 5: 44-49.
4. Gross R, Ladd W: The surgery of infancy and childhood. Its Principles and Techniques 1953. *Br J Surg.* 2005; 41: 165.
5. Sanlaville D, Verloes A: CHARGE syndrome: An update. *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 4.
6. Van der Zee DC, Bagolan P, Faure C: Position paper of INoEA working group on long-gap Esophageal Atresia: For better care. *Front Pediatr* 2017; 5: 63-67.
7. Chetcuti P, Phelan PD: Respiratory morbidity after repair of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Arch Dis Child* 1993; 68: 2.
8. Ure BM, Slany E, Eypasch EP, Weiler K, Troidl H, Holschneider AM:

- Quality of life more than 20 years after repair of esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 3-7.
9. Romeo C, Bonanno N, Baldari S: Gastric motility disorders in patients operated on for esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: Long-term evaluation. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 5-9.
  10. Montgomery M, Frenckner B, Freyschuss U, Mortensson W: Esophageal atresia - Long-term-follow-up of respiratory function, maximal working capacity, and esophageal function. *Pediatr Surg Int* 1995; 10: 8.
  11. Somppi E, Tammela O, Ruuska T: Outcome of patients operated on for esophageal atresia: 30 years' experience. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 9.
  12. Lindahl H, Rintala R, Sariola H: Chronic esophagitis and gastric metaplasia are frequent late complications of esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 23-25.
  13. Bouman NH, Koot HM, Hazebroek FWJ: Long-term physical, psychological, and social functioning of children with esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 44-46.
  14. Nassar N, Leoncini E, Amar E: Prevalence of esophageal atresia among 18 international birth defects surveillance programs. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol* 2012; 94: 128-133.



15. Sulkowski JP, Cooper JN, Lopez JJ: Morbidity and mortality in patients with esophageal atresia. *Surgery (United States)* 2014; 156: 201-205.
16. Powell L, Frawley J, Cramer J, Teague WJ, Frawley GP: Oesophageal atresia: Are “long gap” patients at greater anesthetic risk? *Paediatr Anaesth* 2018; 28: 33-35.
17. Harmon CM, Coran AG: Congenital Anomalies of the Esophagus. *Pediatric Surgery* 2012; 21: 22-23.
18. Canty TG, Boyle EM, Linden B: Aortic arch anomalies associated with long gap esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Journal of Pediatric Surgery* 1997; 32: 87-88.
19. Driver CP, Shankar KR, Jones MO: Phenotypic presentation and outcome of esophageal atresia in the era of the spitz classification. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 103-109.
20. Quan L, Smith DW: The VATER association: a spectrum of associated defects. *J Pediatr* 1973; 82: 44-49.
21. Nora AH, Nora JJ. A syndrome of multiple congenital anomalies associated with teratogenic exposure. *Arch Environ Health* 1975; 30: 59-66.
22. Lillquist K, Warburg M, Andersen SR: Colobomata of the iris, ciliary body and choroid in an infant with oesophago-tracheal fistula and congenital heart

- defects. An unknown malformation complex. *Acta Pædiatrica* 1980; 69: 189-191.
23. Kutiyawala M, Wyse RKH, Brereton RJ: CHARGE and esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 87-88.
  24. Usui N, Kamata S, Ishikawa S: Anomalies of the tracheobronchial tree in patients with esophageal atresia. *Journal of Pediatric Surgery* 1996; 31: 123-125.
  25. Xia H, Otten C, Migliazza L, Diez-Pardo JA, Tovar JA: Tracheobronchial malformations in experimental esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 56-58.
  26. Kulkarni B, Rao RS, Oak S, Upadhyaya MA: 13 pairs of ribs - a predictor of long gap atresia in tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 88-89.
  27. Pletcher BA, Friedes JS, Breg WR, Touloukian RJ. Familial occurrence of esophageal atresia with and without tracheoesophageal fistula: report of two unusual kindreds. *Am J Med Genet* 1991; 39: 184-185.
  28. Calonge WM, Martinez L, Lacadena J, Fernandez-Dumont V, Matesanz R, Tovar JA: Expression of homeotic genes Hoxa3, Hoxb3, Hoxd3 and Hoxc4 is decreased in the lungs but not in the hearts of adriamycin-exposed mice. *Pediatric Surgery International* 2007; 23: 199-204.

29. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP: Associated anomalies in cases with esophageal atresia. *Am J Med Genet Part A* 2017; 173: 32-33.
30. Solomon BD: VACTERL/VATER association. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 21-22.
31. Merei J, Kotsios C, Hutson JM, Hasthorpe S: Histopathologic study of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in an animal model. *J Pediatr Surg.* 1997; 32.
32. Motoyama J, Liu J, Mo R, Ding Q, Post M, Hui CC: Essential function of Gli2 and Gli3 in the formation of lung, trachea and oesophagus. *Nat Genet.* 1998; 20(1).
33. Kim PCW, Mo R, Hui CC: Murine models of VACTERL syndrome: Role of sonic hedgehog signaling pathway. *Journal of Pediatric Surgery* 2001; 36.
34. Litingtung Y, Lei L, Westphal H, Chiang C: Sonic hedgehog is essential to foregut development. *Nat Genet.* 1998; 20(1).
35. Stringer MD, McKenna KM, Goldstein RB, Filly RA, Adzick NS, Harrison MR: Prenatal diagnosis of esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 1995; 30(9).
36. Sparey C, Jawaheer G, Barrett AM, Robson SC. Esophageal atresia in the

- Northern Region Congenital Anomaly Survey, 1985-1997: Prenatal diagnosis and outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182(2).
37. Atzori P, Iacobelli BD, Bottero S, et al. Preoperative tracheobronchoscopy in newborns with esophageal atresia: does it matter? *J Pediatr Surg.* 2006; 41(6).
  38. Iannoli ED, Litman RS. Tension pneumothorax during flexible fiberoptic bronchoscopy in a newborn. *Anesth Analg.* 2002; 94(3).
  39. Holcomb GW. Survival after gastrointestinal perforation from esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg.* 1993; 28(12).
  40. Maoate K, Myers NA, Beasley SW. Gastric perforation in infants with oesophageal atresia and distal tracheo-esophageal fistula. *Pediatr Surg Int.* 1999; 15(1).
  41. Beasley SW, Myers NA, Auldish AW. Management of the premature infant with esophageal atresia and hyaline membrane disease. *J Pediatr Surg.* 1992; 27(1).
  42. MD JH. Bronchoscopic findings and treatment in congenital tracheo-oesophageal fistula. *Pediatr Anesth.* 1992; 2(4).
  43. Goodwin CD, Ashcraft KW, Holder TM, Johnson FR, Amoury RA. Esophageal atresia with double tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg.*

1978; 13(3).

44. Katsura S, Shono T, Yamanouchi T, Taguchi T, Suita S. Esophageal atresia with double tracheoesophageal fistula - A case report and review of the literature. *Eur J Pediatr Surg.* 2005; 15(5).
45. Borruto F, Impellizzeri P, Montalto A, et al. Thoracoscopy versus thoracotomy for esophageal atresia and tracheoesophageal fistula repair: Review of the literature and meta-analysis. *Eur J Pediatr Surg.* 2012; 22(6).
46. Rothenberg S. Thoracoscopic repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in neonates: the current state of the art. *Pediatr Surg Int.* 2014; 30(10).
47. Teague WJ, Karpelowsky J. Surgical management of oesophageal atresia. *Paediatr Respir Rev.* 2016; 19.
48. Zani A, Eaton S, Hoellwarth ME, et al. International survey on the management of esophageal atresia. *Eur J Pediatr Surg.* 2014; 24(1).
49. Shieh HF, Jennings RW, Manfredi MA, Ngo PD, Zendejas B, Hamilton TE. Cautionary tales in the use of magnets for the treatment of long gap esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 2021; 4.
50. MacKinlay GA, Burtles R. Oesophageal atresia: paralysis and ventilation in management of the wide gap. *Pediatr Surg Int.* 1987; 2(1).

51. Beasley SW. Does postoperative ventilation have an effect on the integrity of the anastomosis in repaired oesophageal atresia? *J Paediatr Child Health*. 1999; 35(2).
52. Guo W, Fonkalarud EW, Swaniker F, Kodner A. Relationship of esophageal anastomotic tension to the development of gastroesophageal reflux. *J Pediatr Surg*. 1997; 32(9).
53. Nambirajan L, Rintala RJ, Losty PD, Carty H, Lloyd DA. The value of early postoperative oesophagography following repair of oesophageal atresia. *Pediatr Surg Int*. 1998; 13(2-3).
54. Auldism AW, Beasley SW: Oesophageal complications. *Oesophageal Atresia* 1991; 5: 32-35.
55. Chavin K, Field G, Chandler J, Tagge E, Othersen HB. Save the child's esophagus: Management of major disruption after repair of esophageal atresia. *Journal of Pediatric Surgery* 1996; 31.
56. Chittmitrapap S, Spitz L, Kiely EM, Brereton RJ. Anastomotic stricture following repair of esophageal atresia. *J Pediatr Surg*. 1990; 25(5).
57. Krishnan U, Mousa H, Dall'Oglio L, et al. ESPGHAN-NASPGHAN guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with esophageal atresia-tracheoesophageal fistula.

*J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63(5).

58. Snyder CL, Ramachandran V, Kennedy AP, Gittes GK, Ashcraft KW, Holder TM. Efficacy of partial wrap fundoplication for gastroesophageal reflux after repair of esophageal atresia. In: *Journal of Pediatric Surgery* 1997; 32.
59. Bergmeijer JHLJ, Tibboel D, Hazebroek FWJ. Nissen fundoplication in the management of gastroesophageal reflux occurring after repair of esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 2000; 35(4).
60. Sandgren K, Malmfors G. Balloon dilatation of oesophageal strictures in children. *Eur J Pediatr Surg* 1998; 8(1).
61. Filler RM, Forte V, Fraga JC, Matute J. The use of expandable metallic airway stents for tracheobronchial obstruction in children. *J Pediatr Surg.* 1995; 30(7).
62. Willetts IE, Dudley NE, Tam PKH. Endoscopic treatment of recurrent tracheo-oesophageal fistulae: Long-term results. *Pediatr Surg Int.* 1998; 13(4).
63. Rangecroft L, Bush GH, Lister J, Irving IM. Endoscopic diathermy obliteration of recurrent tracheoesophageal fistulae. *J Pediatr Surg.* 1984; 19(1).

64. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, et al. Comparison of Oral Prednisone and Topical Fluticasone in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: A Randomized Trial in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6(2).
65. Attwood SEA, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia - A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci*. 1993; 38(1).
66. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vöggtlin J. [Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1994; 124(33).
67. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: Improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*. 1995; 109(5).
68. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(5).
69. Hirano I, Furuta GT. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020; 158(4).



70. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, et al. Esophageal Eosinophilic Infiltration Responds to Proton Pump Inhibition in Most Adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9(2).
71. Ingelfinger JR, Furuta GT, Katzka DA: Eosinophilic Esophagitis: definition and differential diagnosis. *N Engl J Med*. 2015; 373.
72. P. H, C. B, P. H, et al. Escalating epidemiology of eosinophilic esophagitis: 21 Years of prospective population-based documentation in Olten county. *Gastroenterology*. 2011; 140(5).
73. Ishimura N, Shimura S, Jiao D, et al. Clinical features of eosinophilic esophagitis: Differences between Asian and Western populations. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 30(1).
74. Desai TK, Stecevic V, Chang CH, Goldstein NS, Badizadegan K, Furuta GT. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc*. 2005; 61(7).
75. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, Kappelman MD. Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12(4).
76. Aceves SS. Food Allergy Testing in Eosinophilic Esophagitis: What the Gastroenterologist Needs to Know. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12(8).

77. Jensen ET, Hoffman K, Shaheen NJ, Genta RM, Dellon ES. Esophageal eosinophilia is increased in rural areas with low population density: Results from a national pathology database. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109(5).
78. Jensen ET, Kappelman MD, Kim HP, Ringel-Kulka T, Dellon ES. Early life exposures as risk factors for pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 57(1).
79. Van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(5).
80. Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis: A Prevalent Disease in the United States That Affects All Age Groups. *Gastroenterology*. 2008; 134(5).
81. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134(5).
82. Sherrill JD, Gao PS, Stucke EM, et al. Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(1).
83. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, et al. Eotaxin-3 and a uniquely

- conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest.* 2006; 116(2).
84. Sleiman PMA, Wang ML, Cianferoni A, et al. GWAS identifies four novel eosinophilic esophagitis loci. *Nat Commun.* 2014;5.
  85. Kottyan LC, Davis BP, Sherrill JD, et al. Genome-wide association analysis of eosinophilic esophagitis provides insight into the tissue specificity of this allergic disease. *Nat Genet.* 2014;46(8).
  86. Katzka DA, Tadi R, Smyrk TC, et al. Effects of Topical Steroids on Tight Junction Proteins and Spongiosis in Esophageal Epithelia of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(11).
  87. van Rhijn BD, Weijenborg PW, Verheij J, et al. Proton Pump Inhibitors Partially Restore Mucosal Integrity in Patients With Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia but Not Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(11).
  88. Sherrill JD, Kc K, Wu D, et al. Desmoglein-1 regulates esophageal epithelial barrier function and immune responses in eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol.* 2014;7(3).
  89. Blanchard C, Stucke EM, Burwinkel K, et al. Coordinate Interaction between IL-13 and Epithelial Differentiation Cluster Genes in Eosinophilic Esophagitis. *J Immunol.* 2010;184(7).

90. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(4).
91. Van Rhijn BD, Van Ree R, Versteeg SA, et al. Birch pollen sensitization with cross-reactivity to food allergens predominates in adults with eosinophilic esophagitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2013;68(11).
92. Akei HS, Mishra A, Blanchard C, Rothenberg ME. Epicutaneous antigen exposure primes for experimental eosinophilic esophagitis in mice. *Gastroenterology*. 2005;129(3).
93. Cho JY, Doshi A, Rosenthal P, et al. Smad3-deficient mice have reduced esophageal fibrosis and angiogenesis in a model of egg-induced eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1).
94. Masterson JC, McNamee EN, Hosford L, et al. Local hypersensitivity reaction in transgenic mice with squamous epithelial IL-5 overexpression provides a novel model of eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2014;63(1).
95. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2).
96. Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, et al. Intravenous anti-IL-13 mAb

- QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2).
97. Mulder DJ, Mak N, Hurlbut DJ, Justinich CJ. Atopic and non-atopic eosinophilic oesophagitis are distinguished by immunoglobulin E-bearing intraepithelial mast cells. *Histopathology.* 2012;61(5).
98. Straumann A, Bauer M, Fischer B, Blaser K, Simon HU. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a TH2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(6).
99. Noti M, Wojno EDT, Kim BS, et al. Thymic stromal lymphopoietin-elicited basophil responses promote eosinophilic esophagitis. *Nat Med.* 2013;19(8).
100. Lexmond WS, Neves JF, Nurko S, et al. Involvement of the iNKT cell pathway is associated with early-onset eosinophilic esophagitis and response to allergen avoidance therapy. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(5).
101. Rocha R, Vitor AB, Trindade E, et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. *Eur J Pediatr.* 2011;170(11).
102. Mishra A, Schlotman J, Wang M, Rothenberg ME. Critical role for adaptive T cell immunity in experimental eosinophilic esophagitis in mice. *J Leukoc Biol.* 2007;81(4).
103. Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. Elimination

- diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; Food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology*. 2012;142(7).
104. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology*. 2014;147(3).
  105. Nicodème F, Hirano I, Chen J, et al. Esophageal Distensibility as a Measure of Disease Severity in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9).
  106. Lee J, Huprich J, Kujath C, et al. Esophageal Diameter Is Decreased in Some Patients With Eosinophilic Esophagitis and Might Increase With Topical Corticosteroid Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(5).
  107. Beppu LY, Anilkumar AA, Newbury RO, Dohil R, Broide DH, Aceves SS. TGF- $\beta$ 1-induced phospholamban expression alters esophageal smooth muscle cell contraction in patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5).
  108. Muir AB, Dods K, Noah Y, et al. Esophageal epithelial cells acquire functional characteristics of activated myofibroblasts after undergoing an epithelial to mesenchymal transition. *Exp Cell Res*. 2015;330(1).
  109. Kagalwalla AF, Akhtar N, Woodruff SA, et al. Eosinophilic esophagitis: Epithelial mesenchymal transition contributes to esophageal remodeling and

- reverses with treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5).
110. Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, et al. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: Similarities and differences. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2012;67(4).
  111. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology*. 2013;145(6).
  112. 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;62(4).
  113. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, et al. Clinical, Endoscopic, and Histologic Findings Distinguish Eosinophilic Esophagitis From Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(12).
  114. Menard-Katcher C, Swerdlow MP, Mehta P, Furuta GT, Fenton LZ. Contribution of esophagram to the evaluation of complicated pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(5).
  115. Gentile N, Katzka D, Ravi K, et al. Oesophageal narrowing is common and frequently under-appreciated at endoscopy in patients with oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(11-12).

116. Kia L, Hirano I. Advances in the endoscopic evaluation of eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016;32(4).
117. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, Melin-Aldana H, Li BUK, Hirano I. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3).
118. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. In: *Gastroenterology*. Vol 155. ; 2018.
119. Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Mod Pathol*. 2015;28(3).
120. Ravi K, Talley NJ, Smyrk TC, et al. Low grade esophageal eosinophilia in adults: An unrecognized part of the spectrum of eosinophilic esophagitis? *Dig Dis Sci*. 2011;56(7).
121. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(2).
122. Sridhara S, Ravi K, Smyrk TC, et al. Increased Numbers of Eosinophils, Rather Than Only Etiology, Predict Histologic Changes in Patients With



Esophageal Eosinophilia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7).

123. Alexander JA, Jung KW, Arora AS, et al. Swallowed Fluticasone Improves Histologic but Not Symptomatic Response of Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7).
124. Straumann A. Treatment of eosinophilic esophagitis: Diet, drugs, or dilation? *Gastroenterology*. 2012;142(7).
125. Spergel JM. Eosinophilic esophagitis in adults and children: Evidence for a food allergy component in many patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(3).
126. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5).
127. 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;146(7).
128. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of Six-Food Elimination Diet on Clinical and Histologic Outcomes in Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(9).
129. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodríguez-Sánchez J, Sanchez-Cazalilla

- M, Lucendo AJ. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5).
130. Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: A prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3).
131. Katzka DA, Geno DM, Ravi A, et al. Accuracy, safety, and tolerability of tissue collection by cytosponge vs endoscopy for evaluation of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(1).
132. Cheng E, Zhang X, Huo X, et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut.* 2013;62(6).
133. Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Markers of Eosinophilic Inflammation for Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis and Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia: A Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(12).
134. Molina-Infante J, Katzka DA. Proton-pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30(4).
135. Wen T, Dellon ES, Moawad FJ, Furuta GT, Aceves SS, Rothenberg ME.

- Transcriptome analysis of proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia reveals proton pump inhibitor-reversible allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1).
136. Aceves SS, Newbury RO, Chen D, et al. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2010;65(1).
137. Blanchard C, Mingler MK, Vicario M, et al. IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: Transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6).
138. Butz BK, Wen T, Gleich GJ, et al. Efficacy, dose reduction, and resistance to high-dose fluticasone in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2014;147(2).
139. Gupta SK, Vitanza JM, Collins MH. Efficacy and safety of oral budesonide suspension in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(1).
140. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2010;139(5).
141. Kuchen T, Straumann A, Safroneeva E, et al. Swallowed topical corticosteroids reduce the risk for long-lasting bolus impactions in

- eosinophilic esophagitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(9).
142. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2012;143(2).
143. Hübner M, Hochhaus G, Derendorf H. Comparative pharmacology, bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of inhaled glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2005;25(3).
144. Moawad FJ, Cheatham JG, Dezee KJ. Meta-analysis: The safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(7).
145. Abonia JP, Wen T, Stucke EM, et al. High prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with inherited connective tissue disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2).
146. Jensen ET, Eluri S, Lebwohl B, Genta RM, Dellon ES. Increased Risk of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis in Patients With Active Celiac Disease on Biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(8).
147. Mulder DJ, Hookey LC, Hurlbut DJ, Justinich CJ. Impact of Crohn Disease on Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(2).
148. Lipka S, Keshishian J, Boyce HW, Estores D, Richter JE. The natural history

- of steroid-naïve eosinophilic esophagitis in adults treated with endoscopic dilation and proton pump inhibitor therapy over a mean duration of nearly 14 years. *Gastrointest Endosc.* 2014;80(4).
149. Van Rhijn BD, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Disease duration determines health-related quality of life in adult eosinophilic esophagitis patients. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(6).
150. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Long-Term Budesonide Maintenance Treatment Is Partially Effective for Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(5).
151. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1).
152. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(1).
153. Salgado KVS, Rocca AM. Eosinophilic esophagitis and esophageal atresia: Coincidence or causality? *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(1).
154. Lardenois E, Michaud L, Schneider A, et al. Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in Adolescents with Esophageal Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(1).

155. Chan LJ, Tan L, Dhaliwal J, Briglia F, Clarkson C, Krishnan U. Treatment outcomes for eosinophilic esophagitis in children with esophageal atresia. *Dis Esophagus*. 2016;29(6).
156. Dhaliwal J, Tobias V, Sugo E, et al. Eosinophilic esophagitis in children with esophageal atresia. *Dis Esophagus*. 2014;27(4).
157. Tambucci R, Rea F, Angelino G, et al. Eosinophilic esophagitis in esophageal atresia: Tertiary care experience of a “selective” approach for biopsy sampling. *World Allergy Organ J*. 2020;13(4).
158. Dingemann C, Eaton S, Aksnes G, et al. ERNICA Consensus Conference on the Management of Patients with Long-Gap Esophageal Atresia: Perioperative, Surgical, and Long-Term Management. *Eur J Pediatr Surg*. 2021;31(3).
159. Madeleine A, Audrey N, Rony S, David S, Frédéric G. Long term digestive outcome of œsophageal atresia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022;56-57.
160. Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: A morphological feature of acid reflux- damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology*. 1996;111(5).
161. O’Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, et al. Pathophysiology of Eosinophilic

- Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2).
162. Pali-Schöll I, Jensen-Jarolim E. Anti-acid medication as a risk factor for food allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2011;66(4).
163. Krishnan U, Lijuan C, Andrew GJ, Rothenberg ME, Wen T. Analysis of eosinophilic esophagitis in children with repaired congenital esophageal atresia. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(4).
164. Gorter RR, Heij HA, Van Der Voorn JP, Kneepkens CMF. Eosinophilic esophagitis after esophageal atresia: Is there an association? Case presentation and literature review. *J Pediatr Surg*. 2012;47(6).
165. Krishnan U. Eosinophilic Esophagitis in Children with Esophageal Atresia. *Eur J Pediatr Surg*. 2015;25(4).
166. Kassabian S, Baez-Socorro V, Sferra T, Garcia R. Eosinophilic esophagitis in patients with esophageal atresia and chronic dysphagia. *World J Gastroenterol*. 2014;20(47).
167. Batres LA, Liacouras C, Schnauffer L, Mascarenhas MR. Eosinophilic esophagitis associated with anastomotic strictures after esophageal atresia repair. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35(2).
168. Yamada Y, Nishi A, Kato M, et al. Esophagitis with eosinophil infiltration associated with congenital esophageal atresia and stenosis. In: *International*

*Archives of Allergy and Immunology*. Vol 161. ; 2013.

169. Oliveira C, Zamakhshary M, Marcon P, Kim PCW. Eosinophilic esophagitis and intermediate esophagitis after tracheoesophageal fistula repair: a case series. *J Pediatr Surg*. 2008;43(5).
170. Pesce M, Krishnan U, Saliakellis E, et al. Is There a Role for pH Impedance Monitoring in Identifying Eosinophilic Esophagitis in Children with Esophageal Atresia? *J Pediatr*. 2019;210.
171. Kedika RR, Souza RF, Spechler SJ. Potential anti-inflammatory effects of proton pump inhibitors: A review and discussion of the clinical implications. *Dig Dis Sci*. 2009;54(11).