

**Quali sono le novità per l'esofagite eosinofila?
Una discussione caso per caso
sulla cura del paziente**

Esclusione di responsabilità

- *I docenti possono parlare di prodotti non approvati o di utilizzi non approvati dei prodotti approvati; queste situazioni possono riflettere lo stato di approvazione in una o più giurisdizioni*
- *La facoltà che si occupa della presentazione è stata assistita da USF Health e touchIME al fine di garantire che vengano divulgati eventuali riferimenti fatti a usi non indicati in etichetta o non approvati*
- *Nessuna approvazione da parte di USF Health e touchIME di prodotti non approvati o utilizzi non approvati è espressa o implicita qualora tali prodotti o utilizzi siano citati nelle attività di touchIME o USF Health*
- *USF Health e touchIME declinano qualsiasi responsabilità per errori e omissioni*

Esploriamo la patofisiologia e le manifestazioni cliniche dell'EoE

Dott. Stuart Carr

Snö Asthma & Allergy, Abu Dhabi,
Emirati Arabi Uniti



Fattori perinatali e rischio di EoE

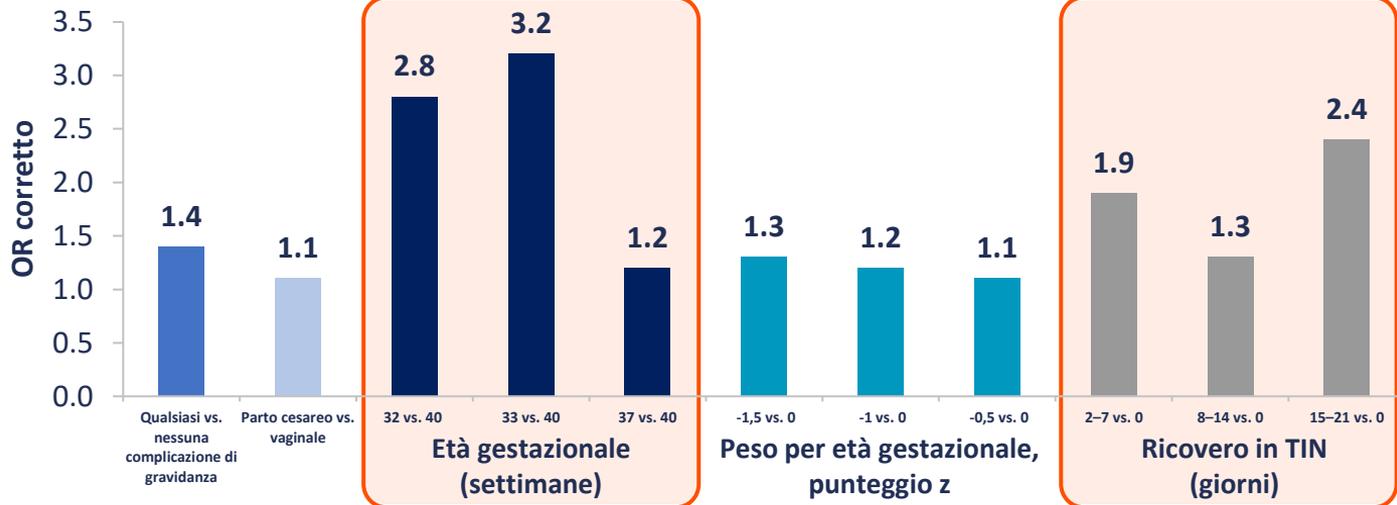


Studio caso-controllo di popolazione e registri in Danimarca, compresi tutti i pazienti pediatrici affetti da EoE nati tra il 1997 e il 2018



n=393 casi di EoE, n=3.659 soggetti di controllo (dopo le esclusioni per dati mancanti)

Associazione di fattori perinatali allo sviluppo dell'EoE



I fattori perinatali, in particolare il parto prematuro e il ricovero in TIN, sono associati allo sviluppo dell'EoE

Contaminanti metallici nell'acqua potabile ed EoE

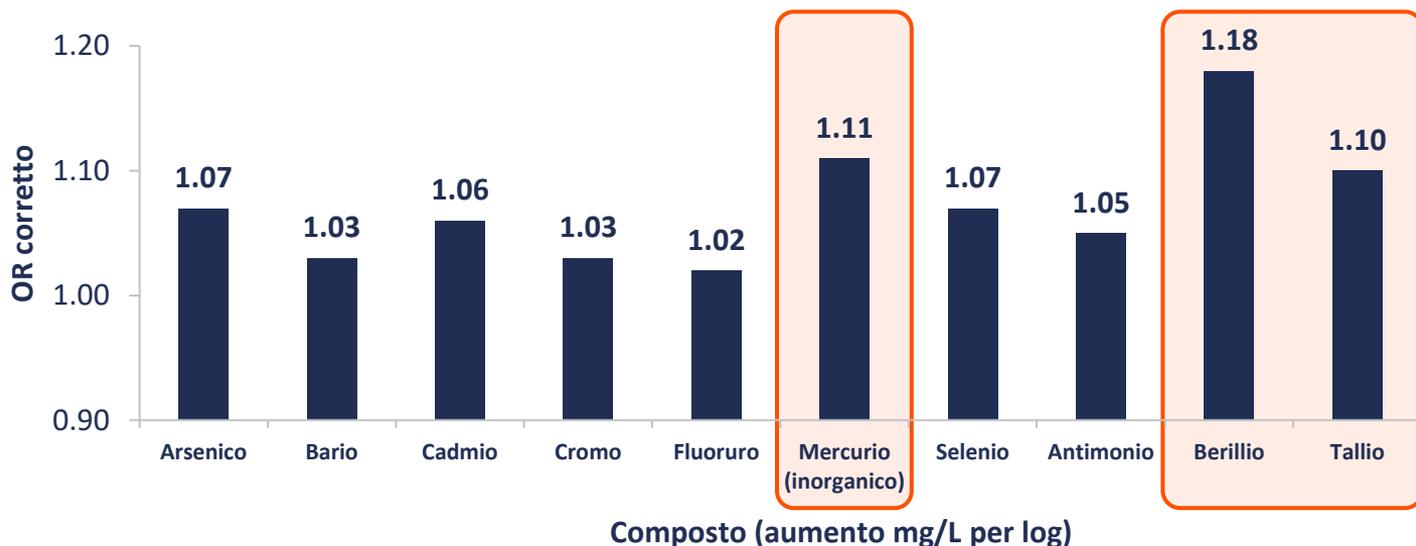


Studio caso-controllo basato sugli Stati Uniti in un database patologico di biopsie esofagee



n=29.560 casi di EoE, n=587.826 soggetti di controllo

Associazione tra contaminanti metallici* nell'acqua potabile ed EoE



I dati mostrano un'associazione positiva tra alcuni contaminanti metallici* nell'acqua potabile e la diagnosi di EoE, in particolare il tallio, il mercurio inorganico e il berillio

*Generati attraverso processi di produzione, estrazione e raffinazione.

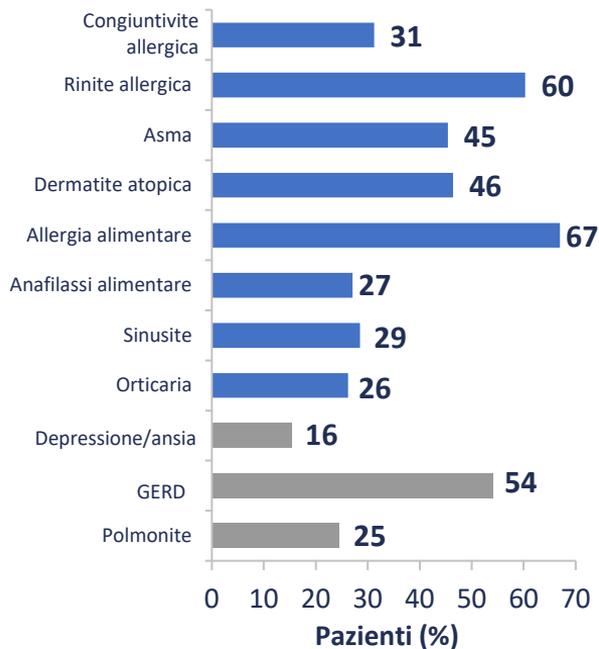
EoE, esofagite eosinofila; OR, rapporto di probabilità.

Siebrasse A, et al. Presentato a: DDW 2022, Virtual/San Diego, CA. 21-24 maggio 2022. Poster Su1191.

EoE e altre malattie infiammatorie di tipo 2

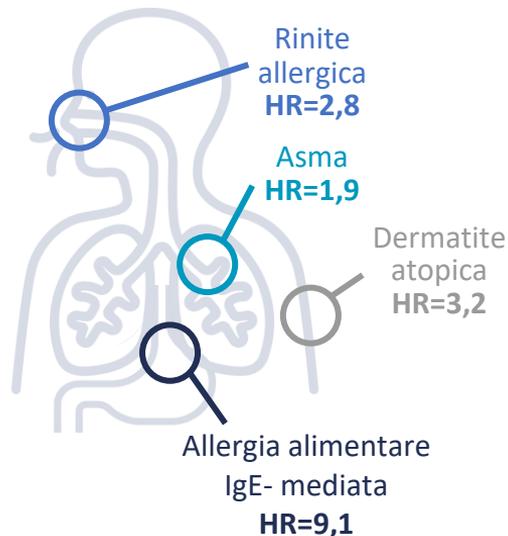
Le comorbidità sono prevalenti nei pazienti pediatrici e adulti affetti da EoE¹

Comorbidità nei pazienti con EoE



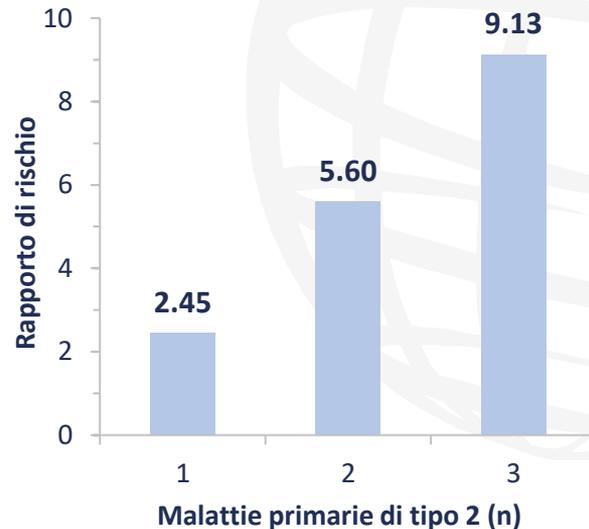
Le malattie primarie di tipo 2 aumentano le probabilità di una diagnosi secondaria dell'EoE²

Probabilità di diagnosi secondaria di EoE nei pazienti con malattia primaria di tipo 2



Il tasso di diagnosi dell'EoE è più elevato nei pazienti affetti da ≥ 1 patologia allergica concomitante²

Tasso di diagnosi dell'EoE in base al numero di malattie allergiche primarie



EoE, esofagite eosinofila; GERD, malattia da reflusso gastroesofageo; HR, rapporto di rischio; IgE, immunoglobulina E.

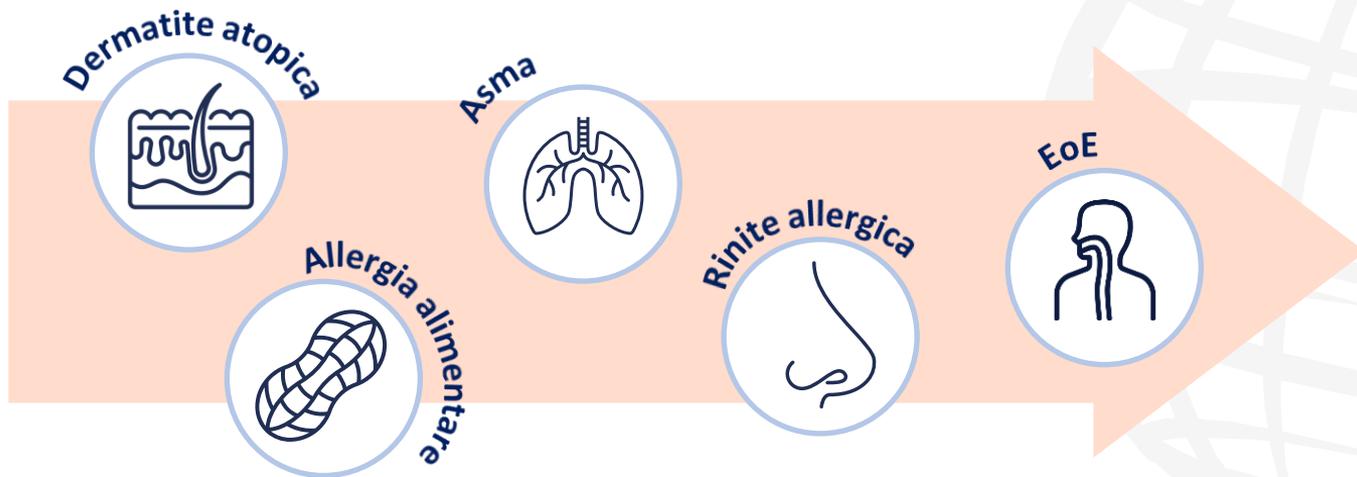
1. Chehade M, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1534-44; 2. Hill DA, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1528-33.

Marcia allergica/atopica

Fattori di influenza^{1,2}



Marcia allergica/atopica^{1,2}



Il numero e la sequenza delle malattie atopiche sono variabili²

EoE, esofagite eosinofila.

1. Capucilli P, Hill DA. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57:111–27; 2. Maiello N, et al. *Children (Basel).* 2022;9:450.

Il ruolo dell'IgG4 nell'EoE: dati dell'AAAAI 2022

Masuda M, et al.¹

Valutazione prospettica dei livelli di IgG4 specifici per gli alimenti nel plasma e nel tratto GI superiore negli adulti sottoposti a endoscopia superiore

Soggetto di controllo (n=15)
EoE attiva (n=24)
EoE inattiva (n=8)

L'IgG4 mediana verso il latte e il frumento è risultata elevata nel plasma e in tutto il tratto GI superiore nei pazienti con EoE attiva rispetto ai soggetti di controllo

Erwin E, et al.²

Studio del ruolo dell'IgG4 specifica del latte nell'EoE, in pazienti pediatrici sottoposti a EDGS

EoE (n=66)
Soggetti di controllo non EoE (n=113)

Le associazioni tra IgG4, sintomi e malattia dimostrano che il latte può essere causale per l'EoE

Li R-C, et al.³

Studio pilota sulla co-localizzazione dell'IgG4 e delle proteine del latte nei pazienti della coorte UVA EoE sottoposti a biopsia esofagea

EoE attiva (n=5)
Remissione (steroidi orali; n=5)
Remissione (dieta; n=5)
Soggetti di controllo non EoE (n=5)

I depositi di IgG4 specifiche del latte erano presenti nell'EoE attiva, ma diminuivano significativamente nelle remissioni e nei soggetti di controllo; possono verificarsi interazioni dirette tra IgG4 e proteine del latte



Dettagli dello studio



Gruppi di studio



Esiti chiave

Manifestazioni cliniche dell'EoE

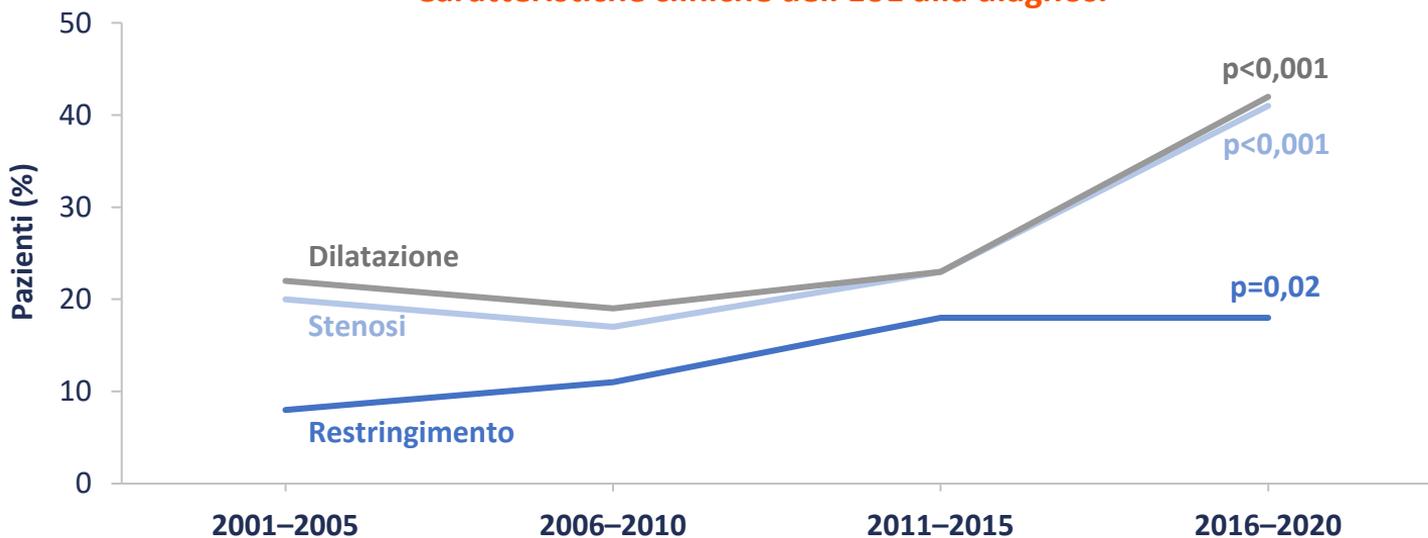


Studio retrospettivo di coorte su pazienti del database clinicopatologico dell'EoE dell'Università della Carolina del Nord



• N=1.064 adulti e bambini con EoE

Caratteristiche cliniche dell'EoE alla diagnosi

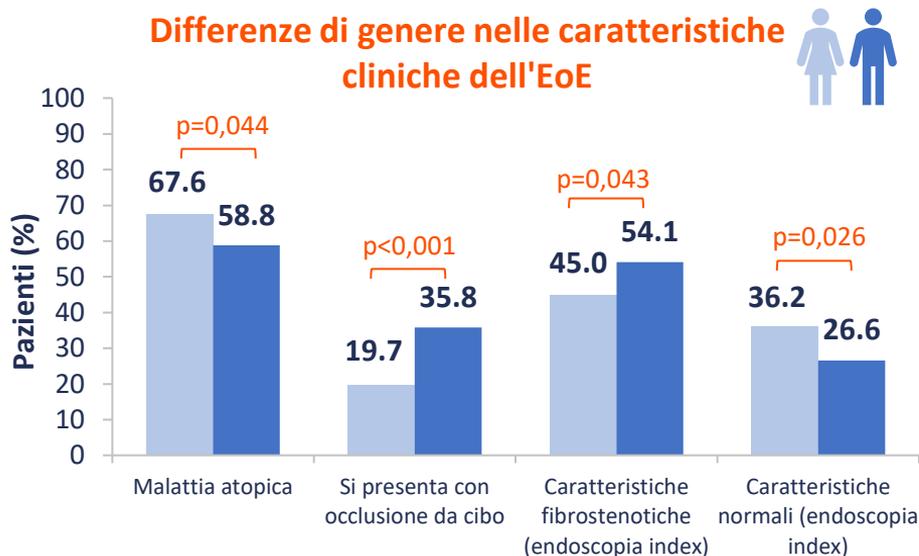


Aumento del 18% delle probabilità di stenosi ogni anno dopo aver tenuto conto nella pre-diagnosi dell'età e della durata dei sintomi (aOR 1,18, 95% IC 1,12-1,23)

Manifestazioni cliniche dell'EoE

Studio osservazionale retrospettivo a centro singolo con base negli Stati Uniti su cartelle cliniche di pazienti affetti da EoE (n=489)¹

Differenze di genere nelle caratteristiche cliniche dell'EoE



Probabilità di dilatazione, maschio vs femmina: **OR 1,985**, p<0,01

Studio retrospettivo con base negli Stati Uniti, studio caso-controllo su pazienti con bolo alimentare sottoposti a EGDS (N=146, n=51 con EoE)²

Variazione stagionale nei casi di bolo alimentare

Primavera/estate vs autunno/inverno

Pazienti con EoE
65% vs 35%
p=0,0027

Pazienti senza EoE
55% vs 45%
p=0,3173

aOR, rapporto di probabilità corretto; EGDS, esofago-gastro-duodenoscopia; EoE, esofagite eosinofila; IC, intervallo di confidenza; OR, rapporto di probabilità.
1. Folga R, et al. Presentato a: DDW 2022, Virtual/San Diego, CA. 21-24 maggio 2022. Poster EP1110; 2. Alcali F, Piper SM. Presentato a: DDW 2022, Virtual/San Diego, CA. 21-24 maggio 2022. Poster Su1198.

Gestire l'EoE: diagnosi e trattamento dei pazienti pediatrici

Dott. Mário Vieira

Centro di gastroenterologia pediatrica
Ospedale Pequeno Príncipe
Curitiba, PR, Brasile



Presentazione del caso

Presentazione e storia



Età: 6 anni

Presentazione: difficoltà di alimentazione, lieve dolore addominale, vomito occasionale, strozzamento durante i pasti dai 4 anni di età. Evita la carne e la frutta a meno che non sia frullata, preferisce i liquidi e mangia lentamente. La madre riferisce che beve dopo ogni morso. Il suo aumento di peso ha iniziato a rallentare un anno fa, per poi fermarsi completamente 6 mesi fa

Anamnesi medica personale: asma e rinite allergica

Anamnesi familiare: il padre soffre di asma e sintomi di reflusso con frequente piroisi



Esame clinico



Endoscopia: essudati bianchi, edema mucosale e solchi lineari



Biopsia: fino a 63 eos/hpf

Esami del sangue: emocromo e test biochimici di base erano normali, nessuna eosinofilia

Manifestazioni cliniche dell'EoE durante l'infanzia

Neonati e prima infanzia¹



- Avversione/ intolleranza all'alimentazione
- Vomito
- Rifiuto del cibo
- Soffocamento durante i pasti
- Arresto della crescita
- Disturbi del sonno

Bambini¹



- Disfagia
- Occlusioni da cibo
- Vomito/rigurgito
- Soffocamento/strozzamento con cibi di consistenza grossolana
- Dolore addominale/al petto
- Dolore alla gola
- Nausea
- Disturbi del sonno
- Riduzione dell'appetito

Adolescenti²

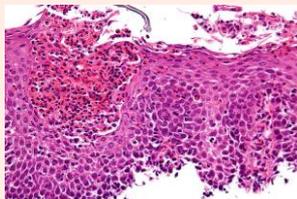


- Disfagia
- Occlusioni da cibo
- Pirosi
- Reflusso gastroesofageo

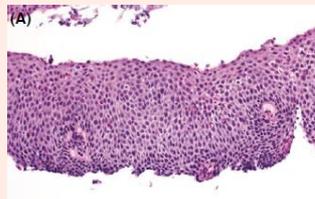
Manifestazioni endoscopiche e istopatologiche dell'EoE



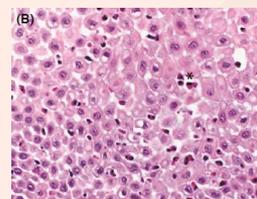
Risultati istopatologici



≥ 15 eos/hpf¹
(necessario per la diagnosi)



Iperplasia delle
cellule basali²



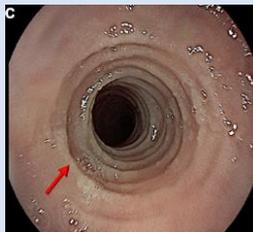
Spazi
intercellulari dilatati²



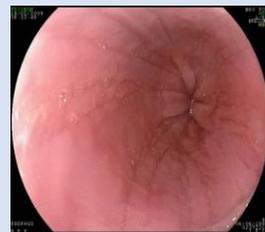
Risultati endoscopici (EREFS)



Edema³



Anelli concentrici³



Solchi verticali⁴



Essudati bianchi⁴

EoE, esofagite eosinofila; eos/hpf, eosinofili/campo ad alto ingrandimento; EREFS, punteggio di riferimento endoscopico.

1. Immagine di Wikimedia Commons. Esofagite eosinofila – ingrandimento elevato. Disponibile su: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eosinophilic_esophagitis_-_very_high_mag.jpg (ultima consultazione 18 luglio 2022). Licenza per l'uso ai sensi della Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported

(<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>); 2. Warners MJ, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:940–50; 3. Racca F, et al. *Front Physiol.* 2022;12:815842;

4. Immagini fornite per gentile concessione del Dott. Mário Vieira.

Approccio terapeutico per i bambini affetti da EoE

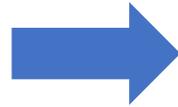
Passaggio 1

Discutere le opzioni terapeutiche disponibili con il paziente e chi se ne prenda cura¹⁻³



Considerazioni:²

- Età
- Onere terapeutico
- Efficacia prevista
- Gravità della malattia
- Disponibilità di trattamenti e personale, ad es. dietologi



Passaggio 2

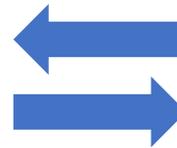
Iniziare il trattamento

Terapia alimentare^{1,3}

- Eliminazione empirica
- Elementare

Terapia medica^{1,3,4}

- PPI
- TCS
- *Dupilumab**



Passaggio 3

Rivedere periodicamente la risposta clinica e istologica^{1,2}



Risposta:^{1,3,5}

- Mantenere il regime corrente

Nessuna risposta:

- Escludere la non aderenza
- Potenziare il regime corrente
- Cambiare/aggiungere trattamento
- Dilatazione meccanica

*Dupilumab è approvato dalla FDA per i pazienti con EoE di età ≥ 12 anni e di peso ≥ 40 kg.

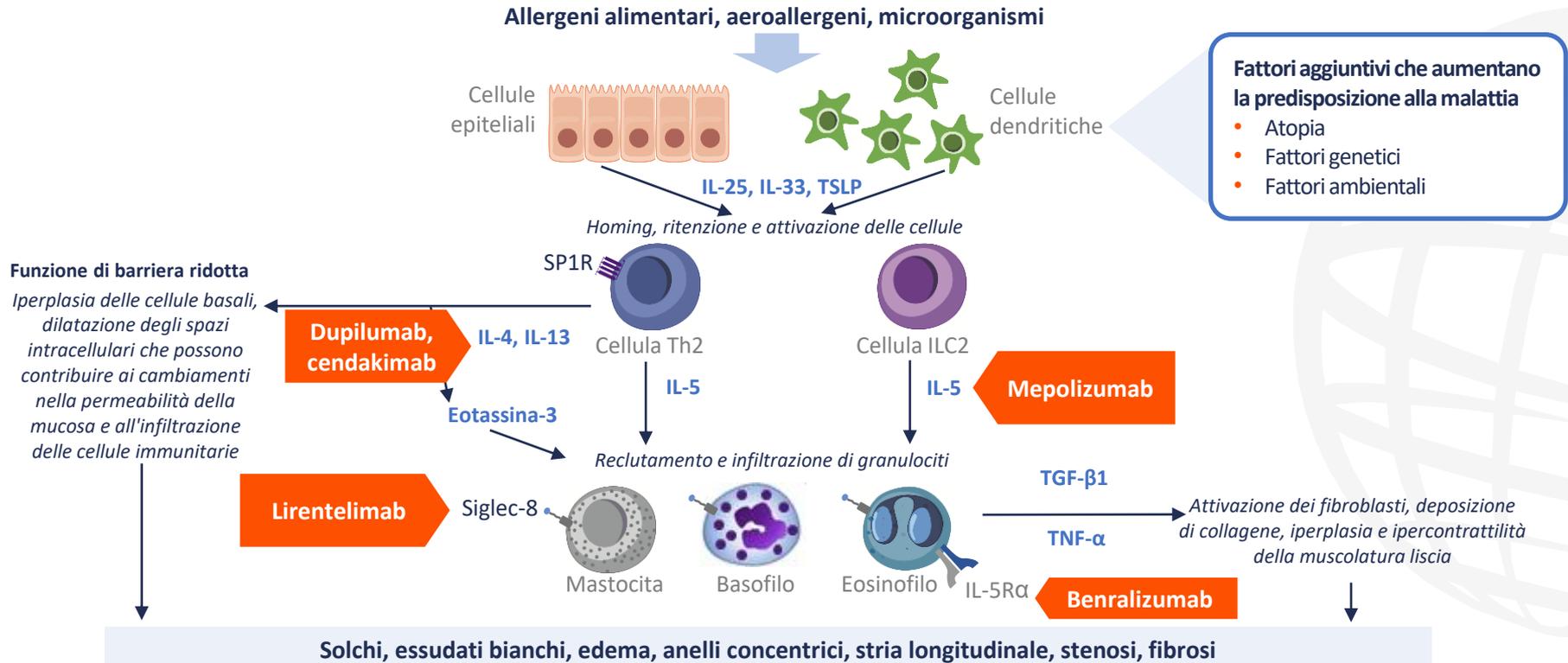
CST, corticosteroidi topici; EoE, esofagite eosinofila; FDA, Food and Drug Administration statunitense; PPI, inibitori della pompa protonica.

1. Barni S, et al. *Ital J Pediatr.* 2021;47:230; 2. Hirano I, Furuta GT. *Gastroenterology.* 2020;158:840–51; 3. Gutiérrez Junquera C, et al. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020;92:376.e1–376.e10;

4. FDA. Dupilumab PI. 2022. Disponibile all'indirizzo: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761055s040lbl.pdf (ultima consultazione 7 giugno 2022);

5. Gonsalves NP, Aceves SS. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:1–7.

Agenti in fase di sviluppo mirati alla patofisiologia dell'EoE¹⁻⁵



EoE, esofagite eosinofila; IL-5Rα, recettore α dell'interleuchina-5; ILC2, cellule linfoidi innate di tipo 2; Siglec-8, lectina 5 simile alle Ig che lega l'acido sialico; SP1R, recettore della sfingosina-1-fosfato; TGF-β, fattore di crescita trasformante beta; Th2, cellule T-helper di tipo 2; TNF-α, fattore di necrosi tumorale-α; TSLP, linfopoietina timica stromale.

1. Muir A, Falk GW. *JAMA*. 2021;326:1310-8;
2. Racca F, et al. *Front Physiol*. 2022;12:815842;
3. Furuta GT, Katzka DA. *N Engl J Med*. 2015;373:1640-8;
4. Hill DA, Spergel JM. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:1757-8;
5. Lam AY, et al. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;63:102183.

Monitoraggio dell'attività della malattia nei bambini affetti da EoE

Strumenti e tecniche di monitoraggio attualmente in uso

Aspetto istologico/ endoscopico

Endoscopia e biopsia (eos/hpf, EREFS, caratteristiche aggiuntive, ad es. iperplasia delle cellule basali)^{1,2}

Aspetto clinico/ sintomi

Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ), Pediatric EoE Symptom Score (PEESS) v2.0²

Strumenti e tecniche di monitoraggio emergenti

Aspetto istologico/ endoscopico

Endoscopia transnasale, test della stringa esofagea, spugna esofagea, imaging biofotonico, EoEHSS¹⁻³

Funzionale

Sonda di imaging con lume funzionale, impedenza della mucosa, manometria ad alta risoluzione, ultrasuoni endoscopici¹⁻⁴

Biomarcatori

Siero/sangue/urina, immunoistochimico, epigenetico^{3,5}

Aspetto clinico/ istologico/ endoscopico

Index of Severity for EoE (I-SEE)⁶

EoE, esofagite eosinofila; EoEHSS, EoE Histologic Severity Score; eos/hpf, eosinofili per campo ad alto ingrandimento; EREFS, punteggio di riferimento endoscopico.

1. Nguyen N, et al. *Front Pediatr.* 2021;9:713027; 2. Godwin B, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124:240-7; 3. Hiremath G, Gupta SK. *Clin Gastroenterol Hepatol.*

2017;15:1655-64; 4. Pytrus T, et al. *Pediatr Rep.* 2022;14:13-9; 5. Votto M, et al. *Acta Biomed.* 2021;92(Suppl. 7):e2021530; 6. Dellon ES, et al. *Gastroenterology.* 2022;163:59-76.

Index of Severity for EoE (I-SEE)

Punteggio:



Punteggio totale:

<1: EoE inattiva

1–6: EoE attiva lieve

7–14: EoE attiva moderata

≥ 15: EoE attiva grave



I punti vengono accumulati per ogni caratteristica EoE presente nel paziente



Valutato alla diagnosi iniziale e ad ogni visita successiva

Caratteristiche valutate:

Sintomi

In base alla frequenza dell'evento: settimanale, giornaliera, più volte al giorno o in caso di interruzione del funzionamento sociale

Complicazioni

Occlusione da cibo che richiede una visita in PS o un'endoscopia; ricovero in ospedale dovuto a EoE; perforazione; malnutrizione; necessità di latte in polvere a base di aminoacidi, steroidi sistemici o trattamento immunomodulatorio

Caratteristiche infiammatorie

Endoscopico: edema localizzato o diffuso, solchi e/o essudati
Istologico: 15–60 eos/hpf o > 60 eos/hpf

Caratteristiche fibrostenotiche

Endoscopico: presenza di anelli/stenosi, ma l'endoscopio passa facilmente o richiede la dilatazione
Istologico: iperplasia della zona basale, fibrosi della lamina propria o alterazione epiteliale della superficie e cellule epiteliali discheratosiche

Gestire l'EoE: diagnosi e trattamento dei pazienti adulti

Prof. Arjan Bredenoord

Centro medico universitario di Amsterdam
Amsterdam
Paesi Bassi



Il caso

Presentazione e storia

Età: 29 anni

Presentazione: sintomi di fastidio epigastrico, bruciore di stomaco e disfagia negli ultimi 5 anni, che hanno portato all'adattamento delle abitudini alimentari, ad esempio bevendo dopo ogni morso

Anamnesi medica personale: allergie alla frutta a guscio, alla soia e alle leguminose. La paziente cerca di mantenere una dieta mirata di eliminazione per le sue allergie, ma ammette di non essere costante

Anamnesi familiare: nessuna segnalazione



Esame clinico

Endoscopia: solchi, anelli, edema mucosale



Biopsia: fino a 63 eos/hpf

Esami del sangue: emocromo e test biochimici di base erano normali, nessuna eosinofilia



GERD: una diagnosi differenziale chiave per l'EoE^{1,2}

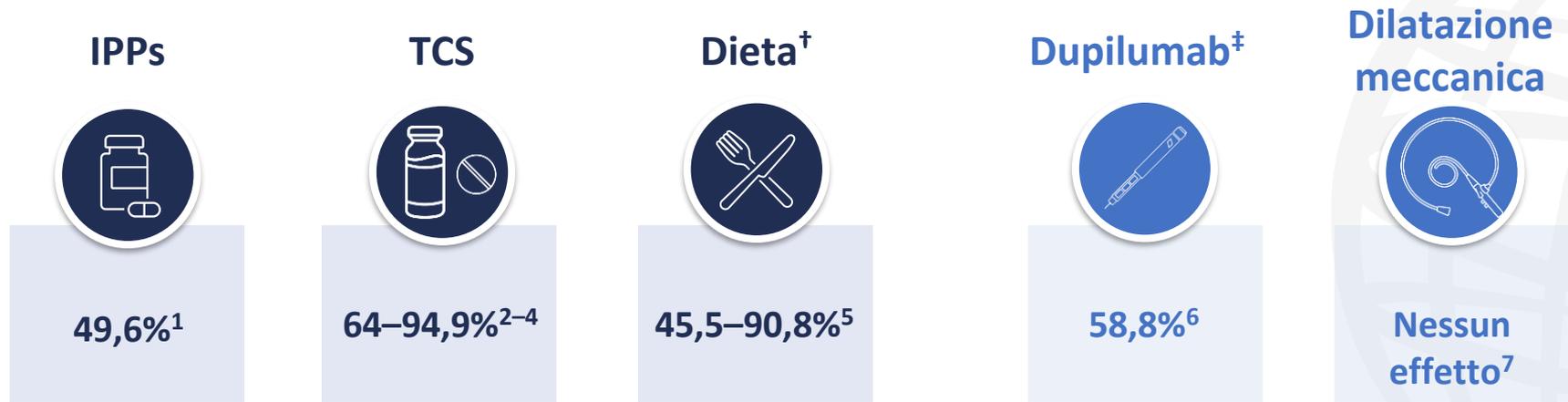
	Caratteristica	EoE	GERD
	Sintomo dominante	Disfagia	Brucciore di stomaco, rigurgito
	Occlusione da cibo	Comune	Non comune
	Genere	Predominanza maschile (3:1)	Maschio = femmina
	Risultati endoscopici	Edema, anelli, essudati, solchi, stenosi, esofago 'a carta crespata', esofago a calibro stretto. La minoranza ha esiti normali	Erosioni, ulcere, adenocarcinoma di Barrett, stenosi. La maggioranza ha esiti normali
	Istologia, eos/hpf	≥ 15	< 5
	Eziologia	Risposta immuno-mediata o antigene-mediata	Reflusso acido
	Patologie atopiche associate	Asma allergico, dermatite atopica e rinite allergica	Nessuno
	Test del pH ambulatoriale	Solitamente negativo, a volte positivo	Positivo

EoE, esofagite eosinofila; eos/hpf, eosinofili per campo ad alto ingrandimento; GERD, malattia da reflusso gastro-esofageo.

1. Attwood SE. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80:132–8; 2. Capucilli P and Hill DA. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57:111–27.

Opzioni di trattamento attuali per adulti affetti da EoE

Quota di pazienti che raggiungono la remissione istologica (<15 eos/hpf)*



*I dati provengono da studi che differiscono nei metodi di terapia, dosaggio e somministrazione, ma con cut-off omogenei di <15 eos/hpf che indicano una remissione istologica;

[†]Risposta variata in base al tipo di dieta: l'eliminazione degli alimenti in base ai test allergici è stata associata ai tassi di remissione più bassi, la dieta elementare ha i tassi di remissione più elevati; [‡]Negli Stati Uniti.

CST, corticosteroidi topici; EoE, esofagite eosinofila; eos/hpf, eosinofili/campo ad alto ingrandimento; IPP, inibitori della pompa protonica.

1. Lucendo AJ, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:13–22; 2. Lucendo AJ, et al. *Gastroenterology.* 2019;157:74–86; 3. Butz BK, et al. *Gastroenterology.* 2014;147:324–33;

4. Dellon ES, et al. *Gastroenterology.* 2019;157:65–73; 5. Arias Á, et al. *Gastroenterology.* 2014;146:1639–48; 6. Rothenberg M, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:AB312;

7. Visaggi P, et al. *Ther Adv Gastroenterol.* 2021;14:doi: 10.1177/1756284820980860.

Terapie emergenti per adulti con EoE

SP1R



Cellula Th2

Etrasimod^{1,2}

Fase II: NCT04682639 (VOYAGE)

Età 18–65 anni

Maggio 2023

IL-13



Cendakimab^{1,2}

Fase III: NCT04753697, NCT04991935

Età 12–75 anni

Luglio 2024; Agosto 2026

IL-5



Mepolizumab^{1,2}

Fase II: NCT03656380

Età 16–75 anni

Luglio 2022

IL-5R α



Benralizumab^{1,2}

Fase III: NCT04543409 (MESSINA)

Età 12–65 anni

Maggio 2024

Siglec-8



Lirentelimab^{1,2}

Fase II/III: NCT04322708 (KRYPTOS)

Età 12–80 anni

Maggio 2022

IL-4R α



IL-13R α 1

Dupilumab^{1,2}

Fase III: NCT03633617 (LIBERTY EoE TREET)

Età \geq 12 anni

Luglio 2022

Fase IV: NCT05247866

Età 6–25 anni

Settembre 2025

EoE, esofagite eosinofila; IL, interleuchina; IL-4R α , subunità α del recettore dell'IL-4; IL-5R, recettore IL-5; IL-5R α , subunità α del recettore dell'IL-5; IL-13R α 1, subunità- α 1 del recettore dell'IL-13; Siglec-8, lectina 8 Ig-simile legante l'acido sialico; SP1R, recettore della sfingosina-1-fosfato; Th2, cellule T-helper di tipo 2.

1. Racca F, et al. *Front Physiol.* 2022;12:815842; 2. ClinicalTrials.gov. Disponibile all'indirizzo: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> (ultima consultazione 15 giugno 2022).

Monitorare l'attività della malattia e la risposta al trattamento negli adulti con EoE

Strumenti e tecniche di monitoraggio attualmente in uso

Aspetto clinico/ sintomi

Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ),
EoE Activity Index (EEsAI)^{1,2}

Istologia

Biopsia (eos/hpf, caratteristiche aggiuntive, ad esempio iperplasia delle cellule basali)^{1,2}

Endoscopia

EREFS^{1,2}

Qualità della vita

Adult EoE Quality of Life Instrument (EoO-QOL-A)^{1,2}

Strumenti e tecniche di monitoraggio emergenti

Istologia

Test stringa, spugna esofagea^{1,2}

Funzionale

Sonda di imaging con lume funzionale, manometria ad alta risoluzione, ultrasuoni endoscopici^{1,3-6}

Biomarcatori

Siero/sangue, immunoistochimico, epigenetico⁷⁻¹⁰

EoE, esofagite eosinofila; eos/hpf, eosinofili per campo ad alto ingrandimento; EREFS, punteggio di riferimento endoscopico.

1. Lucendo AJ, et al. *United European Gastroenterol J.* 2017;5:335–58; 2. Schoepfer A, et al. *Dis Esophagus.* 2016;29:959–66; 3. Pannala R, et al. *VideoGIE.* 2022;7:1–20;

4. Visaggi P, et al. Presentato a: DDW 2022, Virtual/San Diego, CA. 21–24 maggio 2022. Poster Su1189; 5. Wong S, et al. *JGH Open.* 2020;4:851–5;

6. Pytrus T, et al. *Pediatr Rep.* 2022;14:13–9; 7. Votto M, et al. *Acta Biomed.* 2021;92(Suppl. 7):e2021530; 8. Venkateshaiah SU, et al. *Int J Clin Immunol.* 2021;4:1–8;

9. Sarbinowska J, et al. *Biomolecules.* 2021;11:890; 10. Bhardwaj N, et al. *Allergy Rhinol (Providence).* 2020;11:2152656720953378.