

Approccio nutrizionale all'esofagite eosinofila

Tra le opzioni terapeutiche disponibili per l'EoE in età pediatrica, la dieta si è dimostrata estremamente efficace e spesso rappresenta il primo approccio, da solo o in combinazione con corticosteroidi e inibitori di pompa protonica. Una gestione multidisciplinare risulta essenziale per garantire la personalizzazione del trattamento e l'ottimizzazione della qualità di vita.

Annarita Iadecola¹, Marisa Piccirillo¹, Francesca Caron¹, Silvia Ventresca¹, Claudia Pacchiarotti¹, Alessandro Ferretti¹, Pasquale Parisi¹, Jacopo Pagani¹, Giovanni Di Nardo¹, Maurizio Mennini¹

¹ Unità Operativa di Pediatria, Dipartimento di Neuroscienze Salute Mentale ed Organi di Senso (NESMOS) - Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea – Sapienza Università di Roma, Italia

ABSTRACT

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic immune-mediated inflammatory disease of the esophagus. Dietary management is an effective therapeutic approach in children. The three available dietary regimens are: empiric elimination diet, elemental diet and allergy testing-based diet. The empiric diet is further divided into: Single Food Elimination Diet (1FED), Four Food Elimination Diet (4FED) and Six Food Elimination Diet (SFED). Although the elemental diet is widely recognized as effective, empiric nutritional therapy with a step-up approach, i.e. gradually increasing the number of foods eliminated if symptoms persist, seems to reduce the number of endoscopies required in children. In general, diet can be a challenging therapeutic experience for the patient; multidisciplinary management is essential to personalize treatment and optimize quality of life.

ABSTRACT

L'esofagite eosinofila (EoE) è una malattia infiammatoria cronica immuno-mediata dell'esofago. Tra le opzioni terapeutiche disponibili per l'EoE in età pediatrica, la dieta si è dimostrata estremamente efficace. I tre regimi dietetici ad oggi disponibili sono: dieta ad eliminazione empirica, dieta elementare e dieta basata su test allergologici. La dieta empirica si suddivide a sua volta in: Dieta di eliminazione di un solo alimento (dall'inglese "1 Food Elimination Diet - FED"), Dieta di eliminazione di 4 alimenti (4FED) e Dieta di eliminazione di 6 alimenti (SFED). Per quanto sia ampiamente riconosciuta l'efficacia della dieta elementare, una terapia nutrizionale empirica con approccio step-up, ovvero che preveda un incremento graduale del numero di alimenti eliminati in caso di persistenza dei sintomi, sembra in grado di ridurre la necessità di ricorrere ad una rivalutazione endoscopica. In generale, la dieta

può rivelarsi un approccio terapeutico impegnativo per il paziente, pertanto una gestione multidisciplinare risulta essenziale per garantire la personalizzazione del trattamento e l'ottimizzazione della qualità di vita.

1. INTRODUZIONE

L'esofagite eosinofila (EoE) è una patologia infiammatoria cronica dell'esofago causata da una risposta di ipersensibilità ad antigeni specifici, che comporta una disfunzione esofagea (1). Nei pazienti adolescenti, i sintomi più comuni sono disfagia ed episodi di impatto del bolo alimentare. Nei bambini più piccoli, invece, la sintomatologia tende a essere meno specifica e l'EoE può manifestarsi con vomito, dolore epigastrico, rigurgito acido e pirosi. Il gold standard diagnostico per l'EoE è rappresentato dall'esofagogastroduodenoscopia con biopsie (EGDS). Il riscontro di almeno 15 eosinofili per campo ad alto ingrandimento nelle biopsie esofagee permette di porre diagnosi di EoE con elevata sensibilità e specificità.

Il presente articolo si pone l'obiettivo di chiarire il ruolo della dieta nella gestione e nel trattamento dell'EoE in età pediatrica.

2. FISIOPATOLOGIA E RUOLO DELLA DIETA NELL'EoE

L'eziopatogenesi dell'EoE è multifattoriale: tra i principali fattori di rischio figurano il sesso maschile, un'anamnesi personale positiva per malattie atopiche (rinite allergica, asma, allergia alimentare, dermatite atopica) e l'atresia esofagea. L'evidenza di una predisposizione genetica è corroborata dalla presenza della malattia in cluster familiari. Inoltre, sono state identificate varianti genetiche potenzialmente coinvolte, come quelle codificanti per il ligando della chemochina 26, la filaggrina, il cytokine receptor-like factor (CRLF) 2 e la desmogleina 1 (2). Anche i fattori ambientali possono agire come possibili trigger di malattia, tra cui il parto cesareo e l'utilizzo di antibiotici nei primi anni di vita (3). Studi retrospettivi suggeriscono, al contrario, un possibile ruolo protettivo dell'infezione da *Helicobacter pylori* (4-5). Alla base dello sviluppo dell'EoE vi è un meccanismo immunomediato di tipo Th2. Gli allergeni, sia alimentari che inalanti, attivano il sistema immunitario, favorendo la produzione di linfociti T-helper (Th) 2, che a loro volta stimolano il rilascio di interleuchine (IL) pro-infiammatorie, tra cui IL-4, IL-5

e IL-13. Le ultime linee guida della Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (ESPGHAN) annoverano tre strategie terapeutiche per l'esofagite eosinofila (EoE) in età pediatrica: terapia farmacologica, basata sull'uso di corticosteroidi topici (Fluticasone o Budesonide) o inibitori di pompa protonica ad alto dosaggio, oppure terapia dietetica, che prevede l'eliminazione di alimenti trigger.

Queste strategie possono essere adattate in base all'età del paziente, alla gravità della malattia e alla risposta individuale.

3. APPROCCI NUTRIZIONALI NEL TRATTAMENTO DELL'EoE

L'esofagite eosinofila (EoE) può essere gestita attraverso tre principali approcci dietetici: dieta di eliminazione empirica, dieta elementare e dieta di eliminazione basata su test allergologici (6).

La dieta empirica si suddivide a sua volta in: Dieta di eliminazione di un solo alimento (1FED), Dieta di eliminazione dei 4 alimenti (4FED) e Dieta di eliminazione dei 6 alimenti (SFED).

Di seguito una tabella riassuntiva i diversi approcci dietetici con i rispettivi vantaggi e svantaggi (Tabella 1).

3.1 Dieta di eliminazione empirica

La dieta di eliminazione empirica (dall'inglese "Empiric Elimination Diet – EED") prevede l'eliminazione di alimenti comuni associati all'EoE per indurre la remissione e si avvale di ripetuti esami endoscopici al fine di individuare gli alimenti responsabili della malattia. Le opzioni principali includono:

- Dieta di eliminazione di un solo alimento (1FED): in genere viene eliminato il latte vaccino, l'alimento più frequentemente correlato all'EoE, con un maggiore tasso di successo rispetto all'eliminazione di altre proteine alimentari.
- Dieta di eliminazione dei 4 alimenti (4FED): elimina latte vaccino, uovo, grano e soia.
- Dieta di eliminazione dei 6 alimenti (SFED): elimina latte vaccino, uovo, grano, soia, pesce e frutta a guscio (16).

Una metaanalisi ha mostrato che la SFED ha un'efficacia del 71.3% nell'indurre la remissione istologica (7). Uno studio su 78 pazienti ha riportato un tasso di remissione istologica del 64% dopo 8 settimane di 4FED

I vantaggi e svantaggi dei diversi approcci dietetici

APPROCCIO DIETETICO	DESCRIZIONE	VANTAGGI	SVANTAGGI
Dieta di eliminazione empirica	Eliminazione di gruppi alimentari comuni senza impiego di test allergometrici	- Relativamente semplice - Personalizzabile - Efficace in molti casi	- Richiede tentativi per identificare gli alimenti scatenanti - Possibili carenze nutrizionali
- 1FED (1 alimento)	Eliminazione di un singolo alimento, di solito il latte	- Facile da seguire - Meno restrittiva.	- Efficacia limitata se altri alimenti sono responsabili
- 4FED (4 alimenti)	Eliminazione di latte, grano, soia e uova	- Maggiore probabilità di successo rispetto a 1FED	- Più restrittiva - Possibile rischio di carenze nutrizionali
- SFED (6 alimenti)	Eliminazione di latte, grano, soia, uova, frutta a guscio e pesce	- Elevata efficacia nel controllo dei sintomi	- Molto restrittiva - Richiede attento monitoraggio nutrizionale
Dieta elementare	Alimentazione esclusivamente a base di formula elementare (aminoacidi liberi)	- Efficacia molto elevata (fino al 90%)	- Difficile da seguire - Costosa - Ridotta qualità della vita.
Dieta basata su test allergologici	Eliminazione di alimenti identificati da test allergologici (prick test, IgE specifiche)	-Meno restrittiva rispetto ad altre diete -Approccio personalizzato	- I test possono non identificare tutti gli alimenti responsabili - Efficacia variabile

Tabella 1

(8). Un recente trial randomizzato ha confrontato l'efficacia della 1FED (eliminazione del latte vaccino) con la SFED, evidenziando tassi di remissione istologica simili (34% contro 40%, rispettivamente) (9). Un ulteriore studio ha confermato tali risultati, evidenziando che la 1FED, pur mostrando un miglioramento sintomatologico leggermente inferiore, ha avuto un impatto significativamente più positivo sulla qualità della vita (10).

Secondo le raccomandazioni ESPGHAN, il latte vaccino, il grano e le uova dovrebbero essere i primi alimenti da eliminare. Inoltre, l'approccio step-up, che prevede l'eliminazione sequenziale e progressiva degli alimenti, può ridurre in alcuni pazienti la necessità di ricorrere a rivalutazione endoscopica (11). Tuttavia, non esistono ancora evidenze conclusive riguardo all'ordine di eliminazione da seguire e alla tempistica ottimale per la reintroduzione degli alimenti (12).

3.2 Alimentazione basata su formule elementari

La dieta elementare prevede la sostituzione di tutti gli alimenti con formule a base di aminoacidi per un periodo di 4-8 settimane (13). Al termine di tale periodo, viene effettuata una valutazione clinica ed

endoscopica per verificare la risposta al trattamento. Numerosi studi pediatrici hanno dimostrato che la dieta elementare a base di aminoacidi è altamente efficace nel trattamento dell'EoE, con tassi di remissione istologica superiori al 90% (14,15).

Tuttavia, questo approccio presenta limitazioni significative, tra cui scarsa palatabilità delle formule a disposizione, costi elevati, necessità di tempi prolungati per la reintroduzione graduale degli alimenti e frequenti endoscopie di controllo. Inoltre, può comportare un'assenza prolungata da scuola e, in alcuni casi, lo sviluppo de novo di allergie alimentari IgE-mediate durante la fase di reintroduzione degli alimenti (16).

L'ESPGHAN raccomanda l'uso di formule aminoacidiche come opzione terapeutica nei pazienti con gravi forme di EoE, allergie alimentari multiple o in quelli che non rispondono o non possono seguire regimi dietetici meno restrittivi (17).

3.3 Alimentazione basata su test allergologici

Questa dieta "targeted" si basa sull'eliminazione di specifici alimenti identificati tramite test allergologici, come gli *skin prick tests* (SPTs), gli *atopy patch*

tests (APTs) e la ricerca di IgE specifiche nel siero. Tuttavia, le diete basate sui test allergologici sono attualmente poco utilizzate a causa della scarsa affidabilità dei test, della variabilità metodologica e interpretativa e dell'efficacia spesso inferiore o comparabile rispetto alle diete di eliminazione empirica.

Una metanalisi del 2014 ha rilevato che l'efficacia delle diete di eliminazione basate sui test allergologici non supera il 50%, con tassi di remissione che mostrano una notevole variabilità interindividuale (7).

Le linee guida ESPGHAN sconsigliano l'uso dei test allergologici per individuare gli alimenti scatenanti l'EoE, ma riconoscono il loro valore nell'identificazione di pazienti a rischio di reazioni allergiche acute durante la fase di reintroduzione alimentare dopo la dieta di eliminazione (13).

4. LIMITI DELLA DIETA DI ELIMINAZIONE

Le diete di eliminazione presentano diverse difficoltà, tra cui:

- Compliance ridotta per motivi sociali, religiosi, finanziari e legati alla qualità di vita.
- Possibile impatto negativo sulle abitudini alimentari del bambino, con il rischio di innescare atteggiamenti di alimentazione restrittiva o evitante.

Un approccio personalizzato, che consideri sia l'efficacia clinica sia le necessità psicologiche e sociali del paziente, è fondamentale per superare queste limitazioni e garantire un trattamento efficace e che sia facilmente tollerato dal bambino.

5. COMPARAZIONE TRA APPROCCI DIETETICI

In età pediatrica, la dieta elementare rappresenta un trattamento altamente efficace per l'EoE, con un tasso di remissione istologica superiore al 90% (15) e una significativa riduzione dei sintomi. Questo approccio è particolarmente indicato nelle forme severe della malattia. La dieta elementare è spesso utilizzata come terapia di salvataggio (*rescue therapy*) o come soluzione temporanea negli adolescenti con EoE refrattaria, quando altri trattamenti, singolarmente o in combinazione, si sono dimostrati inefficaci. Nei bambini più piccoli con EoE grave, è generalmente considerata un'opzione valida grazie alla maggiore compliance osservata in questa fascia di età (18).

La 6FED induce la remissione istologica in circa il 74%

dei bambini con EoE (7, 19). Uno studio randomizzato (20) ha confrontato la 1FED e la 4FED, rilevando un miglioramento simile della qualità di vita (dall'inglese "Quality of Life – QoL") e dei risultati istologici in entrambi i gruppi, ma un miglioramento sintomatologico inferiore nel gruppo 1FED rispetto al 4FED.

L'efficacia delle diete di eliminazione basate su test allergologici si è dimostrata comparabile a quella delle diete di eliminazione empirica, con un tasso di risposta intorno al 50-60% (21, 22). Uno studio prospettico recente ha mostrato una remissione sintomatologica nel 77% dei pazienti che avevano eliminato un alimento sulla base di risultati positivi per IgE specifiche ($\geq 0,1$ kU/L). Gli autori hanno concluso che l'efficacia era paragonabile a quella della 6FED, ma con il vantaggio di un numero inferiore di alimenti eliminati (23).

Come già illustrato, una terapia nutrizionale empirica con approccio step-up, sembra poter ridurre il numero di procedure endoscopiche di rivalutazione (11). Questo approccio graduale è generalmente preferito nei bambini e negli adolescenti con sintomi gastrointestinali lievi o moderati (18).

6. SFIDE PRATICHE NELL'APPROCCIO NUTRIZIONALE

I bambini con EoE spesso manifestano sintomi che possono compromettere l'assunzione adeguata di nutrienti, come vomito, rigurgito, dolore addominale, scarso appetito e ridotto apporto nutrizionale. L'infiammazione esofagea cronica può portare allo sviluppo di abitudini alimentari compensative, tra cui bere frequentemente durante i pasti, mangiare lentamente a causa di una masticazione prolungata, tagliare il cibo in piccoli pezzi o evitare determinati alimenti. Nei bambini più piccoli, un prolungato utilizzo di formule liquide può inoltre ostacolare lo sviluppo delle abilità motorie orali, aumentando il rischio di difficoltà masticatorie.

Un approccio multidisciplinare che coinvolga immunologi/allergologi, gastroenterologi, dietisti e psicologi è fondamentale per monitorare la crescita e supportare il paziente sia dal punto di vista nutrizionale che psicologico. Il dietista svolge un ruolo chiave nel fornire indicazioni pratiche sulla dieta priva degli alimenti "vietati", suggerendo ricette con alimenti sostitutivi e garantendo un'alimentazione bilanciata e adeguata sotto il profilo nutrizionale (13).

7. CONCLUSIONI

L'esofagite eosinofila è una malattia infiammatoria cronica dell'esofago, mediata da un meccanismo immunitario di tipo Th2 in risposta a stimoli allergenici alimentari o inalanti. Per questo motivo, il trattamento dietetico rappresenta talvolta il primo approccio terapeutico, da solo o in combinazione con corticosteroidi e inibitori di pompa protonica.

Nonostante la terapia dietetica dimostri un'elevata efficacia, essa comporta diverse sfide, fronteggiabili con una gestione multidisciplinare e un approccio personalizzato, tali da garantire un'ottimizzazione dei risultati clinici e un miglioramento della qualità di vita del paziente (20,24,25).

Bibliografia

1. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *The American journal of gastroenterology*. 2013;108:679-92; quiz 93.
2. 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):1084-1092.e1.
3. Jensen ET, Kuhl JT, Martin LJ, Rothenberg ME, Dellon ES. Prenatal, intrapartum, and postnatal factors are associated with pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):214-222.
4. Elitsur Y, Alrazzak BA, Preston D, Demetieva Y. Does *Helicobacter pylori* protect against eosinophilic esophagitis in children? *Helicobacter*. 2014;19(5):367-371.
5. Sonnenberg A, Dellon ES, Turner KO, Genta RM. The influence of *Helicobacter pylori* on the ethnic distribution of esophageal eosinophilia. *Helicobacter*. 2017;22(3):e12370.
6. Arias, Á.; Tejera-Mu.oz, A.; Gutiérrez-Ramírez, L.; Molina-Infante, J.; Lucendo, A.J., on behalf of the EUREOS Guidelines Committee. Efficacy of Dietary Therapy for Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2024, 16, 2231. <https://doi.org/10.3390/nu16142231>
7. Arias A, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014;146(7):1639-48 .
8. Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, et al. Efficacy of a 4- food elimination diet for children with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(11):1698-1707.e
9. Kliewer KL, et al. One-food versus six-food elimination diet therapy for the treatment of eosinophilic oesophagitis: a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8(5):408-21
10. Kliewer KL, Sun Q, Fei L, et al. Comparing two restrictive diets for treating eosinophilic esophagitis in children. Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI); 2020. [files/Rothenberg237-Final-Research-Report.pdf](https://www.pcori.org/files/rothenberg237-final-research-report.pdf) (Accessed on July 06, 2020).
11. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141:1365.
12. Chang JW, Kliewer K, Haller E, et al. Development of a Practical Guide to Implement and Monitor Diet Therapy for Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21:1690.
13. Dietary management of eosinophilic esophagitis AUTHOR: Seema S Aceves, MD, PhD
14. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48:30.
15. Rank MA, et al. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: a report from the AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124(5):424-40 .e17.
16. N. de Bortoli, P. Visaggi, R. Penagini et al., The 1st EoETALY consensus on the diagnosis and management of eosinophilic esophagitis-

- Current treatment and monitoring, Digestive and Liver Disease, <https://doi.org/10.1016/j.dld.2024.02.020>
17. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children-Dias J, Oliva S, Papadopoulou A, et al. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children: an update from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;79:394-437. doi:10.1002/jpn3.12188
 18. Votto M, De Filippo M, Lenti MV, Rossi CM, Di Sabatino A, Marseglia GL and Licari A (2022) Diet Therapy in Eosinophilic Esophagitis. Focus on a Personalized Approach. *Front. Pediatr.* 9:820192. doi: 10.3389/fped.2021.820192
 19. Zahm AM, Menard-Katcher C, Benitez AJ, et al. Pediatric eosinophilic esophagitis is associated with changes in esophageal microRNAs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014;307(8):G803-G812.
 20. Kliewer KL, Abonia JP, Aceves SS, et al. One-food versus 4-food elimination diet for pediatric eosinophilic esophagitis: A multisite randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2024.
 21. Spergel JM, Aceves SS, Greenhawt M. Challenges with the technical review of eosinophilic esophagitis: discussion points for the practicing allergist. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124:411.
 22. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, et al. Technical Review on the Management of Eosinophilic Esophagitis: A Report From the AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. *Gastroenterology* 2020; 158:1789.
 23. Gomez Torrijos E, Moreno Lozano L, Extremera Ortega AM, et al. Eosinophilic esophagitis: personalized treatment with an elimination diet based on IgE levels in children aged <16 years. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(2): 155-157.
 24. Votto M, De Filippo M, Olivero F, Raffaele A, Cereda E, De Amici M, et al. Malnutrition in eosinophilic gastrointestinal disorders. *Nutrients.* (2020) 13:128. doi: 10.3390/nu13010128
 25. Votto M, Castagnoli R, De Filippo M, Brambilla I, Cuppari C, Marseglia GL, et al. Behavioral issues and quality of life in children with eosinophilic esophagitis. *Minerva Pediatr.* (2020) 72:424-32. doi: 10.23736/S0026-4946.20.05913-7