



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

**DOTTORATO DI RICERCA
IN GASTROENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA**

Ciclo XXV

**LA GASTROENTERITE EOSINOFILA IN ETA'
PEDIATRICA: DESCRIZIONE DI TRE CASI CLINICI**

Coordinatore:

Chiar.mo Prof. Gian Luigi de' Angelis

Dottorando: Dott. Pierpacifico Gismondi

1 – INTRODUZIONE
Eosinofilia ed apparato gastroenterico

2 – LA GASTROENTERITE EOSINOFILA
Definizione, inquadramento clinico, diagnostico e terapeutico

3 – CASISTICA

3.a - I CASO CLINICO

3.b - II CASO CLINICO

3.c - III CASO CLINICO

4 – DISCUSSIONE

5 – BIBLIOGRAFIA

1 - INTRODUZIONE

Eosinofilia ed apparato gastroenterico

La gastroenterite eosinofila (GE) è un raro disordine infiammatorio dell'apparato gastroenterico, caratterizzato dalla presenza di un intenso infiltrato di granulociti eosinofili nella parete di uno o più segmenti gastrointestinali, in assenza di altre cause note di ipereosinofilia. Questa patologia infiammatoria, insieme all'esofagite eosinofila (EE), alla gastrite, ed alla colite eosinofila (CE) è compresa nel gruppo dei disordini gastrointestinali eosinofili (EGIDs eosinophilic gastrointestinal disorders) che rappresentano l'eosinofilia primaria del tratto gastroenterico (1,2,3).



Quadro endoscopico di esofagite eosinofila (“tracheizzazione” dell’esofago in bambino di 11 anni)

Non è chiaro se tutti questi disturbi condividano aspetti patofisiologici o costituiscano invece dei sottogruppi di patologie distinte fra loro. In alcuni casi, descritti in letteratura, esiste sicuramente un “overlapping”, in particolare tra la gastroenterite e la esofagite eosinofila nelle forme a localizzazione distale dell'esofago (3,4). Nella definizione di gastroenterite eosinofila vengono esclusi i pazienti che presentino un coinvolgimento dell'apparato gastroenterico (eosinofilia terziaria) associato ad una storia o una diagnosi di infezione parassitaria, batterica, da CMV, da *Helicobacter pylori*, reazioni a farmaci (interferone, cotrimossazolo, carbamazepina e altri), malattie infiammatorie croniche intestinali, patologie autoimmuni (3,5,6), malattia celiaca e qualsiasi tipo di neoplasia. La sindrome ipereosinofila, definita come una concentrazione di eosinofili nel sangue periferico superiore a $1500/\text{mm}^3$ per almeno 6 mesi, associata ad infiltrazione e danno d'organo, rappresenta la causa di eosinofilia di tipo secondario (3,4,6).

Gli eosinofili sono prodotti dal midollo osseo e si ritrovano prevalentemente negli organi emopoietici e linfatici, circolano nel sangue periferico e migrano fisiologicamente nei diversi tessuti in qualità di componenti normali del sistema immunitario, in particolare nell'apparato gastrointestinale, principale organo non emopoietico dove gli eosinofili risiedono in condizioni di normalità nella lamina propria, in concentrazioni variabili e distribuiti non uniformemente lungo il piccolo ed il grosso intestino (4,5,6,7).

Infatti nell'intestino crasso, la più alta concentrazione di eosinofili è stata riscontrata nel ceco (20.3 ± 8.2 eosinofili/hpf; massimo 50 eosinofili/hpf), e nel colon ascendente, mentre le più basse concentrazioni nel colon trasverso e nel sigma (16.3 ± 5.6 ed 8.3 ± 5.9 eosinofili/hpf, rispettivamente). Questi dati confermano quanto dimostrato dai precedenti studi sulla distribuzione degli eosinofili, ma occorre sottolineare che tali valori sono stati indicati dagli autori come baseline del numero degli eosinofili nel colon di pazienti pediatriche senza apparente malattia, anche se non ci sono state determinazioni definitive del numero esatto degli eosinofili che può essere definito come "normale" (8,9). Sono state descritte inoltre variazioni geografiche nella concentrazione degli eosinofili presenti nella mucosa colonica normale; ad esempio alcuni studi dimostrano una elevata conta degli eosinofili nella mucosa distale del colon delle popolazioni del Sud-Est degli Stati Uniti e in California, ed una bassa conta in quelle del Nord-Est (9-10).

In età pediatrica, l'eosinofilia mucosale costituisce un reperto istologico abbastanza comune, quasi routinario nei referti anatomopatologici delle biopsie di mucosa intestinale, in particolare di quella colonica, rappresentato dal caratteristico aspetto delle cellule nelle colorazioni convenzionali, inclusa la colorazione con ematossilina ed eosina. Nonostante queste differenze ed incertezze, che potrebbero complicare l'interpretazione delle biopsie gastrointestinali nelle quali il numero degli eosinofili della mucosa appare aumentato in assenza di altre anomalie istologiche, è necessaria una corretta interpretazione di questo risultato rispetto alla sintomatologia che ha richiesto approfondimenti endoscopici, al fine di evitare trattamenti inadeguati o non necessari in questi pazienti, dal momento che un

isolato aumento degli eosinofili della mucosa potrebbe non avere significato clinico (9,10,11).

Accanto all'importanza nella patogenesi delle malattie allergiche, gli eosinofili svolgono un ruolo decisivo nella difesa dell'ospite contro i parassiti, probabilmente come risultato delle proprietà citotossiche delle loro proteine granulari (3,6,7). C'è una crescente evidenza che gli eosinofili siano coinvolti nella patogenesi di altre malattie. Nei precedenti studi istologici sull'intestino dei pazienti con malattia infiammatoria cronica gli autori raggiunsero la conclusione che i mastociti e gli eosinofili erano aumentati e mostravano evidenze di attivazione nei tessuti malati (9,10). Più recentemente, altri autori hanno concluso che nella malattia di Crohn, l'infiltrazione focale degli eosinofili nella mucosa è più comune rispetto al granuloma a cellule epitelioidee ed è emersa come un importante parametro nella diagnosi istologica differenziale tra CD del colon e colite ulcerosa (9,10,11,12).

In molti altri disordini tissutali che coinvolgono l'apparato gastroenterico è stata riscontrata un'infiltrazione e degranulazione degli eosinofili con un pattern aspecifico, tendente a coinvolgere l'epitelio delle cripte o la muscolaris mucosae. Solo i bambini con malattia infiammatoria cronica intestinale sembrano avere un caratteristico pattern di distribuzione degli eosinofili, mostrando una uniforme distribuzione degli eosinofili nella lamina propria, con eosinofilia sia intraepiteliale che intracriptica, e con una cellularità totale più alta. Invece nei pazienti con sindrome del colon irritabile e con una varietà di altre malattie, incluse le allergie alimentari, la distribuzione è prevalentemente superficiale, con una cellularità totale più bassa (10,11,13).

2 - LA GASTROENTERITE EOSINOFILA:

definizione, inquadramento clinico, diagnostico e terapeutico

Dalla sua prima descrizione avvenuta nel 1937 ad opera di Kaijser ad oggi, in letteratura sono stati riportati meno di 300 casi di diagnosi di gastroenterite eosinofila, la maggior parte dei quali descritti come case-report o review di casistiche che riguardano pazienti adulti, mentre in età pediatrica le segnalazioni sono ancora più esigue (3,4,5,14). Talley e altri hanno riportato per primi la casistica più numerosa di casi di GE, con 40 pazienti seguiti presso la Mayo Clinic (Rochester, Minnesota) nel periodo 1950-1986 (15). Nel 2010 Chang ha aggiornato l'esperienza della Mayo Clinic descrivendo altri 59 nuovi casi di GE a partire dal 1987 (16).

Nel complesso, questi dati suggeriscono che a differenza della esofagite eosinofila, la cui prevalenza sembra attestarsi intorno all' 1% con un significativo incremento di malattia nelle popolazioni abitanti in aree urbane rispetto a quelle delle aree rurali, la GE rimane un raro disordine intestinale con una prevalenza stimata di 1 caso ogni 100.000 persone (3,5, 14,17).

I risultati della letteratura hanno confermato alcune caratteristiche della gastroenterite eosinofila, in particolare l'esordio della malattia che nell'età adulta avviene principalmente nella terza e quarta decade di vita, con un maggiore prevalenza nel sesso maschile. Anche in età pediatrica il sesso maschile sembrerebbe essere maggiormente interessato dalla malattia con un esordio più frequente a partire dalla seconda infanzia ed in epoca pre e puberale (3,4, 18,19).

La presentazione clinica della malattia può essere molto eterogenea, con sintomi aspecifici, come in particolare il dolore addominale acuto o ricorrente, episodi di vomito, o diarrea a volte mucoematica, rettorragia, anemia, ipoalbuminemia e perdita di peso (18,19,20,21). La classificazione di Klein distingue arbitrariamente i pazienti affetti da gastroenterite eosinofila in 3 varianti a seconda di un maggiore interessamento della mucosa, della parete muscolare o della sierosa evidenziando che la presentazione clinica predominante dipende appunto dalla

profondità dell'infiltrato eosinofilo nella parete intestinale e dalla sede. Tutte le varianti possono essere associate ad ipereosinofilia periferica o ad un aumento dei precursori eosinofili nel midollo osseo; non si conosce tuttavia il motivo per il quale solo alcune zone dell'intestino siano interessate dalla patologia (18,20,21). Si definisce estesa la malattia infiammatoria che coinvolge due o più segmenti intestinali.

La mucosa è la componente della parete intestinale maggiormente interessata, più frequentemente a livello del tenue, ed i pazienti con infiltrato eosinofilo localizzato prevalentemente a questo livello possono presentare una sintomatologia caratterizzata da dolore addominale, vomito, diarrea e sanguinamento rettale. La diarrea può derivare dal danno alla mucosa, con possibile malassorbimento e ritardo di crescita o perdita di peso, mentre nei casi ad interessamento colico può associarsi ad emissione di sangue e muco. In alcuni casi si realizza un'enteropatia protido-disperdente con ipoalbuminemia (21,22,23). Qualora venga coinvolta la componente muscolare si può avere una sintomatologia da ostruzione intestinale con nausea, vomito, dolore e distensione addominale. Tutti i segmenti intestinali possono essere interessati ma lo stomaco e l'intestino tenue sono le sedi più frequentemente colpite dalla malattia infiammatoria con infiltrato eosinofilo.

Nel bambino il sito più interessato dall'infiltrato eosinofilo è l'antro gastrico: la lesione può mimare una stenosi ipertrofica del piloro o altre cause che possono dare un quadro simile come malattie infiammatorie intestinali o patologie pancreatiche. In alcune occasioni si può sospettare anche una patologia di tipo chirurgico, come l'appendicite acuta (22,24,25).

La forma di gastroenterite eosinofila che coinvolge la sierosa è piuttosto rara, in particolare in età pediatrica, ed è caratterizzata da episodi importanti di addominalgia ed accumulo di liquido nell'addome (ascite) contenente granulociti eosinofili. Una paracentesi in questi casi può essere diagnostica dimostrando una marcata eosinofilia nel liquido ascitico (3,22,23,24). In questi casi tuttavia diventa imperativo escludere altre patologie epatiche, renali o neoplastiche sottostanti (in primo luogo il linfoma intestinale).

Infine, un quarto gruppo è stato identificato come affetto da malattia pancreatica predominante, definita dalla presenza di infiltrazione eosinofila dell'intestino e del pancreas che possono causare ostruzione biliare ed ittero.

Le cause della gastroenterite eosinofila rimangono ancora sostanzialmente sconosciute. C'è indubbiamente una interazione tra fattori genetici e ambientali, come dimostra la presenza di familiarità nel 10% dei pazienti che presentano un disturbo gastroenterologico eosinofilo primario (3,25,26,27). E' verosimile anche la presenza di una componente allergica nei disturbi gastroenterologici eosinofili; la letteratura evidenzia che circa l'80% dei casi hanno una coesistente malattia atopica, mentre il 60 % presentano intolleranze alimentari. Tuttavia, nonostante una dieta priva di allergeni alimentari rappresenti un' opzione terapeutica della gastroenterite eosinofila, solo occasionalmente si ottengono risultati clinici significativi (28,29).

Il riscontro di allergia alimentare è più frequente nelle forme che esordiscono in età adulta rispetto a quelle pediatriche (3,5 28,29).

L'eosinofilia nel sangue periferico (conta assoluta $>660/mm^3$) è comune, in particolare nella variante "sierosa predominante", ma può non essere riscontrata all'epoca dell' insorgenza dei sintomi; in alcuni casi, che all'esordio dimostrano una spiccata eosinofilia periferica, alcuni autori propongono l'esame del midollo osseo per dimostrare l' eventuale aumento dei precursori eosinofili e l'assenza di formazione del gene di fusione FIP1L1-PDGFR α mediante FISH per escludere patologie mieloproliferative. (3,6,7).

Alcune evidenze segnalano nel processo patogenetico della malattia, la potenziale importanza dei meccanismi di risposta Th2 polarizzata ed immuno-mediata con un ruolo decisivo per il danno mucosale svolto da parte di più citochine, tra cui IL-5, IL-13, eotassina-1 (CCL11), ed eotassina-3 (CCL24), (30,31,32). Modelli murini hanno evidenziato che fra i vari mediatori associati alla flogosi, quelli maggiormente specifici, per il reclutamento e l'accumulo nelle sedi di infiammazione tissutale degli eosinofili, sono l' IL-5 e la sottofamiglia, recentemente descritta, di chemochine quali le eotassine (33,34,35). Infine, studi hanno dimostrato che i prodotti della degranolazione degli eosinofili svolgono

proprietà proinfiammatorie e citotossiche per una varietà di tessuti compresi l'epitelio intestinale e sono rappresentati principalmente dalla proteina basica principale, proteina cationica eosinofila, e perossidasi (34,35,36).

Per quanto concerne la diagnosi di gastroenterite eosinofila, non esistono segni, sintomi o esami ematici patognomonic; quando viene sospettata è necessario prevedere test diagnostici più approfonditi. Inizialmente dovranno essere proposti esami bioumorali e strumentali (ecografia addominale, TAC o RMN) volti alla identificazione di altre cause di patologia eosinofila con coinvolgimento dell'apparato gastroenterico. Anche la ricerca eziologica virale, batterica e soprattutto quella di parassiti nelle feci è fondamentale per escludere una eosinofilia terziaria, particolarmente nelle aree geografiche ad alto rischio. Altre indagini, come i livelli di IgE sierici totali e specifici per alimenti, prick test cutanei e patch test sono da effettuare nel sospetto di patologie allergiche (27,28,29). Gli esami endoscopici, gastroduodenoscopia e colonscopia, devono essere eseguiti, non per l'esistenza di quadri patognomonic, ma per la possibilità di prelevare dei campioni bioptici a più livelli, in quanto l'infiltrato eosinofilo può interessare aree intestinali a salto. I reperti endoscopici più frequentemente evidenziati nella gastroenterite eosinofila sono rappresentati da edema, lesioni iperemiche a chiazze di dimensioni variabili, possibili ulcerazioni ed a volte lesioni micronodulari che contengono aggregati cellulari di linfociti ed eosinofili (3,4,6,37).

In alcuni casi è possibile che non siano visualizzate lesioni endoscopiche ma risulti diagnostico l'esame istopatologico delle biopsie. Attualmente dunque, l'esame istologico è il gold standard diagnostico, ma i criteri precisi per una diagnosi differenziale rimangono ancora oggetto di dibattito. L'infiltrazione eosinofila a livello intestinale viene considerata diagnostica per gastroenterite eosinofila quando il numero delle cellule nella lamina propria è superiore a 20 eosinofili per campo ad alto ingrandimento [x 400] al microscopio ottico, (10) associato ad altre alterazioni anatomopatologiche, quali l'infiltrazione eosinofila delle epitelio, la criptite eosinofila, la presenza degranulazione eosinofila e l'estensione dell'infiltrato eosinofilo nella muscolaris mucosa e/o nella sottomucosa. Vengono considerati

criteri diagnostici di GE il riscontro di una ascite eosinofila o una pancreatiche con infiltrato eosinofilo (3,5,39).

Le principali opzioni terapeutiche sono rappresentate dalla dieta di eliminazione dell' eventuale allergene alimentare, individuato con l'esecuzione di prick test, Rast, o patch test (40,41). Alcuni studi dimostrano una remissione dei sintomi e/o una risoluzione del quadro istologico nel 30-75% dei bambini che eseguono una dieta elementare, mentre la percentuale supera il 90 % nei pazienti adulti che praticano una dieta di eliminazione empirica (42,43,44).

La terapia steroidea, con somministrazione giornaliera di prednisone per 4 settimane con successivo decalage, costituisce il cardine del trattamento della GE, sia negli adulti che nei bambini. Nel controllo della esofagite eosinofila si sono dimostrati efficaci anche il fluticasone o la budesonide. La durata appropriata del trattamento con steroidi è ancora oggetto di studi ma spesso sono necessari cicli di terapia per le frequenti ricadute della malattia (45,46,47,48).

Alcuni autori hanno descritto l'uso di montelukast (49,50), antagonista selettivo del recettore dei leucotrieni, utilizzato sia in età pediatrica che in quella adulta, con risultati ancora non molto soddisfacenti rispetto a quelli ottenuti nelle patologie allergiche cutanee o respiratorie (51,52).

I pazienti con patologia refrattaria o frequentemente recidivante necessitano spesso di una terapia immunosoppressiva con l'utilizzo di azatioprina o 6-Mercaptopurina che agiscono inibendo i mediatori biochimici della chemiotassi dei granulociti eosinofili nella mucosa intestinale. Fra le nuove opzioni terapeutiche proposte nella gestione della gastroenterite eosinofila associata a sindromi ipereosinofile vengono utilizzati, anche in età pediatrica, farmaci come il mepolizumab, un anti-IL5, l' IFN α , e l'imatinib che costituisce un inibitore della tirosina chinasi prescritto per certe forme di sindromi mieloproliferative (HES), ma anche per controllare la proliferazione e la chemiotassi dei mastociti coinvolti nella patogenesi dei EGIDs (53,54,55,56).

Attualmente, gli studi presentano numeri troppo piccoli ed un follow-up non adeguatamente lungo per trarre conclusioni definitive, ma la gastroenterite eosinofila

appare come una malattia benigna, nonostante alcune osservazioni mostrino la possibilità che la giovane età, associata alla presenza di ipereosinofilia alla diagnosi, possano essere un fattore di rischio di recidiva e di possibili complicanze.

3 – CASISTICA

3.a - I Caso clinico

M.R., maschio di 12 anni viene ricoverato per episodi di dolore addominale crampiforme con vomito biliare, diarrea acuta senza sangue e perdita di peso. All'anamnesi emerge una positività per allergia all'olivo e al dermatophagoides pteronyssimus.

L' esame obiettivo del paziente evidenziava condizioni generali scadute, disidratazione mucocutanea, addome globoso e disteso, ascitico, molto dolente e diffusamente dolorabile su tutti i quadranti.

Gli esami ematochimici eseguiti all'ingresso evidenziavano una leucocitosi con spiccata eosinofilia periferica, aumento significativo degli indici di flogosi ed ipoalbuminemia. Emocromo con formula:

GB 22.000/mmc, (E 44%; 9.000/mmc); HB 14.5 gr/dl; PLT 386.000/mmc; VES 55 mm/h, PCR 6 mg/dl; Albuminemia 3,2 gr/dl; CPK, LDH, bilirubinemia, AST, ALT, amilasi, lipasi, glicemia, elettroliti, prove emogeniche: normali. Striscio periferico normale, esame parassitologico normale.

L' Rx del torace e dell' addome dimostravano una oblitterazione del seno costofrenico di destra da verosimile versamento pleurico, diffusa riduzione della diafania dei quadranti addominali come da versamento libero, la distensione di alcune anse del piccolo intestino e del colon fino alla flessura splenica con piccoli livelli idroaerei, in ortostatismo .

L' ecografia dell' addome ha mostrato un' importante ascite con versamento presente in tutti i recessi peritoneali e versamento pleurico alle basi polmonari, bilateralmente. Per approfondimento diagnostico è stata eseguita una TAC addome il cui referto segnalava la presenza di diffuso ispessimento parietale (0,6 cm) delle anse digiunali e prevalentemente ileali con interessamento anche dei "piedi" valvolari. Si associava iperemia mesenterica con impegno linfonodale perivascolare, lungo le diramazioni delle arterie mesenteriche.

Sulla base dei reperti strumentali e della eosinofilia periferica veniva ipotizzata una patologia intestinale eosinofila primitiva, avendo escluso altre cause di eosinofilia.



Sezione coronale

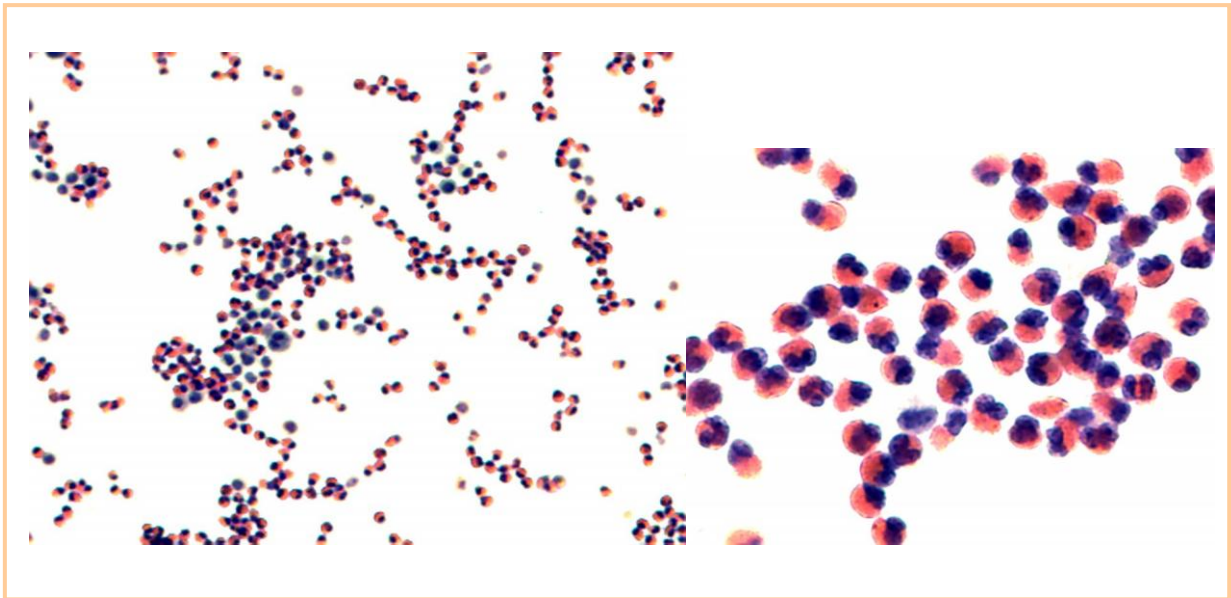
Quadro di enterite diffusa con significativo ispessimento delle anse digiunali ed ileali, di notevole impegno linfonodale perivascolare

Sezione assiale

Evidenza di notevole liquido libero in addome (ascite)

A conferma della diagnosi il ragazzo è stato sottoposto a prelievo di liquido ascitico mediante paracentesi che ha confermato la presenza di granulociti eosinofili in numero superiore al 90% (studio dello striscio, citologico e colturale).

Pertanto, abbiamo programmato esami endoscopici per individuare l'eventuale infiltrato eosinofilo nei vari segmenti del tratto intestinale esplorabile, sottoponendo il paziente ad esofagogastroduodenoscopia e pancolonscopia con prelievi biotici multipli per lo studio istologico della mucosa intestinale.



Esame citologico del liquido ascitico con tappeto di granulociti eosinofili (a piccolo e grande ingrandimento)

Il quadro endoscopico è risultato negativo ed il referto istologico dei prelievi biotipici segnalava una mucosa duodenale sede di flogosi cronica con presenza di numerosi granulociti eosinofili, quantificabili in circa 40-50 per HPF. Mucosa gastrica indenne da lesioni istologiche. La mucosa colica è risultata sede di edema e di lieve infiltrato flogistico cronico con presenza di alcuni granulociti eosinofili.

Infine, a fronte di un quadro diagnostico chiaro di gastroenterite eosinofila, con prevalente interessamento delle sierose, abbiamo iniziato terapia steroidea per os con prednisone ed anti-H2 con inibitore di pompa protonica.

A distanza di circa 48 ore dall'inizio della terapia il paziente ha presentato un netto miglioramento clinico con scomparsa dei sintomi gastrointestinali, riduzione fino alla normalizzazione della eosinofilia periferica e risoluzione del quadro ascitico, confermato ecograficamente. Abbiamo consigliato di continuare la terapia steroidea a domicilio per altre 4 settimane con successivo decalage e di associare una dieta priva di proteine del latte vaccino che il ragazzo, pur in assenza di un riscontro per allergia alimentare IgE mediata e cellulosa mediata (Rast, prick test, test ISAC, patch test), ha proseguito per alcune settimane.

Dopo circa quattro mesi dalla sospensione della terapia ed in pieno benessere, il ragazzo ha ripresentato episodi di addominalgia ingravescente ed iniziale

versamento intraddominale, con associata eosinofilia periferica (GB 8.700/mmc; E 19%, 1.653/mmc), sintomatologia rapidamente risoltasi con l'immediata infusione endovenosa di terapia steroidea e sospensione dell' alimentazione. All'anamnesi è emersa l'assunzione di carne bovina e derivati del latte. Dopo questa ricaduta il paziente non ha più presentato recidive di malattia; abbiamo consigliato di proseguire una dieta di esclusione delle lattoproteine e terapia con montelukast cpr da 10 mg, principalmente indicata per la profilassi dei sintomi respiratori che il ragazzo manifesta stagionalmente.

3.b - II Caso clinico

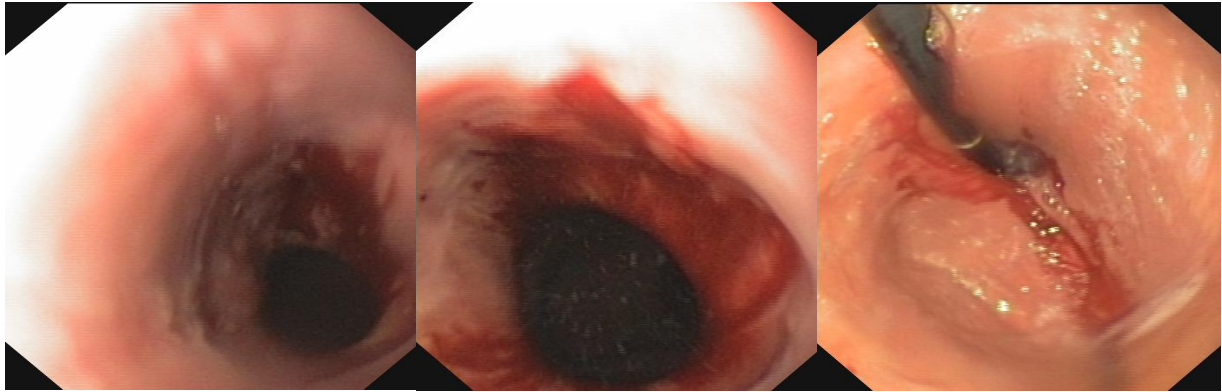
F.E., maschio di 12 anni veniva inviato alla nostra attenzione da altra struttura ospedaliera, per la comparsa di ematemesi in seguito ad episodi emetici a cadenza quotidiana, iniziati un mese prima. All'anamnesi emerge una nascita prematura, un intervento chirurgico per Hirshprung ultra-short, uno stato atopico con rinite ed asma allergico, in terapia con montelukast cpr. Inoltre, all'età di un anno, il bambino era stato indagato per sospetta MRGE (malattia da reflusso gastroesofageo) con esecuzione di esame endoscopico (EGDS) e riscontro di ernia jatale.

Le condizioni generali del paziente all'ingresso erano soddisfacenti, l'addome piano e trattabile ed una obiettività toracica di lieve ma diffusa riduzione del murmure vescicolare; non segni clinici di anemizzazione.

Gli esami ematochimici confermavano la normalità dei parametri bioumorali mentre l'esame emocromocitometrico evidenziava una leucocitosi (GB 14.000/mmc) con una moderata eosinofilia (E 12.6%; 1.764/mmc), in assenza di alterazione degli altri indici di flogosi. L'ecografia addominale e la radiografia del torace risultavano negativi.

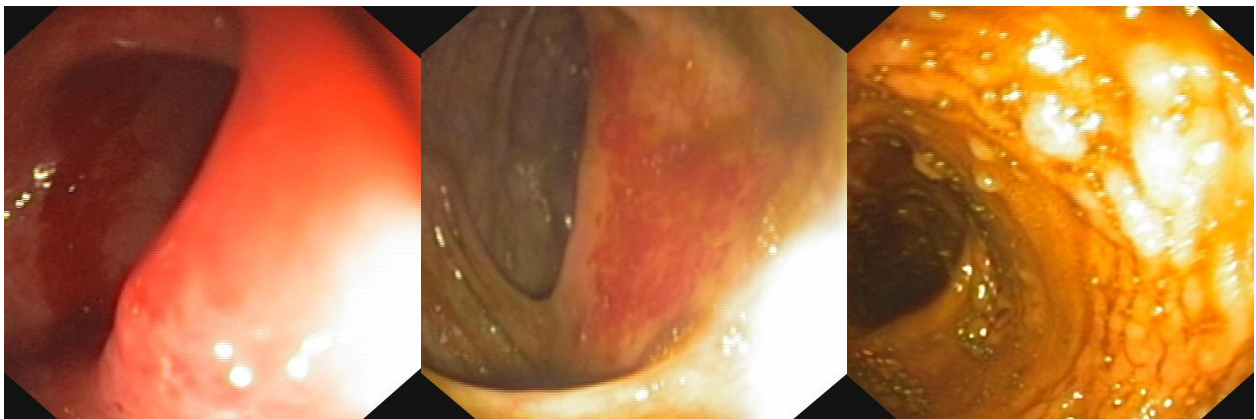
Veniva eseguita, in regime di urgenza, una EGDS che evidenziava un quadro endoscopico compatibile con una sindrome di Mallory Weiss, riscontrando a livello dell'esofago terminale il cardias beante con due lacerazioni della mucosa della lunghezza di circa 1.5 cm, lievemente sanguinanti a gemizio ed un aspetto a rouleaux della mucosa stessa.

Si decideva di iniziare terapia endovenosa antiemetica (ondansetron), anti-H2 con inibitore di pompa protonica ed antibiotica ad ampio spettro, con remissione del quadro clinico. Il successivo controllo endoscopico a distanza di una settimana ed in assenza di sanguinamento, mostrava una gastropatia iperemia dell'antro-corpo ed una esofagopatia. Il referto istopatologico delle biopsie evidenziava un infiltrato eosinofilo della mucosa gastrica (conta dei granulociti eosinofili > 20 cellule per HPF) mentre l'infiltrato eosinofilo della mucosa esofagea non era sufficientemente elevato da configurare un quadro di esofagite eosinofila.



EGDS: a livello dell'esofago terminale cardias beante con almeno due lacerazioni mucose della lunghezza di circa 1.5 cm, lievemente sanguinanti.

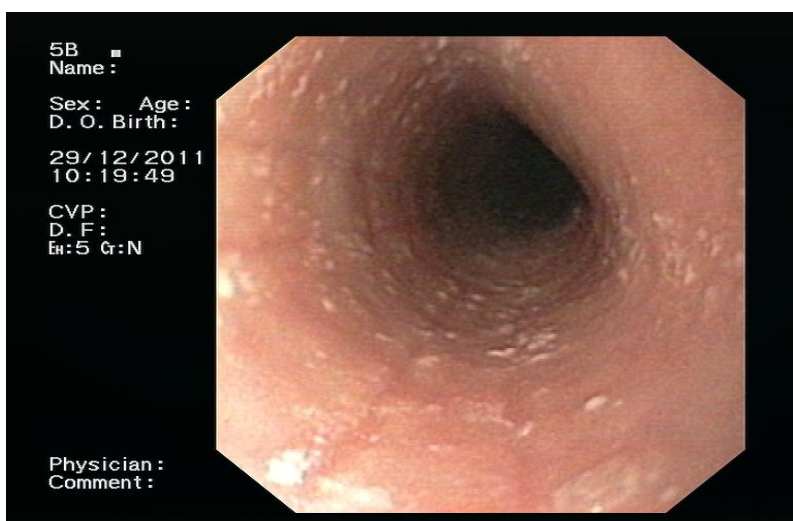
Pertanto, nel sospetto di una gastroenterite eosinofila è stata eseguita anche una pancoloscopia che dimostrava una colopatia infiammatoria a carico dei quadranti di sinistra con reperto istologico di notevole incremento della quota eosinofila in tutti i distretti osservati, con un numero di eosinofili che variava da 35 a 79 per campo ad alto ingrandimento, confermando la diagnosi.



COLONSCOPIA: mucosa dell'ileo terminale con evidente iperplasia nodulare; a livello del colon discendente, sigma e retto evidenza di mucosa colica francamente flogistica con lesioni microemorragiche ed alcune microulcerazioni.

Il paziente veniva sottoposto ad approfondimenti ematologici per escludere anomalie citogenetiche clonali ed allergologici con esecuzione della proteina cationica eosinofila e della triptasi risultate entrambe alterate e alla esecuzione di prick test risultato positivo per kiwi, graminacee, alternaria, betulla. Abbiamo consigliato terapia steroidea con deltacortene alla dose di 2 mg/kg/die per 4 settimane con successivo decalage, anti-H2 con inibitore di pompa protonica e mesalazina. Inoltre essendo un soggetto atopico veniva consigliata anche una dieta di eliminazione dei potenziali allergeni alimentari.

Nei successivi controlli endoscopici, eseguiti a distanza di circa un mese dalla diagnosi, il bambino ha evidenziato una remissione della malattia. A distanza di 8 mesi dall'esordio della patologia, un ulteriore controllo endoscopico, in assenza di sintomatologia, ha dimostrato la presenza di un infiltrato eosinofilo a livello della mucosa colica, nettamente inferiore rispetto all'esordio, e la presenza di una esofagopatia iperemica con caratteristiche endoscopiche di esofagite eosinofila, in assenza di altre lesioni a carico della mucosa gastroduodenale. In effetti il quadro istopatologico della mucosa esofagea dimostrava una spiccata esocitosi eosinofila (25 eosinofli per HPF) confermando anche la diagnosi di esofagite eosinofila.



EGDS: mucosa esofagea sovracardiale iperemica, fragile al contatto con lo strumento, con elementi biancastri che si estendono fino all'esofago medio.

3.c - III Caso clinico

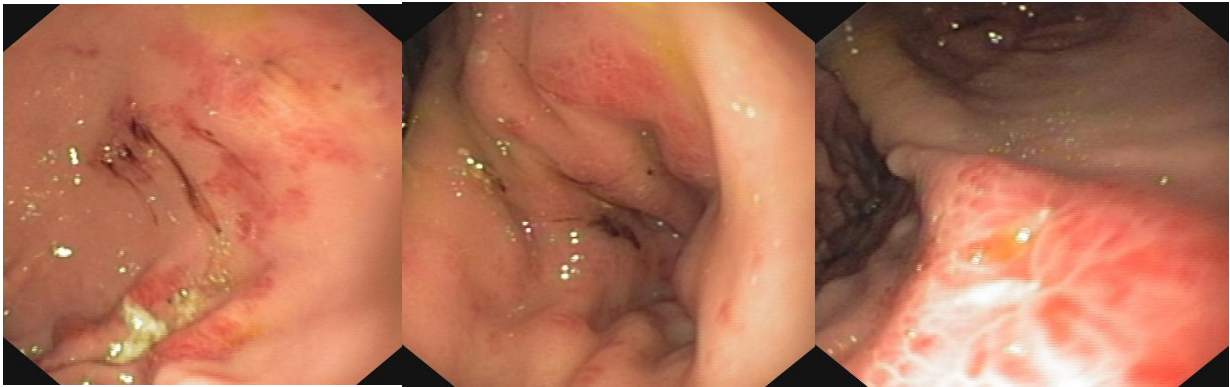
C.A., maschio di 8 anni presentava una storia di addominalgia da qualche settimana, associata inizialmente a pollachiuria. Dopo aver eseguito terapia antibiotica empirica nel sospetto di una infezione delle basse vie urinarie, che ha portato ad un temporaneo miglioramento clinico, il bambino ha presentato episodi ingravescenti di dolore addominale e pertanto ha eseguito un ricovero presso altra struttura ospedaliera. Durante la degenza sono state eseguite ecografie addominali seriate che hanno mostrato la presenza di liquido libero addominale non associato a patologia flogistica.

L'esame emocromocitometrico ha evidenziato una spiccata leucocitosi con progressivo aumento della quota eosinofila a valori molto elevati (GB 34.000/mmc, E 78%; 26.000/mmc). E' stata praticata terapia infusionale con ceftriaxone per tre giorni e quindi deciso il trasferimento presso il Reparto di Oncoematologia pediatrica, nel sospetto di una patologia ematologica.

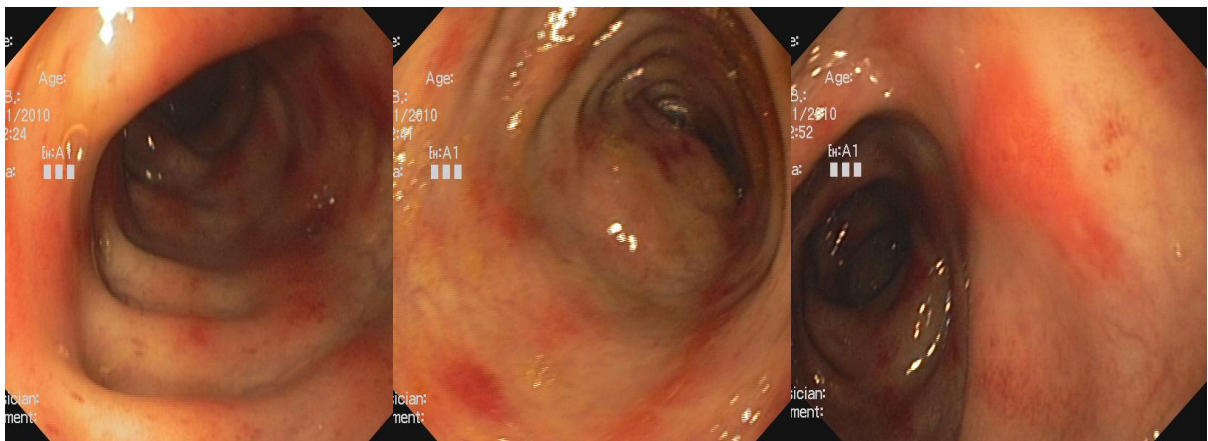
All' ingresso il bambino si presentava apiretico, in buone condizioni generali, con un esame obiettivo che mostrava una cute secca ed eczematosa specie alle pieghe e tonsille ipertrofiche senza essudato, con normalità dei restanti organi ed apparati esaminati. L' ecografia addominale ha confermato la presenza di un abbondante liquido libero in addome con alcune adenopatie paracecali ed alla radice del mesentere, di natura reattiva e di dimensioni sotto al cm. L' Rx del torace mostrava un versamento pleurico basale destro in assenza di addensamenti polmonari. Anche l'ecocardiogramma evidenziava un minima falda di versamento pericardico.

Sono stati eseguiti molti esami ematochimici e strumentali per una ricerca eziologica, compreso lo striscio periferico, senza evidenza di cellule immature, ed un aspirato midollare che ha evidenziato l'assenza di formazione del gene di fusione FIP1L1-PDGFR α mediante tecnica FISH. Fra gli esami infettivologici, risultati negativi, sono state eseguite sierologie per virus, *Taenia solium*, *Trichinella spiralis*, *Toxocara canis*, *Bartonella henselae*, *Borrelia*, *Coxiella burnetii*, il Quantiferon e ricerche seriate di parassiti nelle feci.

A completamento diagnostico sono state eseguite indagini endoscopiche. La gastroscopia ha evidenziato la presenza di alcune piccole lesioni emorragiche duodenali sia a livello del duodeno distale che nel bulbo ed una mucosa gastrica iperemica con lesione ulcerata a livello dell'antro gastrico, con aspetto normale della mucosa esofagea. La pancolonscopia, eseguita nella stessa seduta endoscopica, evidenziava la presenza, a livello dell'ileo terminale, di una zona caratterizzata da un aspetto marcatamente nodulare ed iperemico e di una colite diffusa a carico di tutti i segmenti colici esplorati con mucosa edematosa e numerose lesioni emorragiche di piccole e medie dimensioni.



EGDS: mucosa iperemica con presenza di diffuse lesioni emorragiche, in particolare all'antro dove si evidenzia una lesione ulcerata con coaguli alla sommità, da recente sanguinamento.



COLONSCOPIA: mucosa edematosa con presenza di numerose e diffuse lesioni emorragiche di piccole e medie dimensioni.

Il referto istopatologico segnalava la presenza di infiltrati eosinofili nella mucosa colica all'interno di un quadro complessivo di flogosi intestinale di tipo aspecifico. Nell'ambito delle varie diagnosi differenziali che comprendeva anche la malattia infiammatoria cronica intestinale ed esclusa una patologia mieloproliferativa eosinofila, veniva sospettato un quadro associato ad una infezione verosimilmente parassitaria, sia pure non individuata sierologicamente, e proposta una terapia empirica, *ex-juvantibus*, con farmaco antiparassitario, ottenendo una progressiva riduzione della conta dei granulociti eosinofili nel sangue periferico ed un graduale miglioramento della sintomatologia addominale. A completamento diagnostico sono stati eseguiti visita allergologica, prick test e RAST allergeni alimentari ed inalanti risultati negativi.

Dopo circa 5 mesi di benessere il bambino ha ripresentato episodi di addominalgia associata ad alvo diarroico che in un' unica occasione ha mostrato anche una componente mucoematica. In tale circostanza, l'esame emocromocitometrico ha nuovamente confermato la presenza di leucocitosi (GB 34.000/mmc) con ipereosinofilia (E 68%; 23.000/mmc). E' stata eseguita una ecografia addominale che ha segnalato l'ispessimento dell'antro gastrico, del sigma e del colon discendente con minima falda liquida periepatica.

Questi ispessimenti parietali a livello esofageo, gastrico al passaggio antropilorico, della prima ansa digiunale, del colon ascendente e discendente sono stati confermati e maggiormente caratterizzati, come circonferenziali, mediante la esecuzione di una TAC addominale, che ha dimostrato anche la presenza di liquido libero addominale.

Sono state quindi ripetute una gastroduodenoscopia che ha evidenziato la presenza di una duodenite e di una gastrite emorragica diffusa ed una pancolonscopia con evidenza di iperplasia nodulare linfoide dell'ileo terminale ed un quadro di colite emorragico-infiammatoria diffusa. Il referto istopatologico delle biopsie perendoscopiche eseguite ha definito la diagnosi di gastroenterite eosinofila. Pertanto è stata impostata terapia con deltacortene per os ed inibitore di pompa

protonica con remissione del quadro clinico e progressiva riduzione degli eosinofili periferici. A distanza di un mese, il controllo endoscopico è risultato normale.

Dopo circa un anno di tempo, questo bambino, ha presentato una nuova ricaduta clinica con ipereosinofilia periferica (GB 20.330/mmc; E 47.5%, 9.660/mmc) ed una sintomatologia meno rilevante rispetto ai precedenti episodi, manifestando una moderata addominalgia associata ad alvo irregolare senza muco né sangue, a fronte di un quadro endoscopico ed istopatologico sostanzialmente normali.

In conclusione, dall'inizio della sua storia il bambino ha presentato tre episodi di grave ipereosinofilia periferica e di ricaduta clinica con sintomi gastroenterici e pertanto, dopo consulenza ematologica, si è deciso di iniziare la terapia con imatinib mesilato in cpr, un farmaco che fa parte di una nuova classe di agenti chemioterapici.

4 - DISCUSSIONE

La nostra casistica comprende tre casi clinici di gastroenterite eosinofila relativi a tre bambini di sesso maschile, dell'età di 8 e 12 anni alla diagnosi, diagnosticati nel periodo 2008-2012.

La gastroenterite eosinofila, insieme alla colite e all'esofagite eosinofila è classificata nei disturbi gastroenterologici eosinofili primari (EGIDs eosinophilic gastrointestinal disorders) definiti come patologie che colpiscono selettivamente il tratto gastrointestinale con un infiltrato infiammatorio eosinofilo, in assenza di cause note di eosinofilia. La malattia è rara in età adulta e particolarmente in età pediatrica, dove la sintomatologia di esordio può comprendere segni e sintomi comuni a molte altre patologie addominali, anche di tipo chirurgico, o sistemiche con coinvolgimento dell'apparato gastroenterico. Riguardo alla sintomatologia di presentazione, infatti, tutti e tre i nostri pazienti dimostravano episodi di addominalgia, vomito con quadro di sospetta subocclusione ed ematemesi, e/o diarrea. In tutti i pazienti era presente all'esordio una spiccata ipereosinofilia periferica, associata in due di essi, ad una diagnosi di patologia respiratoria allergica (rinite ed asma). Alcuni studi, in particolare nella popolazione adulta, dimostrano che la malattia è più frequente nei pazienti con allergie stagionali, intolleranze alimentari, eczema, rinite allergica, ed asma. Altre osservazioni evidenziano che all'esordio della malattia si riscontra frequentemente una leucocitosi eosinofila nel sangue periferico, la cui assenza, in almeno il 20% dei casi, non dovrebbe, tuttavia, condurre alla esclusione della diagnosi di gastroenterite eosinofila, in pazienti con sintomi gastrointestinali non inquadrabili in altre manifestazioni patologiche od inspiegabili.

La particolarità dei casi descritti risiede nella rara presentazione clinica della gastroenterite eosinofila, in particolare nei due pazienti con coinvolgimento delle sierose, che hanno mostrato, all'esordio, un quadro sintomatologico grave con ascite e versamento pleurico, difficile da inquadrare. Questi pazienti mostravano un quadro biumorale con grave ipereosinofilia periferica, alterazione degli indici di flogosi e di assorbimento. Relativamente a questa forma ("sierosa-predominante") di

gastroenterite eosinofila, in letteratura esistono alcune segnalazioni di pazienti adulti, ma sono veramente rare quelle descritte in età pediatrica. In particolare, la presenza di un abbondante liquido libero in addome ha permesso, in un caso, l'esecuzione di una paracentesi diagnostica, evidenziando all'esame citologico, un tappeto di eosinofili. Secondo le varie segnalazioni della letteratura questo reperto citologico sarebbe già diagnostico di gastroenterite eosinofila avendo escluso altre patologie, infettive, autoimmunitarie, neoplastiche che, soprattutto in età pediatrica devono essere sempre considerate nella diagnostica differenziale.

Un paziente ha presentato una localizzazione prevalentemente mucosale con episodi di dolore addominale associato a vomito ricorrente ed ematemesi che hanno indotto all'esecuzione di una gastroduodenoscopia d'urgenza con evidenza di una gastropatia iperemica e lacerazione mucosale a livello dell'esofago terminale.

Pertanto, l'esordio della gastroenterite eosinofila può mimare una patologia addominale di tipo chirurgico, come un'appendicite o una complicanza di una malattia infiammatoria cronica con subocclusione, od una patologia neoplastica, come il linfoma intestinale. Meno frequentemente accade in età pediatrica rispetto alla popolazione adulta, che la sintomatologia gastroenterica, associata ad una moderata eosinofilia periferica, presenti sintomi e segni cronici ai quali venga attribuita una diagnosi di disturbo funzionale.

In tutti i pazienti descritti sono stati eseguiti esami ematochimici con ricerche eziologiche virali, batteriche e parassitarie, insieme alla esecuzione di esami strumentali volti ad escludere una causa di eosinofilia gastroenterica terziaria, cioè una patologia sistemica, di tipo infettivo, autoimmunitario, flogistico o neoplastico con coinvolgimento dell'apparato gastroenterico. In alcune situazioni cliniche, come avvenuto nei nostri pazienti, è stato eseguito un approfondimento ematologico per escludere una patologia mieloproliferativa. In un caso si è arrivati a sospettare una eziologia parassitaria alla base della sintomatologia ma la recrudescenza della malattia con localizzazione intestinale ha permesso di formulare successivamente la diagnosi.

Fra le varie indagini strumentali, l'ecografia addominale costituisce una metodica utile per rilevare, anche in pazienti senza ipereosinofilia, un ispessimento generalizzato della parete intestinale o l'eventuale presenza di liquido ascitico con possibilità anche di eseguire una paracentesi diagnostica ed indirizzare verso ulteriori esami radiologici ed endoscopici, come avvenuto nei casi che abbiamo descritto. L'ecografia inoltre è risultata utile per valutare la risposta al trattamento, misurando lo spessore delle pareti intestinali e la riduzione o l'assenza del liquido ascitico.

Per quanto riguarda le indagini di imaging uno dei segni distintivi di gastroenterite eosinofila, come riportato in letteratura e condiviso dalla nostra esperienza, sembra essere alla Tac, l'ispessimento nodulare e irregolare delle pliche nello stomaco distale e del piccolo intestino prossimale. Nei casi descritti con localizzazione alle sierose, il quadro della TAC addominale è risultato determinante, pur essendo un reperto non univoco né specifico di gastroenterite eosinofila, in quanto quadri simili possono anche essere presenti nella malattia di Menetrier, nel linfoma addominale, nella malattia infiammatoria cronica intestinale, in particolare la malattia di Crohn, e nella malattia granulomatososa.

La conferma diagnostica di gastroenterite eosinofila è stata affidata, in ogni caso, agli esami endoscopici e ai relativi prelievi biotici della mucosa intestinale, eseguiti a vari livelli dei segmenti esplorati, che hanno permesso di riscontrare un infiltrato eosinofilo patologico, considerato diagnostico con una conta di granulociti eosinofili superiore a 20 cellule per campo ad alto ingrandimento.

Il quadro endoscopico nella gastroenterite eosinofila non è specifico, in quanto la mucosa può apparire eritematosa, friabile, nodulare, e occasionalmente presentare lesioni iperemiche ed ulcerative. Nella nostra casistica due dei tre pazienti presentavano alterazioni endoscopiche della mucosa intestinale con un quadro flogistico sia a livello gastroduodenale che colico. In tutti e tre i casi la diagnosi definitiva è stata posta con il referto istopatologico delle biopsie perendoscopiche che hanno confermato la presenza dell'infiltrato eosinofilo della mucosa, con un numero di eosinofili nettamente superiore al cut-off di 20 cellule per HPF. Per stabilire una diagnosi corretta e per definire l'estensione della malattia sono state

necessarie biopsie a vari livelli dei tratti intestinali esaminati attraverso la esecuzione di gastroduodenoscopia e pancolonscopia con ileoscopia retrograda. Un paziente ha presentato una localizzazione esofagea dell'infiltrato infiammatorio eosinofilo, configurando anche il quadro di esofagite eosinofila associata alla gastroenterite.

Una volta che la diagnosi è stata posta, appare utile cercare attraverso l'esecuzione di tests per atopia (prick test, Rast, pathc test) eventuali allergie alimentari la cui possibile individuazione richiede un tentativo di eliminazione dalla dieta del paziente. Due dei nostri pazienti hanno eseguito una dieta di esclusione; il primo dei pazienti descritti ha avuto beneficio dalla esclusione delle proteine del latte vaccino.

Le cause e la patogenesi della gastroenterite eosinofila sono ancora sconosciute ma la letteratura odierna sta rivolgendo una particolare attenzione al rilascio selettivo delle proteine derivanti dalla degranolazione delle cellule eosinofile, in particolare al ruolo delle chemochine (IL-5, IL-13, eotassina), che potrebbero svolgere un ruolo decisivo nel processo infiammatorio che conduce al danno intestinale e fornire, pertanto, delle possibilità terapeutiche di inibizione selettiva, alternative alla terapia steroidea. Alcuni autori hanno dimostrato che il numero di eosinofili attivati e degranulati nella mucosa sembra correlare con la gravità della gastroenterite eosinofila.

Tutti i pazienti descritti hanno risposto rapidamente ed efficacemente alla terapia steroidea protratta per 4 settimane alla dose di 2 mg/kg/die con successivo decalage, in linea con quanto segnalato negli studi della letteratura. Sono stati necessari altri cicli di terapia con daltacortene, in quanto i pazienti hanno presentato ricadute cliniche, quasi sempre associate a quadri endoscopici ed istologici patologici. Il terzo caso descritto, in particolare, un bambino di 8 anni, ha presentato, dall'esordio, altri due episodi di grave ipereosinofilia periferica e sintomatologia gastroenterica e pertanto, dopo consulenza ematologica, si è deciso di iniziare una terapia con imatinib mesilato, somministrato per via orale. Questa classe di nuovi farmaci agiscono inibendo enzimi ad attività tirosin-chinasica, e vengono considerati di prima scelta nella gestione terapeutica della leucemia

mieloide cronica, ma negli ultimi anni sono stati utilizzati in alcune forme di sindrome ipereosinofila e nei disordini gastrointestinali eosinofili (EGIDs).

Per quanto riguarda il montelukast, la nostra esperienza dimostra una scarsa applicazione terapeutica nella malattia, in quanto nel secondo caso descritto il paziente era già in terapia con il farmaco al momento dell'esordio della gastroenterite eosinofila, e nel primo caso lo abbiamo consigliato per la profilassi dei sintomi di patologia respiratoria allergica.

Il follow-up dei pazienti descritti sembra ancora troppo breve essendo il periodo più lungo di osservazione inferiore ai cinque anni, relativamente al primo caso diagnosticato nel Gennaio 2008. Tuttavia, l'andamento clinico dei tre pazienti pediatrici sembra dimostrare che la gastroenterite eosinofila, esordita in età evolutiva, appare caratterizzata da una maggiore frequenza di episodi di recidiva rispetto alla malattia dell'età adulta.

Infine, l'aumento della prevalenza dei casi di gastroenterite eosinofila, segnalato in letteratura, suggerisce la necessità di stabilire precisi e possibilmente condivisi criteri diagnostici e di produrre nuove opzioni terapeutiche. La nostra esperienza inoltre dimostra che il complesso approccio diagnostico e di gestione terapeutica della gastroenterite eosinofila, compresa la definizione di una dieta di esclusione, richiede, soprattutto in età pediatrica, il supporto di un team multidisciplinare che coinvolge, il gastroenterologo endoscopista, l'ematologo, il nutrizionista, l'allergologo, l'immunologo e naturalmente, l'imprescindibile contributo del pediatra di famiglia nel follow-up dei pazienti.

5 - BIBLIOGRAFIA

- 1) S. Khan and S. R. Orenstein, "Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis and management," *Pediatric Drugs*, vol. 4, no. 9, pp. 563–570, 2002
- 2) Abdulrahman A. Alfadda, "Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features and current management", *Ther Adv Gastroenterol* 4(5) 301-309, 2011
- 3) Mahreema Jawairia, Ghulamullah Shahzad, and Paul Mustacchia "Eosinophils Gastrointestinal Diseases: Review and Update", *ISRN Gastroenterology*, Vol 2012
- 4) B.M. Yan and E. A. Shaffer, "Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract," *Gut*, vol. 58, no. 5, pp. 721–732, 2009
- 5) G. T. Furuta, "Eosinophils in the esophagus: acid is not the only cause," *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, vol. 26, no. 4, pp. 468–471, 1998
- 6) M. E. Rothenberg, A. Mishra, E. B. Brandt, and S. P. Hogan, "Gastrointestinal eosinophilic," *Immunological Reviews*, vol. 179, pp. 139–155, 2001
- 7) K. J. Kelly, "Eosinophilic gastroenteritis," *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, vol. 30, no. 1, pp. S28–S35, 2000
- 8) GJ Yang, AB West, "What do eosinophils tell us in biopsies with inflammatory bowel disease?," *J Clin Gastroenterol*; 36:93-98; 2003
- 9) CW De Brosse et al, "Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children", *Pediatr Dev Pathol*; 9: 210-8, 2006
- 10) AM Levy, K Kita, "The eosinophil in gut inflammation: effector or director?," *Gastroenterology*; 110: 952-4, 1996
- 11) L Pensabene et al, "Evaluation of mucosal eosinophils in the pediatric colon", *Dig Dis Sci*; 50:221-9, 2005
- 12) J. M. Hurrell, R. M. Genta, and S.D.Melton, "Histopathologic diagnosis of eosinophilic conditions in the gastrointestinal tract," *Advances in Anatomic Pathology*, vol. 18, no. 5, pp. 335– 348, 2011
- 13) J. H. Lee, P. L. Rhee, J. J. Kim et al, "The role of mucosal biopsy in the diagnosis of chronic diarrhea: value of multiple biopsies when colonoscopic finding is normal or nonspecific," *The Korean journal of internal medicine*, vol. 12, no. 2, pp. 182– 187, 1997
- 14) Variation in prevalence, diagnostic criteria and initial management options for eosinophilic gastrointestinal diseases in the United States, *Spergel J.M. et al, JPGN*; 52:300-306, 2011
- 15) N. J. Talley, R. G. Shorter, S. F. Phillips, and A. R. Zinsmeister, "Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues," *Gut*, vol. 31, no. 1, pp. 54–58, 1990

- 16) Chang JY, Choung RS, Lee RM, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Talley NJ, "A shift in the clinical spectrum of eosinophilic gastroenteritis toward the mucosal disease type.", *Clin Gastroenterol Hepatol*;8(8):669, 2010
- 17) V. L. Fox, S. Nurko, and G. T. Furuta, "Eosinophilic esophagitis: it's not just kid's stuff," *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 56, no. 2, pp. 260–270, 2002
- 18) Sun HL, Lue KH, "Eosinophilic gastroenteritis in children-report of one case." Department of Pediatrics, *Asian Pac J Allergy Immunol*. Sep;19(3):221-3, 2001
- 19) J. R. Guajardo, L. M. Plotnick, J. M. Fende, M. H. Collins, P. E. Putnam, and M. E. Rothenberg, "Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-wide-web based registry," *Journal of Pediatrics*, vol. 141, no. 4, pp. 576–581, 2002
- 20) Hrgovic Z, Bukovic D, Hirs I, Mrcela M, Karelavic D, Hrgovic I, Blazicevic V, "Diffuse eosinophilic gastroenteropathy with pleural effusion and ascites", *Med Arh.*, 60 (6 Suppl 1):57-9, 2006
- 21) M. E. Rothenberg, "Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID)," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 113, no. 1, pp. 11–29, 2004
- 22) Sánchez-Fayos MP, Miranda R, Renedo L, Porres JC, Hernández Guío C, "Eosinophilia and ascites as an expression of a subserous form of eosinophilic gastroenteritis", *Jun*;191(1):30-4. 1992
- 23) N J Talley, R G Shorter et al, "Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues", *Gut*.; 31(1):54-8, 1990
- 24) W A Harmon and C A Helman, "Eosinophilic gastroenteritis and ascites", *J Clin Gastroenterol*. Dec;3(4):371-3, 1981
- 25) Mazokopakis E, Vrentzos G, Spanakis E, Tzardi M, Katrinakis G, Diamantis I, "A case of eosinophilic gastroenteritis with severe peripheral eosinophilia", *Mil Med*. Apr;171(4):331-2, 2006
- 26) H. F. Rosenberg, S. Phipps, and P. S. Foster, "Eosinophil trafficking in allergy and asthma," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 119, no. 6, pp. 1303–1310, 2007
- 27) M. Frieri, "Inflammatory issues in allergic rhinitis and asthma," *Allergy and Asthma Proceedings*, vol. 26, no. 3, pp. 163–169, 2005
- 28) A. Mishra, S. P. Hogan, E. B. Brandt, and M. E. Rothenberg, "An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 107, no. 1, pp. 83–90, 2001
- 29) A. Moon and R. E. Kleinman, "Allergic gastroenteropathy in children," *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, vol. 74, no. 1, pp. 5–12, 1995

- 30) C. Blanchard, N. Wang, K. F. Stringer et al., "Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 116, no. 2, pp. 536–547, 2006
- 31) P. S. Foster, S. P. Hogan, A. J. Ramsay, K. I. Matthaei, and I. G. Young, "Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model," *Journal of Experimental Medicine*, vol. 183, no. 1, pp. 195–201, 1996
- 32) G. Torpier, J. F. Colombel, C. Mathieu-Chandelier et al., "Eosinophilic gastroenteritis: ultrastructural evidence for a selective release of eosinophil major basic protein," *Clinical and Experimental Immunology*, vol. 74, no. 3, pp. 404–408, 1988
- 33) H. S. Winter, J. L. Madara, R. J. Stafford, R. J. Grand, J. E. Quinlan, and H. Goldman, "Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis," *Gastroenterology*, vol. 83, no. 4, pp. 818–823, 1982
- 34) S. P. Hogan, A. Mishra, E. B. Brandt et al., "A pathological function for eotaxin and eosinophils in eosinophilic gastrointestinal inflammation," *Nature Immunology*, vol. 2, no. 4, pp. 353–360, 2001
- 35) J. Mattes, M. Yang, S. Mahalingam et al., "Intrinsic defect in T cell production of interleukin (IL)-13 in the absence of both IL-5 and eotaxin precludes the development of eosinophilia and airways hyperreactivity in experimental asthma," *Journal of Experimental Medicine*, vol. 195, no. 11, pp. 1433–1444, 2002
- 36) M. Kato, G.M. Kephart, N. J. Talley et al., "Eosinophil infiltration and degranulation in normal human tissue," *Anatomical Record*, vol. 252, no. 3, pp. 418–425, 1998
- 37) V. L. Fox, "Pediatric endoscopy," *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, vol. 10, pp. 175–194, 2000
- 38) T. Lwin, S. D. Melton, and R. M. Genta, "Eosinophilic gastritis: histopathological characterization and quantification of the normal gastric eosinophil content," *Modern Pathology*, vol. 24, no. 4, pp. 556–563, 2011
- 39) M. E. Rothenberg, A. Mishra, E. B. Brandt, and S. P. Hogan, "Gastrointestinal eosinophils in health and disease," *Advances in Immunology*, vol. 78, pp. 291–328, 2001
- 40) H. Goldman and R. Proujansky, "Allergic proctitis and gastroenteritis in children. Clinical and mucosal biopsy features in 53 cases," *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 10, no. 2, pp. 75–86, 1986
- 41) Lee-JY et al., "Allergic reaction to gemfibrozil manifesting as eosinophilic gastroenteritis," *South Med-J*. Aug; 93(8): 807-8, 2000
- 42) M. Frieri and B. Kettlhut, "Food allergy perception and reality," in *Food Hypersensitivity and Adverse Reactions: A Practical Guide for Diagnosis and Management*, 1999
- 43) G. Puglisi and M. Frieri, "Update on hidden food allergens and food labeling," *Allergy and Asthma Proceedings*, vol. 28, no. 6, pp. 634–639, 2007

- 44) J. M. Spergel, T. Andrews, T. F. Brown-Whitehorn, J. L. Beausoleil, and C. A. Liacouras, "Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests," *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, vol. 95, no. 4, pp. 336–343, 2005
- 45) W. A. Faubion Jr., J. Perrault, L. J. Burgart, N. N. Zein, M. Clawson, and D. K. Freese, "Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids," *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, vol. 27, no. 1, pp. 90–93, 1998
- 46) Richard Kellermayer, Nina Tatevian, William Klish, Robert J Shulman "Steroid responsive eosinophilic gastric outlet obstruction in a child" *World J Gastroenterol*. April 14; 14(14): 2270–2271, 2008
- 47) B. Samuelsson, "Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation," *Science*, vol. 220, no. 4597, pp. 568–575, 1983
- 48) C. A. Liacouras, W. J. Wenner, K. Brown, and E. Ruchelli, "Primary eosinophilic esophagitis children: successful treatment with oral corticosteroids," *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, vol. 26, no. 4, pp. 380–385, 1998
- 49) E. A. Attwood, C. J. Lewis, C. S. Bronder, C. D. Morris, G. R. Armstrong, and J. Whittam, "Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast," *Gut*, vol. 52, no. 2, pp. 181–185, 2003
- 50) S. K. Gupta, M. Peters-Golden, J. F. Fitzgerald et al., "Cysteinyl leukotriene levels in esophageal mucosal biopsies of children with eosinophilic inflammation: are they all the same?" *American Journal of Gastroenterology*, vol. 101, no. 5, pp. 1125– 1128, 2006
- 51) Ivo Quack, Lorenz Sellin, Nikolaus J Buchner, Dirk Theegarten, Lars C Rump, Bernhard F Henning, "Eosinophilic gastroenteritis in a young girl – long term remission under Montelukast", *BMC Gastroenterol.*; 5:24, 2005
- 52) S A. Sampson and S. Holgate, "Leukotriene modifiers in the treatment of asthma," *British Medical Journal*, vol. 316, no. 7140, pp. 1257–1258, 1998
- 53) C. Prussin, S. P. James, M. M. Huber, A. D. Klion, and D. D. Metcalfe, "Pilot study of anti-IL-5 in eosinophilic gastroenteritis," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 111, p. 827, 2003
- 54) M. L. Stein, J. M. Villanueva, B. K. Buckmeier et al., "Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy reduces eosinophil activation ex vivo and increases IL-5 and IL-5 receptor levels," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 121, no. 6, pp. 1473–1483, 2008
- 55) A. Straumann, M. Bauer, B. Fischer, K. Blaser, and H. U. Simon, "Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a TH2-type allergic inflammatory response," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 108, no. 6, pp. 954–961, 2001
- 56) Van Grotel M, de Hoog M, de Krijger RR, Beverloo HB, van den Heuvel-Eibrink MM, "Hypereosinophilic syndrome in children", *Leuk Res*. 2012 Oct;36(10):1249-54. Epub Jun 22, 2012