



L'esofagite eosinofila: una possibile complicanza dell'immunoterapia orale per alimenti

a cura della Commissione
Allergie Alimentari della
SIAIP

Annamaria Bianchi¹
Barbara Cuomo²
Elvira Verduci³
Francesca Atzeri⁴
Francesca Ferrara⁵
Giulia Brindisi⁶
Giusy Romano⁷
Mauro Calvani¹ (coordinatore)

¹ UOC di Pediatria, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma; ² UOC Pediatria, Ospedale Belcolle, Viterbo; ³ Dipartimento di Scienze della Salute Università degli Studi di Milano; ⁴ UOC Pediatria Neonatologia ASST Rhodense P.O. Garbagnate Milanese; ⁵ Unità Operativa di Pediatria, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano; ⁶ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Roma La Sapienza; ⁷ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università "Magna Graecia" di Catanzaro

Parole chiave: esofagite eosinofila, allergia alimentare IgE mediata, immunoterapia orale per alimenti

Corrispondenza

Annamaria Bianchi
UOC di Pediatria ed Ambulatorio Allergologico Pediatrico, Ospedale San Camillo Forlanini, Roma
E-mail: annamaria.bianchi9@yahoo.it

Abstract

L'esofagite eosinofila (EoE) è stata recentemente annoverata come possibile grave complicanza dell'immunoterapia orale per alimenti (OIT), forma attiva di trattamento nei pazienti con allergia alimentare IgE-mediata. Essa può insorgere sia nella fase di induzione che, più spesso, nella fase di mantenimento, fino anche a 3 anni dal suo inizio. I dati in letteratura dimostrano che la maggior parte dei pazienti va incontro a remissione clinico/istologica della malattia dopo interruzione dell'OIT, con o senza concomitante trattamento farmacologico iniziale, e che la remissione clinica viene poi mantenuta nel tempo con proseguimento della sola dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT, a dimostrazione del nesso causale. Il sintomo di esordio più comune è il dolore addominale cronico, spesso causa di interruzione dell'OIT e che recede alla sua sospensione senza che abitualmente venga condotto alcun tipo di approfondimento diagnostico. Questo induce a pensare che l'attuale prevalenza (2,7%) dell'EoE in corso di OIT sia sottostimata. È opportuno, quindi, prima di avviare una immunoterapia orale per alimenti: 1) avvisare il paziente e la famiglia di questa possibile complicanza; 2) chiedere al paziente se ha una precedente storia di sintomi gastrointestinali suggestivi di EoE che, in tal caso, andrebbe indagata prima di avviare l'OIT (EGDS con biopsia); 3) monitorare il paziente durante tutto il trattamento al fine di identificare precocemente la sua insorgenza.

Introduzione

L'immunoterapia orale per alimenti (OIT) costituisce la più efficace e più studiata forma attiva di trattamento nei pazienti con allergia alimentare IgE-mediata, ancora oggi confinata ad ambiti clinici di ricerca o a centri clinici con riconosciuta esperienza per il fatto di essere gravata da effetti collaterali gravi tra cui, oltre all'anafilassi, è stata di recente annoverata anche l'esofagite eosinofila¹.

L'esofagite eosinofila (EoE), patologia emergente degli ultimi anni, è una malattia cronica immuno-mediata dell'esofago, caratterizzata da segni clinici di disfunzione esofagea e da un severo infiltrato infiammatorio eosinofilo (≥ 15 eos/hpf) in 1 o più biopsie esofagee². Si ritiene che la flogosi locale eosinofila sia più spesso indotta da un meccanismo immunologico mediato da allergeni alimentari, in particolare in età pediatrica, mentre in età adulta anche gli aeroallergeni potrebbero essere coinvolti³. A dimostrazione del ruolo svolto dagli alimenti, Spergel et al. hanno evidenziato che in una corte di 739 bambini con EoE ben il 40% presenta remissione istologica con l'eliminazione dalla dieta di un singolo alimento e recidiva alla sua reintroduzione; il restante 60% va incontro a remissione con diete di esclusione di multipli alimenti o con dieta elementare⁴. In età scolare e nel bambino piccolo i sintomi più comunemente riferiti sono i sintomi da reflusso gastroesofageo, il vomito, il dolore addominale, il rifiuto del cibo e l'arresto della crescita mentre nell'adolescente ed in età adulta predominano la disfagia per cibi solidi, l'occlusione esofagea da bolo alimentare e la difficoltà di deglutizione associata a dolore toracico³.

Il trattamento si basa su diete di esclusione di alimenti e sull'uso di steroidi topici, quali il *fluticasone propionato spray*, spruzzato e deglutito, e la *budesonide viscosa orale*, quest'ultimi capaci di indurre remissione istologica rispettivamente nel 50-65% e 52-86% dei casi ⁵. Tali percentuali sono in generale più basse a quelle ottenute con la **dieta elementare** (formule a base di aminoacidi), con la **dieta empirica** (eliminazione dei 6 allergeni alimentari più comuni quali latte, grano, uovo, soia, arachidi/frutta secca, pesce/crostacei) o con la **dieta specifica** (eliminazione degli alimenti positivi agli SPT e/o atopy patch test), che inducono remissione istologica rispettivamente nel 90,8%, 72,1% e 45,5% dei casi ⁶. Più recentemente, quali varianti della dieta empirica, sono state proposte diete di eliminazione di 4 alimenti (latte, uovo, grano e legumi) o diete di eliminazione di solo latte che garantiscono una buona percentuale di remissione della malattia, pari rispettivamente al 71% e 65%, in studi condotti su popolazioni pediatriche ^{7,8}. Laddove raggiunta la remissione clinica ed istologica con l'utilizzo di diete di esclusione di plurimi alimenti, step successivo sarà la reintroduzione sequenziale degli stessi al fine di identificare l'alimento o gli alimenti trigger, causa di una sua riattivazione (≥ 15 eos/hpf) ⁹. Per i noti effetti collaterali l'uso di corticosteroidi sistemici è limitato a situazioni di emergenza, quali severa disfagia e calo ponderale². Gli inibitori di pompa (IPP), la cui mancata risposta al trattamento era condizione necessaria per far diagnosi di EoE², oggi costituiscono, secondo linee guida più recenti ^{10,11}, una possibile opzione terapeutica prima della dieta e dell'uso di steroidi, vista la dimostrata efficacia in una buona percentuale di pazienti (50,5%) ¹².

T Trattandosi di una malattia cronica la remissione deve essere garantita dal prosieguo del trattamento, sia esso dietetico o farmacologico. Mentre la totalità dei pazienti che proseguono la dieta di esclusione dell'alimento/i trigger mantengono la remissione clinica ed istologica a 3 e 5 anni, senza necessità di somministrare farmaci ¹³⁻¹⁵, percentuali più basse sono ottenute con uso di cortisonici topici pari a 36% a 50 settimane in una popolazione adulta trattata con budesonide sospensione orale ¹⁶ e 59% e 63% rispettivamente a 13-24 mesi e > 2 anni in una popolazione di bambini responders a fluticasone spray deglutito ¹⁷. Per quanto riguarda i PPI due studi, uno condotto su adulti e l'altro su bambini, hanno dimostrato rispettiva-

mente il 73% ed il 78% mantenevano remissione della malattia a distanza di un anno dal raggiungimento della dose minima efficace ^{18,19}.

Scopo del presente articolo è quello di analizzare, sulla base dei dati pubblicati in letteratura, quali sono gli elementi che inducono a pensare che l'EoE sia una possibile complicanza della OIT per alimenti e quali sono i comportamenti utili ad una sua precoce identificazione.

Prevalenza della esofagite eosinofila dopo OIT per alimenti

La segnalazione di casi di EoE insorti in corso di OIT per alimenti (latte, arachide e uovo) è recente ed è legata a studi pubblicati dal 2009 in poi. Nell'unica metanalisi pubblicata sull'argomento ²⁰, in cui inclusi solo i lavori con conferma istologica della diagnosi (≥ 15 eos/hpf), la prevalenza è pari a 2.72%; si tratta prevalentemente di case reports e studi di coorte (Tab. Ia). Successivamente a questa metanalisi sono stati pubblicati altri 5 studi ³³⁻³⁷, di cui due prospettici, che hanno segnalato percentuali di prevalenza superiori (Tab. Ib). Da sottolineare che la percentuale segnalata dallo studio Burk ³⁶ (15%) è viziata dal fatto che uno dei 2 pazienti presentava sintomi suggestivi di EoE già prima di iniziare l'OIT, con peggioramento del quadro clinico dopo l'inizio della stessa.

A distanza di quanto tempo dall'inizio dell'OIT per alimenti può insorgere una EoE?

Analizzando i soli lavori di cui abbiamo dati completi al riguardo emerge, come mostrato nella Tabella II, che l'EoE può insorgere in qualunque momento in corso di OIT, più raramente nella fase di induzione, più spesso in quella di mantenimento fino anche a distanza di 3 anni dal suo inizio.

Ma possiamo essere certi che EoE non fosse già presente prima di iniziare l'OIT per alimenti?

Una delle criticità di tutti gli studi, in cui presenti informazioni al riguardo, è che in nessuno dei pazienti, tranne in due casi ^{31,35}, era stata effettuata una indagine endoscopica con prelievo bioptico prima di iniziare l'OIT, così da escludere la preesistenza della malattia (Tab. II). Va, altresì, sottolineato come nella storia di

Tabella I. Studi in cui segnalati casi di EoE (diagnosticata istologicamente) insorta dopo OIT per alimenti.

a) Studi inclusi nella metanalisi di Lucendo et al., 2014 ²⁰						
Studi	Popolazione	Tipo di OIT	N	Disegno	Indicatore dell'outcome	Prevalenza EoE dopo OIT (%)
Abstract						
Mansfield et al., 2009 ²¹	Bambini ed adulti	OIT arachide	25	Retrospettivo	1/25 sviluppavano EoE dopo OIT	4,00
Wasserman et al., 2011 ²²	Non riportato	OIT arachide	75	Retrospettivo	4/75 sviluppavano EoE dopo OIT	5,33
Antunes et al., 2011 ²³	Bambino	OIT latte	1	Case report	1 sviluppava EoE dopo OIT	-
Vickery et al., 2011 ²⁴	Non riportato	OIT arachide	44	Retrospettivo	1/44 sviluppava EoE dopo OIT	2,27
Stein et al., 2012 ²⁵	Bambini	OIT latte	247	Retrospettivo	3/247 sviluppavano EoE dopo OIT	1,21
Ibrahim et al., 2013 ²⁶	Bambino	OIT latte	1	Case report	1 sviluppava EoE dopo OIT	-
Sigimoto et al., 2013 ²⁷	Bambini	OIT (uovo, latte, grano)	101	Retrospettivo	1/101 sviluppava EoE dopo OIT	0,99
Nowak-Wegrzyn et al., 2013 ²⁸	Bambini	latte baked	38	Retrospettivo	2/38 sviluppavano EoE dopo OIT	5,26
Articoli completi						
Hofmann et al., 2009 ²⁹	Bambini	OIT arachide	28	Retrospettivo	1/28 sviluppava EoE dopo OIT	3,57
Ridolo et al., 2011 ³⁰	Bambino	OIT uovo	1	Case report	1 sviluppava EoE dopo OIT	-
Sánchez-García et al., 2012 ³¹	Bambini	OIT latte	110	Retrospettivo	3/110 sviluppavano EoE dopo OIT	2,72
Fuentes-Aparicio et al., 2013 ³²	Bambini	OIT uovo	40	Trial randomizzato	1/40 sviluppavano EoE dopo OIT	2,5
b) Studi pubblicati successivamente alla metanalisi di Lucendo et al., 2014 ²⁰						
Studi	Populatione	Tipo di OIT	N	Disegno	Indicatore dell'outcome	Prevalenza EoE dopo OIT (%)
Morais-Silva et al., 2014 ³³	Bambini	OIT latte	30	Retrospettivo	1/30 developed EoE	3,3
Semancik et al., 2016 ³⁴	Bambini	OIT arachide	3	Serie di case report	3 developed EoE	-
Echeverría-Zudaire et al., 2016 ³⁵	Bambini	OIT latte, uovo	128	Prospettico	8 /128 developed PEGDs (6 EoE and 2 EoGE)	6,2
Burk et al., 2017 ³⁶	Bambini	OIT arachide con omalizumab	13	Prospettico	2 /13 developed EoE	15
Gómez Torrijos et al., 2017 ³⁷	Bambini	OIT latte	57	Retrospettivo	3 /57 developed EoE	5,2%

Tabella II. Studi in cui vengono specificati tempo di insorgenza della EoE dopo inizio dell'OIT e preesistenza di sintomi gastrointestinali ed esecuzione di EGDS prima dell'avvio dell'OIT.

Studi	EoE dopo OIT (n.)	Fase di insorgenza della EoE rispetto all'avvio dell'OIT	Sintomi gastrointestinali prima dell'OIT	EGDS prima dell'OIT
Hofmann et al., 2009 ²⁹	1	Fase di mantenimento	Informazioni insufficienti	Informazioni insufficienti
Ridolo et al., 2011 ³⁰	1	Fase di mantenimento (a 7 mesi dal suo inizio)	Ns	-
Sánchez-García et al., 2012 ³¹	3	Fase di mantenimento (a 3-14 mesi dal suo inizio)	No ad eccezione di un paziente con sospetto RGE	Un paziente con sospetto REG: negativa EoE
Fuentes-Aparicio et al., 2013 ³²	1	Durante l'OIT	informazioni insufficienti	Informazioni insufficienti
Morais-Silva et al., 2014 ³³	1	Fase di induzione	No	-
Semancik et al., 2016 ³⁴	3	Fase di induzione - mantenimento	Ns	-
Echeverría-Zudaire et al., 2017 ³⁵	8 (6 EoE, 2 EoGE)	Fase di induzione - mantenimento (a 15-48 mesi dall'avvio del mantenimento)	No ad eccezione di un paziente con sospetta celiachia	Un paziente con sospetta malattia celiaca: negativa per EoE
Burk et al., 2017 ³⁶	2	Fase di mantenimento (a 2-3 mesi dal suo inizio)	Ns ad eccezione di un paziente con lieve intermittente disfagia un anno prima di iniziare l'OIT	-
Gómez Torrijos et al., 2017 ³⁷	3	Fase di mantenimento (a 24-36 mesi dal suo inizio)	Ns	-

No: specificata dagli autori l'assenza di sintomi gastrointestinali prima dell'OIT; Ns: in anamnesi non specificata l'assenza di sintomi gastrointestinali prima di iniziare OIT; EoE: esofagite eosinofila; EoGE: gastroenterite eosinofila; EGDS: esofagogastroduodenoscopia; RGE: reflusso gastroesofageo

tali pazienti non fossero annoverati sintomi clinici gastrointestinali di sospetto, ancor più per quei lavori in cui ciò è specificatamente segnalato^{31 33 35}. Questo dato lascia supporre che l'EoE sia insorta come conseguenza dell'OIT.

Su quali basi possiamo affermare che EoE è una potenziale complicanza della OIT per alimenti?

Come ricordato nella premessa, la remissione clinica nonché la risoluzione dell'infiammazione eosinofila con la dieta di esclusione (alimento/i trigger) ed il mantenimento della sua efficacia nel tempo è un forte indicatore della interazione locale tra allergeni alimentari ingeriti ed il sistema immunitario della mucosa esofagea e del ruolo cruciale svolto dall'alimento nella patogenesi della EoE. Dall'analisi degli studi che forniscano dati com-

pleti al riguardo, in tutti i pazienti (n. 13) viene data indicazione di sospendere l'OIT nel sospetto che questa potesse essere fattore causale^{30 31 33 34 36 37} (Tab. III): unica eccezione lo studio di Echeverría-Zudaire³⁵, che verrà analizzato separatamente.

Di questi 13 pazienti, 7 sono stati sottoposti a sola dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT mentre 6 pazienti, in generale con sintomatologia più grave (*disfagia, occlusione esofagea da bolo alimentare, calo ponderale*), hanno inizialmente effettuato un concomitante ciclo di trattamento con steroidi topici o orali e/o PPI, al fine di indurre una più rapida remissione. Al follow-up dopo l'iniziale trattamento (più frequentemente dopo 3-4 mesi), 9 di 13 pazienti hanno presentato remissione clinica ed istologica della malattia. Di questi nove, uno era stato sottoposto a concomitante ciclo di

Tabella III. Studi in cui viene indicata sospensione dell'OIT per alimenti dopo la diagnosi di EoE e relativi risultati.

Pazienti	Età, Sesso	Tipo di OIT	Sintomi di sospetto	Istologia (n. eos/hpf)	Trattamento iniziale	Follow-up dopo trattamento iniziale	Trattamento successivo	Follow-up successivi
Ridolo 2011 ³⁰								
Caso	11 aa M	Uovo	Disfagia per cibi solidi e dispepsia	23 eos/hpf	Interruzione OIT + steroidi orali (per 3 mesi)	Miglioramento clinico a 3 mesi, (non effettua controllo istologico)	Dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT	Remissione clinica ed istologia ad 1 anno
Sánchez-García 2012 ³¹								
Caso 1	3 a 9 m M	Latte	Difficoltà di alimentazione, astenia, rallentamento della crescita, disturbi del sonno	35, 35, 40 eos/hpf	Interruzione OIT + PPI e fluticasone topico (per 2 mesi)	Remissione clinica ed istologica a 3 mesi	Dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT	Remissione clinica a 20 mesi (non controllo istologico)
Caso 2	11 a M	Latte	Dolore retrosternale, disfagia	30, 25,25 eos/hpf	Interruzione OIT + PPI e fluticasone topico (per 2 mesi)	Remissione clinica ed istologica a 3 mesi	Dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT	Remissione clinica a 12 mesi (non controllo istologico)
Caso 3	14 a M	Latte	Dolori addominali, anoressia e perdita di peso	100 eos/hpf	Interruzione OIT, ma continua assunzione di alimenti con tracce di latte	Remissione clinica ma persistenza di lieve infiltrato eosinofilo (10, 5, 19 eos/hpf) a 8 mesi	Dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT (non specificato se continua assunzione di tracce)	Remissione clinica a 12 mesi (non controllo istologico)
Morais-Silva 2014 ³³								
Caso	3 a 9 m F	Latte	Vomito ingravescente e disidratazione	20 eos/hpf	Interruzione OIT + fluticasone topico (per 4 mesi)	Remissione clinica ed istologica a 4 mesi	Dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT	Remissione clinica ed istologica a 12 e 27 mesi
Semancik 2016 ³⁴								
Caso 1	6 a M	Arachide	Vomito, peggioramento di una preesistente tosse cronica attribuita a GERD	30-40 eos/hpf	Interruzione OIT + PPI (per periodo non specificato)	Remissione clinica ed istologica a 4 mesi	-	-
Caso 2	11 a M	Arachide	Vomito e nausea	25-30 eos/hpf	Interruzione OIT	Remissione clinica ed istologica a 3 mesi	-	-

continua

Tabella III. (segue)

Pazienti	Età, Sesso	Tipo di OIT	Sintomi di sospetto	Istologia (n. eos/hpf)	Trattamento iniziale	Follow-up dopo trattamento iniziale	Trattamento successivo	Follow-up successivi
Caso 3	7 a M	Arachide	Disfagia	50-60 eos/hpf	Interruzione OIT	Miglioramento clinico ma persistenza di lieve infiltrato eosinofilo (15-18 eos/hpf) a 3 mesi	Dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT + PPI (per 4 mesi) con invariato infiltrato eosinofilo ↓ Aggiunta dieta priva di latte	Remissione clinica ed istologica a 6 mesi
Burk 2016 ³⁶								
Caso 1	17 a F	Arachide + Omalizumab [^]	Disfagia ed epigastralgia (lieve disfagia intermittente già presente 1 anno prima dell'OIT e padre con EoE)	50,100 eos/hpf	Interruzione OIT	Remissione clinica, persistenza di lieve flogosi eosinofila (9, 16 eos/hpf) a 2 mesi	Dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT	Dopo 13 mesi di nuovo ricorrente disfagia e peggioramento istologico. Non risposta a PPI, inizia cortisonico topico ed indirizzata al gastroenterologo
Caso 2	18 aa M	Arachide + Omalizumab [^]	Inizialmente epigastralgia, più tardi tosse durante i pasti, oppressione toracica, perdita di peso	21, 52 eos/hpf	Interruzione OIT, ma continua assunzione di minime quantità di arachide (40-70 mg proteine/die)	Remissione clinica, persistenza di lieve flogosi eosinofila (4,6 eos/hpf) a 2 mesi	Dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT rigorosa	Remissione clinica a 3 aa e 6 m (non controllo istologico)
Gómez Torrijos 2017 ³⁷								
Caso 1	13 a M	Latte	Disfagia, occlusione esofagea da bolo alimentare, episodi di soffocamento che risolvevano bevendo liquidi	30,30 eos/hpf	Interruzione OIT, (per 2 mesi assume tracce dell'alimento con un episodio di anafilassi per cui successiva dieta di esclusione rigorosa) + fluticasone topico (per 2 mesi) + PPI (per 9 mesi)	Remissione clinica ed istologica a 9 mesi	Dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT	Remissione clinica a 5 anni (non controllo istologico)

continua

Tabella III. (segue)

Pazienti	Età, Sesso	Tipo di OIT	Sintomi di sospetto	Istologia (n. eos/hpf)	Trattamento iniziale	Follow-up dopo trattamento iniziale	Trattamento successivo	Follow-up successivi
Caso 2	11 a M	Latte	Disfagia per solidi, senso di soffocamento	30 eos/hpf	Interruzione OIT	Remissione clinica ed istologica a 4 mesi	Dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT (un episodio di anafilassi per tracce di latte)	Remissione clinica a 5 anni (non controllo istologico)
Caso 3	8 a M	Latte	Dolore retrosternale dopo assunzione di cibi solidi	Almeno 30 eos/hpf	Interruzione OIT	Remissione clinica ad 1 mese; remissione istologica a 2 anni	Dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT	Remissione clinica a 5 anni (non controllo istologico)

^ omalizumab iniziato 4 mesi prima di avviare l'OIT e sospeso dopo 1 mese dopo il raggiungimento della dose di mantenimento

steroidi orali, quattro a concomitante ciclo di steroidi topici di cui 3 con associato PPI ed uno a concomitante ciclo di solo PPI. L'aspetto più rilevante è che questi 9 pazienti nel follow-up successivo (da 1 a 5 anni) sono rimasti clinicamente asintomatici con prosieguo della sola dieta di eliminazione dell'alimento usato all'OIT, a sostegno dell'ipotesi che questa fosse stata la causa scatenante. In considerazione del fatto che l'assenza dei sintomi non equivale ad una remissione istologica in tutti i casi ³⁸, il limite di alcuni studi è rappresentato dal fatto che dei 6 pazienti che avevano ricevuto, oltre alla dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT, anche un iniziale concomitante trattamento farmacologico (steroidi topici/orali e/o PPI), solo 2 avevano effettuato controllo istologico a distanza dal prosieguo della sola dieta di esclusione, confermandone il rapporto causale.

Due pazienti (caso 3 dello studio di Sánchez-García e caso 2 dello studio di Burks) che avevano continuato ad assumere nella dieta minime quantità di alimento usato all'OIT sono andati incontro a remissione clinica ma non a completa remissione istologica, non documentata dopo successiva rigorosa dieta di esclusione. Una mancata risposta alla dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT è stata riscontrata in 2 dei 13 pazienti. In un caso (caso 3 dello studio di Semancik) l'EoE, per quanto insorta dopo OIT per arachide, è

andata incontro a remissione completa solo dopo che dalla dieta era stata eliminata non solo l'arachide, ma anche il latte. Nel secondo caso (caso 1 dello studio di Burks) l'EoE era probabilmente preesistente (disfagia lieve intermittente), anche se non riconosciuta, e si era aggravata clinicamente dopo l'avvio dell'OIT per arachide; all'interruzione dell'OIT è seguito un temporaneo miglioramento con successiva riacutizzazione per la quale si è reso necessario trattamento farmacologico. Diversa la strategia terapeutica adottata nello studio prospettico di Echeverría-Zudaire ³⁵. Otto di 128 bambini sottoposti ad OIT per latte (n. 97) e uovo (n. 31), hanno sviluppato EoE in 6 casi e gastroenterite eosinofila (EoGE) in 2 casi, uno con interessamento esofageo/duodenale, l'altro esofageo/colico. Lo studio era stato disegnato al fine di individuare, attraverso un mirato e prolungato follow-up, l'insorgenza di malattie gastrointestinali eosinofile quali possibili complicanze dell'OIT per alimenti e questo potrebbe giustificare la più alta prevalenza (6,25%) rispetto ad altri studi. All'arruolamento viene specificato che nessuno dei pazienti presentava sintomi gastrointestinali suggestivi di patologie gastrointestinali eosinofile prima di iniziare OIT. In merito al trattamento, dei 6 pazienti che avevano sviluppato EoE dopo OIT (tutti con latte), la sospensione dell'OIT era stata decisa solo in un paziente che aveva presentato precocemente, durante la fase di incremento delle dosi,

sintomi suggestivi di esofagite e i cui genitori avevano rifiutato trattamento farmacologico, con il risultato di una remissione clinica ed istologica della malattia. Negli altri 5 pazienti l'OIT non era stata interrotta ed era stata avviata terapia farmacologica (PPI con o senza fluorocorticoide) con remissione clinica ed istologica in 3 casi, remissione clinica ma persistenza della flogosi eosinofila in un caso, documentazione della sola remissione clinica in un altro caso per rifiuto del controllo istologico. I due pazienti che avevano sviluppato EoGE, in quanto affetti da sintomi più gravi, erano stati trattati sia con dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT che con PPI e steroidi (topici o orali) ed entrambi erano andati incontro a remissione clinica ed istologica. Nello studio non viene precisato se per tali pazienti la remissione venisse poi mantenuta nel tempo e con quale tipo di trattamento. Considerazione importante è che nel lavoro Echeverría-Zudaire³⁵ il sintomo più frequente con cui una malattia gastrointestinale eosinofila esordisce è rappresentato dal dolore addominale (6/8 casi), seguito dal vomito (5 casi) e dalla disfagia (3 casi); sintomi più severi erano presenti nei due pazienti con EoGE. Una recente review di Barbank et al.³⁹ sottolinea che mediamente il 10-20% (fino anche al 36%) dei pazienti sottoposti a OIT per alimenti interrompono il trattamento e tra le cause di interruzione, oltre alle reazioni anafilattiche o ad altre reazioni acute, la più frequente è rappresentata dal dolore addominale cronico, sintomo che comunemente non viene indagato ma che scompare dopo interruzione del trattamento. Il dato è confermato da un recente lavoro di Mori et al.⁴⁰ che mostra come in una popolazione di 74 bambini sottoposti ad OIT per latte, l'asma ed i sintomi gastrointestinali cronici siano i più comuni effetti collaterali che impediscono il completamento o il proseguimento dell'OIT. In particolare sintomi GI cronici sono più frequentemente presenti nei pazienti che devono ridurre la loro dose giornaliera di latte dopo 1-2 mesi dal raggiungimento della dose di mantenimento (*step-down therapy*) (71,4%) e in quelli che devono interrompere l'OIT (46,1%) rispetto a quelli che raggiungono una desensibilizzazione parziale alla fine dello studio (36,3%), categoria di pazienti in cui l'evento avverso prevalente è, invece, rappresentato dall'asma (63,6%). I sintomi gastrointestinali più frequentemente

descritti nello studio della Mori sono dolore addominale, nausea, vomito, riduzione dell'appetito e disfagia, compatibili per tipologia e cronicità con lo sviluppo di una EoE. Gli autori sottolineano però, che non essendo stata eseguito in nessuno di tali pazienti un accertamento endoscopico, la potenziale diagnosi di EoE in corso di OIT rimane solo una ipotesi diagnostica. Tutte queste osservazioni ci inducono a pensare che la prevalenza di EoE in corso di OIT possa essere superiore a quella rilevata dalla metanalisi di Lucendo²⁰ e che probabilmente in alcuni casi i dolori addominali cronici, causa di interruzione dell'OIT e che recedono dopo sospensione del trattamento, potrebbero essere espressione di una EoE non diagnosticata, in quanto tali pazienti non sono abitualmente sottoposti ad ulteriore approfondimento diagnostico.

Indicazioni pratiche in caso di inizio di OIT per alimenti

Prima di iniziare un'immunoterapia orale per alimenti sarebbe bene:

1. Chiedere se il paziente ha una storia di sintomi gastrointestinali; se presenti, il paziente va sottoposto ad EGDS con biopsia prima di avviare l'OIT per escludere una EoE.
2. Informare il paziente e la famiglia del possibile rischio di sviluppare una EoE (o EoGE), quale possibile complicanza del trattamento, evidenziando che tale rischio aumenta in caso di familiarità; avere un fratello affetto da EoE aumenta il rischio di sviluppare la malattia di circa 80 volte rispetto alla popolazione generale.
3. Monitorare il paziente durante tutto il periodo di trattamento, sia nella fase di induzione e che in quella di mantenimento, con un attento e prolungato follow-up (anche anni) al fine di rilevare la comparsa di una sintomatologia gastrointestinale che possa porre il sospetto di EoE e che in tal caso andrà indagata.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Bibliografia

- 1 Kobernick AK, Burks AW. Active treatment for food allergy. *Allergol Int* 2016;65:388-95.
- 2 Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3-20.
- 3 Cianferoni A. Esofagite eosinofila: una revisione per il clinico. *Rivista di immunologia e Allergologia Pediatrica* 2015;29(03):4-13.
- 4 Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:461-7.
- 5 Arrigo S, De Angelis P, Tambucci R, et al. L'esofagite eosinofila: focus sulla terapia. *Prospettive in Pediatria* 2016;46:290-9.
- 6 Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014;146:1639-48.
- 7 Kagalwalla A, Amsden K, Makhija MM, et al. A multicenter study assessing the clinical, endoscopic and histologic response to four food elimination diet for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2015;148:(Suppl 1):S-30.
- 8 Kagalwalla AF, Amsden K, Shah A, et al. Cow's milk elimination: a novel dietary approach to treat eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:711-6.
- 9 Groetch M, Venter C, Skypala I, et al. Dietary therapy and nutrition management of eosinophilic esophagitis: a work group report of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:312-24.
- 10 Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017;5:335-8.
- 11 Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, et al. Eosinophilic Esophagitis Working Group and Gastroenterology Committee ESPGHAN. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:107-18.
- 12 Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histological remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:13-22.
- 13 Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-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;131:797-804.
- 14 Gonsalves N, Doerfler B, Hirano I. Long term maintenance therapy with dietary restriction in adults with eosinophilic esophagitis [abstract]. *Gastroenterology* 2011;140(5, Suppl 1):S-180-1.
- 15 Kagalwalla AF, Shah A, Li BU, et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:145-9.
- 16 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;9:400-9.
- 17 Andrae DA, Hanna MG, Magid MS, et al. Swallowed fluticasone propionate is an effective long-term therapy for children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1187-97.
- 18 Molina-Infante J, Martinek J, Martinez-Alcala C, et al. Long-term efficacy of PPI therapy in patients with PPI-responsive esophageal eosinophilia: an international multicenter study. *Gastroenterology* 2014;146:(5, Suppl):S-17.
- 19 Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, et al. High prevalence of response to proton pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:704-10.
- 20 Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:624-9.
- 21 Mansfield LE, Wasserman R, Hutterman HR, et al. Oral peanut immunotherapy (OPI) in the allergy office. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103(suppl 3):A13.
- 22 Wasserman RL, Sugeran RW, Nireku-Akaomeah N, et al. Peanut oral immunotherapy (OIT) of food allergy (FA) carries a significant risk of eosinophilic esophagitis (EoE). *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(suppl 2):AB28.
- 23 Antunes J, Chambel M, Prates S, et al. Cow's milk desensitization revealing hidden pathology. *Allergy* 2011;66(suppl 94):214.
- 24 Vickery BP, Scurlock AM, Steele P, et al. Early and persistent gastrointestinal side effects predict withdrawal from peanut oral immunotherapy (OIT). *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(suppl 2):AB26.
- 25 Stein ML, Levy MM, Goldberg MR, et al. Classification, prevalence and outcomes of non-IgE mediated reactions to oral food immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(suppl 2):AB29.
- 26 Ibrahim Aibo A, Terrados S, Villafana L, et al. Eosinophilic esophagitis induced by milk oral immunotherapy in one patient. *Allergy* 2013;68(suppl 97):701.
- 27 Sugimoto M, Nagao M, Kondo M, et al. Food allergy and anaphylaxis - 2041. Rush oral immunotherapy for severe food allergy: one year follow up. *World Allergy Organ J* 2013;6(suppl 1):P126.
- 28 Nowak-Wegrzyn AH, Strong BD, Ananos D, et al. Long term follow up of children who incorporated extensively heated (baked milk) in the diet. *J Allergy Clin Immunol* 2013;133(suppl 2):AB107.
- 29 Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, et al. Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:286-91.
- 30 Ridolo E, De Angelis GL, Dall'Aglio P. Eosinophilic esophagitis after specific oral tolerance induction for egg protein. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:73-4.
- 31 Sánchez-García S, Rodríguez Del Río P, et al. Possible eosinophilic esophagitis induced by milk oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1155-7.
- 32 Fuentes-Aparicio V, Alvarez-Perea A, Infante S, et al. Specific oral tolerance induction in paediatric patients with persistent egg allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41:143-50.
- 33 Morais Silva P, Antunes J, Chambel M, et al. Diagnosis of

- eosinophilic esophagitis in an infant undergoing milk oral immunotherapy - a case report. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2014;46:154-6.
- ³⁴ Semancik E, Sayej WN. Oral immunotherapy for peanut allergy induces eosinophilic esophagitis: three pediatric case reports. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:539-53.
- ³⁵ Echeverría-Zudaire LA, Fernández-Fernández S, Rayo-Fernández A, et al. Primary eosinophilic gastrointestinal disorders in children who have received food oral immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016;44:531-6.
- ³⁶ Burk CM, Dellon ES, Steele PH, et al. Eosinophilic esophagitis during peanut oral immunotherapy with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:498-501.
- ³⁷ Gómez Torrijos E, Mendez Díaz Y, Moreno Lozano L, et al. Frequency and course of eosinophilic esophagitis during oral immunotherapy for cow's milk allergy in a series of 57 children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017;27:132-3.
- ³⁸ Pentiu S, Putnam PE, Collins MH, et al. Dissociation between symptoms and histological severity in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:152-60.
- ³⁹ Burbank AJ, Sood P, Vickery BP, et al. Oral immunotherapy for food allergy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2016;36:55-69.
- ⁴⁰ Mori F, Cianferoni A, Brambilla A, et al. Side effects and their impact on the success of milk oral immunotherapy (OIT) in children. *Int J of Immunopathol Pharmacol* 2017;30:182-7.