



Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
GASTROENTERITE EOSINOFILA
Malattia Rara

CODICE
RI0030

Rev. n. 1 del 27/04/2022

INDICE

1. GASTROENTERITE EOSINOFILA: dati clinici, epidemiologici, terapeutici	3
2. Obiettivi del PDTA	4
3. Analisi del contesto e analisi dei bisogni	6
4. Percorso diagnostico e criteri di entrata ed uscita del paziente per la presa in carico .	8
5. Percorso terapeutico	12
6. Gestione di eventi acuti in emergenza / urgenza.....	14
7. Telemedicina	17
8. Indicatori secondo la fase del pdta e indicatori di processo	18
9. Esenzione	18
10. Analisi delle criticità e identificazione degli ostacoli locali all'applicazione del PDTA	19
11. Gruppo di lavoro per la stesura del PDTA	20
12. Gruppo di validatori PDTA.....	21
13. Bibliografia	23
14. Sitografia	25

Allegato A: PRESIDI DELLA RETE - CENTRI CERTIFICATORI

Allegato B: PROTOCOLLO DI TERAPIA

1. GASTROENTERITE EOSINOFILA: dati epidemiologici, clinici, terapeutici

DEFINIZIONE

La gastroenterite eosinofila è un disordine infiammatorio cronico immuno/antigene mediato raro con un'infiltrazione prevalentemente eosinofila della parete intestinale che può colpire qualsiasi tratto del tubo digerente, con una presentazione clinica molto eterogenea. Si identificano due entità nosografiche distinte sulla base dei tratti interessati: la gastroenterite eosinofila (EGE) e l'esofagite eosinofila (EoE). La EGE può colpire qualsiasi tratto gastrointestinale, compreso l'esofago, ed è frequente l'interessamento di più di un tratto gastrointestinale (nel 77% dei casi); la EoE è una malattia immuno-mediata limitata al tratto esofageo, che presenta una infiammazione con predominanza di eosinofili. La diagnosi si basa su dati clinici, anatomo-patologici e sull'esclusione di tutte le altre patologie locali e sistemiche che possano dare accumulo di eosinofili nel tratto gastrointestinale (EGE) o solo all'esofago (EoE).

EPIDEMIOLOGIA

La EGE ha una prevalenza stimata di 1-5:100.000 e appartiene al gruppo dei disordini gastrointestinali associati agli eosinofili. La EGE colpisce tutte le età, con una media tra i 40 e i 50 anni ed entrambi i sessi con medesima frequenza. L'EoE è considerata il disordine gastrointestinale eosinofilo più frequente. L'incidenza stimata negli adulti e nei bambini è 7,0 e 5,1 per 100.000/anno, rispettivamente; la stima della prevalenza complessiva risulta essere di 34/100.000. In tutte le fasce d'età, l'EoE è più comune nei maschi, con un rapporto maschio/femmine di 3:1. Il picco di incidenza si verifica tra i 20 e i 40 anni. Fino al 22% dei pazienti sottoposti a endoscopia superiore per disfagia non ostruttiva e oltre il 50% dei pazienti indirizzati per impatto del bolo alimentare ricevono una diagnosi di EoE. La maggior parte dei pazienti presenta nel frattempo rinite allergica, asma, allergie alimentari IgE-mediate e dermatite atopica, e nei bambini si riscontrano tassi più alti di ipersensibilità contro antigeni alimentari.

DIAGNOSI

La diagnosi della EGE si basa su tre principali segni clinici che valgono per tutte le età:

- 1) la presenza di sintomi gastrointestinali cronici;
- 2) un denso infiltrato eosinofilo di uno o più segmenti del tratto gastrointestinale;
- 3) l'esclusione di altre cause di eosinofilia, in particolare allergia a cibo e reazioni a farmaci, malattia celiaca, infezioni parassitarie, sindromi ipereosinofiliche, malattie infiammatorie croniche intestinali, poliartrite nodosa, granulomatosi eosinofila, linfomi e leucemie. Il 60-80% dei pazienti presenta eosinofilia periferica.

La diagnosi di EoE si basa su tre principali segni clinici che sono da applicare a tutte le età:

- ✓ sintomi di disfunzione esofagea;
- ✓ la presenza di almeno 15 eosinofili / High Power Field (HPF) o 60 eosinofili per mm²;
- ✓ sulla biopsia esofagea e l'infiltrazione eosinofila che deve essere isolata nell'esofago e che si deve differenziare dal gruppo dei disordini gastrointestinali associati agli eosinofili;
- ✓ l'esclusione di altri disturbi non EoE che causano o potenzialmente contribuiscono alla eosinofilia esofagea, come gastroenterite eosinofila o colite eosinofila con coinvolgimento esofageo
- ✓ malattia da reflusso gastroesofageo, acalasia e altri disordini esofagei, sindrome ipereosinofiliche e malattie infiammatorie croniche intestinali. Gli esami di laboratorio mostrano solo in un 30% circa dei casi un aumento degli eosinofili nel sangue periferico; pertanto, l'eosinofilia periferica è un buon indizio diagnostico per EGE, diversamente dalla EoE.

In confronto con EGE, i sintomi riportati dai pazienti con EoE sono meno gravi e causano una minore diminuzione della qualità della vita.

2. OBIETTIVI DEL PDTA

Gli obiettivi del PDTA comprendono quelli segnalati dalle linee guida europee:

- sospettare la diagnosi di EoE e di EGE in base all'anamnesi e all'iniziale quadro clinico;
- valutare la presenza dei fattori di rischio e delle potenziali comorbidità in base alla storia clinica;

PDTA GASTROENTERITE EOSINOFILA REGIONE CAMPANIA

- specificare il distretto di coinvolgimento ed, eventualmente, classificare l'estensione e la distribuzione delle lesioni;
- confermare la diagnosi sulla base della conta degli eosinofili;
- valutare la prognosi a seconda dell'età del paziente e delle sue condizioni generali;
- iniziare il trattamento.

Ad essi si associano gli obiettivi della stesura dei PDTA come da allegato A del Decreto n. 32 del 25/03/2019 regione Campania:

1. eliminare/contenere la variabilità non necessaria sia nella fase diagnostica che terapeutica, che può determinare inappropriately nell'offerta assistenziale;
2. assicurare la continuità, il coordinamento dell'assistenza, la riconciliazione terapeutica;
3. ridurre al minimo i rischi per i pazienti;
4. migliorare gli esiti delle cure;
5. eliminare il più possibile ritardi e sprechi.

Per la stesura del PDTA sono state utilizzate linee guida, selezionando quelle più recenti disponibili che sono considerate di riferimento sia per la popolazione europea che statunitense, per i seguenti punti:

- esami da richiedere in fase diagnostica e di follow-up;
- criteri diagnostici;
- modalità di esecuzione delle biopsie endoscopiche e dei criteri anatomico patologici;
- management terapeutico;
- follow-up.

3. ANALISI DEL CONTESTO E ANALISI DEI BISOGNI

La EGE ha una prevalenza stimata di 1-5:100.000 abitanti e appartiene al gruppo dei disordini gastrointestinali associati agli eosinofili. La EGE colpisce tutte le età, con una media tra i 40 e i 50 anni ed entrambi i sessi con medesima frequenza. L'EOE è considerata il disordine gastrointestinale eosinofilo più frequente. L'incidenza stimata negli adulti e nei bambini è 7,0 e 5,1 per 100.000/anno, rispettivamente; la stima della prevalenza complessiva risulta essere di 34/100.000 (abitanti regione Campania 5.839.000, dato aggiornato al 2021). Dato il numero rilevante di pazienti e date le possibili sequele legate alla patologia, è indispensabile:

1. Creare una rete tra i diversi distretti (inter e sovra-distrettuale) e i diversi professionisti coinvolti. Poiché vi è la necessità di specifici esami di laboratorio per la diagnosi, di certificazione da parte di personale e organismi competenti, nonché di un piano terapeutico adatto alle condizioni cliniche generali del paziente, è opportuno favorire un'iniziale convergenza dal territorio alle unità operative dedicate delle strutture ospedaliere. Tale passaggio può avvenire grazie alla collaborazione con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale/ pediatri di libera scelta, che potranno mettersi in contatto con le strutture di riferimento mediante i recapiti riportati nel sito dedicato del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania.

(www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania, www.malattierarecampania.it).

Nei Presidi della Rete (PDR) è prevista la presenza di personale medico con expertise specifico, con il ruolo di coordinamento dei passaggi diagnostico-terapeutici per l'inquadramento del paziente (DISEASE MANAGER). I nominativi dei Disease Manager, certificatori esperti per singola patologia o gruppi di essa nella rete malattie rare, sono infatti consultabili nel sito sopra riportato. Inoltre, sarà cura del Disease Manager informare il medico di medicina generale/pediatra di libera scelta e/o lo specialista del territorio che ha indirizzato il paziente alla struttura.

2. Garantire un approccio multidisciplinare, coinvolgendo professionisti di ambiti specialistici diversi. Ogni PDR conta su un team multidisciplinare (vedi paragrafo successivo) i cui componenti gestiscono gli aspetti diagnostici (es. esami istologici, radiologici) e terapeutici a seconda del quadro clinico del singolo paziente (es. presenza di comorbidità, complicanze, supporto psicologico).

3. Fornire al paziente un percorso strutturato per i successivi follow-up. Nel Presidio della Rete, il Disease Manager si occuperà di informare il paziente sui successivi passaggi diagnostici e/o terapeutici da eseguire, di contattare, se necessario, i

professionisti del team multidisciplinare e di mantenere i contatti con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale.

A tal fine si rendono necessarie le seguenti risorse:

1. risorse logistiche: ambulatori dedicati, indicazioni precise per accedere all'ambulatorio (sia riportate su cartaceo all'interno della struttura stessa che menzionate sul sito web);
2. risorse tecnologiche: supporto e sistema informatico per la prenotazione e collegamento con il registro regionale malattie rare per la certificazione del paziente;
3. risorse umane: personale medico e infermieristico dedicato per ogni Presidio della Rete, già dipendente a tempo indeterminato dell'Azienda, ovvero da reclutare nell'ambito delle facoltà assunzionali autorizzate nel PTFP 2020/2022 o da autorizzare per il triennio 2021/2023.

4. PERCORSO DIAGNOSTICO E CRITERI DI ENTRATA ED USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO

PERCORSO DIAGNOSTICO

Il CASE MANAGER è rappresentato dal MMG o pediatra di libera scelta del paziente che, come riportato dal DCA 48 del 27/10/2017 della Regione Campania, “sarà informato degli esiti e condividerà con il DISEASE MANAGER i passaggi necessari del processo diagnostico”. Il DISEASE MANAGER è rappresentato dal gastroenterologo specialista del Presidio della Rete che si occupa della specifica patologia.

L'iter diagnostico prevede:

1. Prima visita presso il MMG/PLS o il medico specialista non appartenente al PDR che, valutando anamnesticamente o clinicamente il paziente, rilevano la presenza di segni e sintomi cronici di disfunzione esofagea o gastrointestinale, oppure accesso al Pronto Soccorso per paziente con sintomi acuti o di disfunzione esofagea, cioè impatto di bolo o addome acuto e/o emorragia gastrointestinale. A seconda del risultato della valutazione clinica, gli stessi inviano il paziente al PDR per sospetto di patologia rara (si rimanda all'Allegato A).

2. Previo contatto del MMG/PLS, dello specialista o del referente di Pronto Soccorso che ha posto il sospetto di malattia, il paziente accede al PDR con visita specialistica. Se confermato il sospetto di malattia rara, attraverso valutazione anamnestica e clinica del paziente, lo specialista della rete di MR prescrive le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi e management del paziente come da PDTA con codice R99:

3. Il disease manager provvederà a:

- a) prescrivere e valutare esami di laboratorio o strumentali;
- b) indirizzare il paziente ad eseguire esami diagnostici;
- c) eseguire esami di primo livello.

4. Se confermata la diagnosi di malattia rara, si procederà a:

- a) inserire il paziente all'interno del Registro campano per le MR e rilasciare la certificazione per malattia rara (cod. RI0030);

- b) contattare gli altri membri del team multidisciplinare per inquadramento specialistico multisistemico;
- c) definire protocollo di terapia (Allegato B);
- d) impostare il follow-up.

5. Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato di Malattia Rara, potrà ottenere il codice di esenzione. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

6. Il follow-up, laddove indicato, sarà eseguito nei centri di prossimità con specifica expertise collegati al centro di riferimento principale.

CRITERI DI ENTRATA: sospetto clinico di EoE o di EGE

EGE deve essere sospettata in persone che presentano sintomi cronici gastrointestinali ricorrenti con una durata in genere di 2 - 4 settimane ad episodio, non specifici, che dipendono dalla regione del tratto digestivo coinvolto. Se la localizzazione è gastrica, di solito, sono presenti sintomi dispeptici; se la localizzazione è a livello dell'intestino tenue sono descritti: dolore addominale, diarrea, meteorismo. In generale, i sintomi sono aggravati dai pasti e si accompagnano a perdita di peso. Occasionalmente si possono associare segni come malassorbimento con steatorrea, anemia sideropenica, enteropatia da perdita di proteine, e presenza di ascite con alto numero di eosinofili, e perfino occlusione intestinale. Nel 50% dei casi è presente sangue evidente o occulto nelle feci in presenza di condizioni atopiche concomitanti come asma, rinite allergiche e dermatite atopica che dovrebbero aumentare il sospetto (approssimativamente il 50%). Inoltre, questi pazienti hanno frequentemente un aumento del numero assoluto degli eosinofili nel sangue.

EoE deve essere sospettata su basi cliniche, in riferimento a sintomi cronici di disfunzione esofagea che cambiano anche in base all'età. La presentazione clinica nei bambini piccoli viene riportata e filtrata dal caregiver. I bambini di solito presentano sintomi non specifici come sintomi simili al reflusso, vomito, nausea, dolore addominale, rifiuto del cibo e difetto di crescita. È stato ampiamente descritto che la presentazione clinica varia in base all'età: mancata crescita (età media 2,0 anni),

vomito (età media 8,1 anni), dolore addominale (età media 12,0 anni), disfagia (età media 13,4 anni), impatto del bolo alimentare (età media 16,8 anni);

negli adulti: disfagia, impatto di cibo, impossibilità alla progressione del bolo, pirosi, rigurgito, vomito, dolore toracico, odinofagia, in presenza di condizioni atopiche concomitanti che dovrebbero aumentare il sospetto EoE. Nel caso di esecuzione di esofagogastroduodenoscopia, la presenza di reperti endoscopici di anelli, solchi, essudati, edema, stenosi, restringimento e una mucosa a carta crespa dovrebbero spingere al sospetto di EoE.

Il paziente, dopo valutazione specialistica con sospetto di EoE o di EGE, viene indirizzato al Presidio della Rete, dove, a seconda della complessità, verrà seguito con una gestione esterna (ambulatoriale) o interna (Day hospital o regime di ricovero ordinario) dal team multidisciplinare della struttura.

I membri del team che hanno una attività diretta nella gestione comprendono i seguenti specialisti:

- gastroenterologo;
- anatomopatologo;
- allergologo;
- immunologo;
- nutrizionista;
- pneumologo;
- otorino;
- psicologo;
- genetista;
- fisioterapista.

CRITERI DI USCITA

Il paziente completerà il suo percorso di presa in carico presso il PDR in caso di “complete remission off therapy”, ovvero completa remissione in assenza di trattamento definito secondo le linee guida solo per la EoE.

Per l’EGE conosciamo pochissimo della sua storia naturale e del suo decorso clinico. La remissione avviene spontaneamente solo in un 20% dei casi. Il restante 80% ha un corso di malattia continuo o recidivante che può richiedere un trattamento di mantenimento a lungo termine.

Per l'EoE il goal del trattamento è la remissione istologica (< 15 eosinofili/HPF) per ridurre la componente infiammatoria e fibrogenica, oltre che alla riduzione dei sintomi ad altri parametri, e nei bambini una crescita ed uno sviluppo adeguati.

Resta inteso che il paziente è tenuto a seguire il calendario di follow-up stabilito dal disease manager. Il follow-up potrà essere svolto presso specialisti appartenenti al PDR e, in caso di peggioramento del quadro clinico, entrerà nuovamente nel percorso di presa in carico presso il Presidio.

5. PERCORSO TERAPEUTICO

PERCORSO TERAPEUTICO PAZIENTE ADULTO

La terapia dell'EGE manca di evidenze scientifiche solide ed è quindi empirica e basata sulla severità di malattia. Sono stati suggeriti da alcuni autori come obiettivi terapeutici, oltre la riduzione dei sintomi, la riduzione >50% della eosinofilia periferica, quando presente, e la eventuale riduzione della eosinofilia tissutale.

Nella EoE è stato invece fissato come obiettivo terapeutico la remissione istologica, cioè la riduzione del numero degli eosinofili < 15/HPF nell'esofago e la riduzione dei sintomi a 6-12 settimane di terapia, così come riportato nelle linee guida europee. Negli adulti, inoltre, la presenza di fibrosi può causare stenosi e l'endpoint cambiare comportando la necessità di dilatazione meccanica endoscopica per la disfagia e per la prevenzione dell'impatto del cibo. Di conseguenza, risulta spesso indispensabile la combinazione di diversi approcci terapeutici per raggiungere i vari endpoints.

Terapia farmacologica per EGE e EOE

Si rimanda all'Allegato B del presente documento.

Terapia dietetica per EGE E EOE

Le terapie nutrizionali proposte per il trattamento dell'EGE e EoE sono essenzialmente di tre tipi: la dieta elementare con formula aminoacidica, la dieta oligoantigenica basata sulla rimozione empirica di alcune classi di alimenti (dieta dei 6 alimenti) e quella guidata dalla positività delle prove allergometriche. La terapia dietetica per 6 settimane può essere considerata una prima linea di trattamento in malattia lieve o in concomitanza ad altre terapie in malattia severa. È stata anche sperimentata in pazienti adulti la possibilità di seguire sia uno schema dietetico "top-down", con eliminazione dei 6 alimenti e successiva graduale reintroduzione di una classe per volta, seguita da controllo endoscopico ed istologico dello stato della mucosa, allo scopo di individuare gli allergeni trigger, sia di uno schema "step-up" eliminando inizialmente due alimenti (preferibilmente proteine del latte vaccino e glutine/grano) restringendo successivamente la dieta in caso di mancata efficacia confermata al controllo endoscopico ed istologico dello stato della mucosa.

Per quanto riguarda la dieta guidata dalla positività delle prove allergometriche, sembra che le indagini allergologiche (skin prick test, dosaggio delle IgE specifiche e atopy patch test) abbiano un ruolo limitato, ma ulteriori studi sono necessari.

Misure da adottare in caso di prolungata terapia corticosteroidea

Al baseline screening per osteoporosi e profilassi; obbligatoria la supplementazione con calcio e vitamina D; valutazione oculistica; è raccomandato l'uso di inibitori di pompa protonica per prevenire ulcere gastriche/duodenali; supporto psicologico ove richiesto; spesso è necessaria la fisioterapia se è richiesto l'uso di una terapia corticosteroidea prolungata.

Vaccinazioni

L'uso di immunosoppressori controindicano l'uso di vaccini vivi attenuati. I pazienti che ricevono terapia orale corticosteroidea o immunosoppressiva possono essere vaccinati per l'influenza stagionale, H1N1, tetano e pneumococco. Il livello di protezione è dubbio durante l'immunosoppressione sistemica.

PERCORSO TERAPEUTICO PAZIENTE PEDIATRICO

La terapia dell'EGE e della EoE nel paziente pediatrico si basa attualmente su interventi di tipo dietetico e farmacologico, sia per indurre che mantenere la remissione clinica e istologica della patologia. Nei bambini, inoltre, l'obiettivo terapeutico deve assicurare una crescita e uno sviluppo nella norma. Nei bambini, in cui i sintomi sono principalmente causati dall'infiammazione e meno dalla fibrosi, il trattamento medico da solo può essere sufficiente a migliorare la sintomatologia.

Terapia farmacologica per EGE e EOE in età pediatrica

Si rimanda all'Allegato B del presente documento.

Terapia dietetica per EGE e EOE

Le terapie nutrizionali proposte per il trattamento dell'EGE e EoE sono essenzialmente di tre tipi: la dieta elementare con formula aminoacidica, la dieta oligoantigenica basata sulla rimozione empirica di alcune classi di alimenti (dieta dei 4-6 alimenti) e quella guidata dalla positività delle prove allergometriche. La dieta empirica risulta attualmente l'intervento nutrizionale di prima scelta in pazienti pediatrici con EoE. Seppure la dieta dei 6 alimenti (priva di proteine del latte vaccino, uovo, glutine/grano, soia, pesce e frutta secca) risulti efficace in circa il 70% dei pazienti pediatrici, dati recenti della letteratura indicano un'efficacia di poco inferiore eliminando soltanto due, tre o quattro alimenti (con una percentuale di risposta variabile del 40-60%), con una maggiore accettazione della dieta da parte dei pazienti. Pertanto, risulta possibile sia un approccio "top- down", con eliminazione dei 6 alimenti e successiva graduale

reintroduzione di una classe per volta, seguita da controllo endoscopico ed istologico dello stato della mucosa esofagea, allo scopo di individuare gli allergeni *trigger*, sia un metodo “*step-up*” eliminando inizialmente due alimenti, (preferibilmente proteine del latte vaccino e glutine/grano) restringendo successivamente la dieta in caso di mancata efficacia.

La formula elementare invece consente di raggiungere una remissione istologica nel 90% dei pazienti, ma, per i suoi costi elevati e, soprattutto, per la scarsa palatabilità, dovrebbe essere riservata a casi di particolare gravità (allergia alimentare multipla, rallentamento dell'accrescimento importante) o come scelta secondaria.

Per quanto riguarda la dieta guidata dalla positività delle prove allergometriche, sembra che le indagini allergologiche (skin prick test, dosaggio delle IgE specifiche e atopy patch test) abbiano un ruolo limitato, ma ulteriori studi sono necessari.

6. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA / URGENZA

Il paziente con gastroenteropatia eosinofila può presentare diversi tipi di quadri clinici di emergenza che richiedono un intervento immediato. Questi possono essere classificati come segue:

- emergenze che richiedano un intervento endoscopico o chirurgico d'urgenza;
- emergenze legate a reazioni allergiche

Emergenze che richiedono un intervento endoscopico o chirurgico d'urgenza

EoE: in questo caso la condizione di urgenza è determinata dall'impatto di cibo. Quest'ultimo dovrebbe alertare i medici della possibilità di EoE. EoE è stata riportata nel 50% dei bambini e nel 33% degli adulti sottoposti ad endoscopia digestiva per rimozione del bolo alimentare. I pazienti con impatto di cibo di solito manifestano un severo dolore toracico retrosternale. La diagnosi dell'impatto di cibo si basa sulla sintomatologia clinica riferita dal paziente, sul ricorso ad esami di imaging (ad es. Rx torace, Rx esofago-stomaco, TC) e esecuzione in urgenza della esofagogastroduodenoscopia. La diagnosi differenziale si pone con patologie esofagee come l'acalasia e altre dismotilità, stenosi peptiche, esofagiti linfocitarie, traumi e compressioni ab-estrinseci ed eventualmente tumori. Le malformazioni esofagee interessano raramente l'età adulta. Tuttavia nel bambino, nei primi anni di vita, le stenosi esofagee congenite, secondarie a ispessimenti fibro muscolari, a residui

ectopici tracheobronchiali e a diaframmi membranosi, sebbene rare (prevalenza: 1 su 25.000–50.000 nati vivi), possono esordire con impatto del bolo alimentare e rigurgito, quindi con un quadro simile a EoE. La terapia più frequentemente adottata è la disostruzione endoscopica. EoE è anche la causa più frequente di perforazione spontanea dell'esofago. Questa può verificarsi a causa dei conati e/o del vomito durante un episodio di impatto alimentare o durante una dilatazione endoscopica di stenosi fibrotiche, che costituiscono uno dei quadri di EoE, e può risultare sia in una lacerazione intraparietale che in una perforazione completa (sindrome di Boerhaave). La perdita di contenuto gastrico nella cavità toracica rappresenta un'emergenza e deve essere trattata a seconda dei casi sia con terapia endoscopica con posizionamento di stents che con la chirurgia.

EGE: in queste patologie molto rare la condizione di emergenza è a sua volta raramente descritta, quasi sempre sotto forma di case report o case series. I sintomi più comuni in bambini e adulti di EGE sono dolore addominale, dolore toracico, piroisi, nausea, vomito e diarrea. Va sottolineato, tuttavia, che il sottotipo muscolare di EGE è più frequentemente associato a ispessimento della parete intestinale, invaginazione, occlusione intestinale, ostruzione gastrica e ittero ostruttivo. Al contrario, il sottotipo sieroso è associato a presenza di ascite eosinofila, peritonite e perforazione. E' stata descritta eccezionalmente anche la perforazione dello stomaco. Questi casi, quindi, richiederebbero una terapia chirurgica d'urgenza. Sono stati descritti anche casi di ostruzioni intestinali che hanno richiesto, dopo l'identificazione mediante TC, un intervento chirurgico d'urgenza di resezione del tratto interessato dalla stenosi. Altre emergenze descritte sono state emorragie digestive dovute a lesioni ulcerative del tratto gastrointestinale interessato dalla patologia eosinofila. Il quadro clinico è quello tipico delle emorragie digestive che varia a seconda della sede e dell'entità della perdita sanguigna. Dopo la necessaria riequilibrio emodinamica del paziente, come da linee guida delle emorragie digestive alte e basse, si eseguirà un'endoscopia che può avere sia valenza diagnostica che terapeutica alla stregua delle emorragie digestive da altre cause.

Emergenze legate a reazioni allergiche

Sebbene le reazioni di ipersensibilità immediata agli aero e/o ai trofoallergeni siano immunoglobuline E (IgE)-medicate, mentre il meccanismo alla base della EoE risulta essere IgE-indipendente, la prevalenza di EoE nei pazienti pediatrici con l'allergia alimentare IgE-mediata è superiore a quella della popolazione generale (4.7% contro

0.04%). I pazienti con ipersensibilità immediata agli alimenti presentano un'età più giovane rispetto a quelli senza allergie alimentari (6.05 vs 8.09 anni; $p = 0.013$) e una maggiore probabilità di essere affetti da malattia allergica in comorbidità.

Pertanto, i pazienti con gastroenteropatia eosinofila possono presentare sintomi che variano dalla rinocongiuntivite, asma allergico o all'allergia alimentare, ed esiste la possibilità di una reazione allergica severa di ipersensibilità IgE-mediata multiorgano caratterizzata dall'anafilassi.

Il quadro clinico è caratterizzato da un esordio rapido ed è potenzialmente fatale. Può insorgere a qualsiasi età. L'anafilassi fatale correlata agli alimenti sembra essere più comune nei pazienti con asma sottostante non ben controllato. I sintomi dell'anafilassi variano da reazioni cutanee (es. orticaria-angioedema) insieme al coinvolgimento del sistema respiratorio (edema della glottide, broncospasmo), gastrointestinale (dolore addominale, vomito, diarrea) cardiovascolare (tachiaritmie) o neurologico (vertigini, perdita di coscienza).

Gli alimenti più spesso responsabili dell'anafilassi indotta da cibo sono le arachidi e gli altri tipi di frutta a guscio (noci, mandorle, noci pecan, anacardi, nocciole, noci del Brasile, ecc.), le uova, la soia e i crostacei. La storia naturale dell'allergia IgE-mediata al latte vaccino, alle uova, alla soia e al grano va dall'infanzia all'età adulta. Le allergie a crostacei, pesce, arachidi e frutta a guscio raramente si risolvono, e solo il 20% dei bambini allergici alle arachidi e il 10% dei bambini allergici alle noci vanno incontro a risoluzione. I pazienti allergici all'uovo e al latte vaccino possono iniziare a tollerare da prima i prodotti da forno in cui l'alta temperatura e la presenza dell'alimento in matrice di grano porta alla denaturazione delle proteine prima, e in seguito arrivano a tollerare latte e uova non cotti. La diagnostica molecolare (Food Component Resolved Diagnosis) ha permesso di evidenziare che la causa di questa reazione è da ricercare nelle molecole allergeniche particolarmente resistenti, non alterate dalla digestione peptica, né dal calore della cottura, né dalle lavorazioni industriali. Nei paesi mediterranei, quadri clinici severi sono correlati alla presenza negli alimenti di proteine con funzioni di difesa (Lipid Transfer Protein LTP) o di deposito (seed storage proteins). Una valutazione e un trattamento tempestivi sono fondamentali nell'anafilassi, poiché l'arresto respiratorio o cardiaco e la morte possono verificarsi in pochi minuti. È anche importante trattare prontamente l'anafilassi, perché la stessa sembra essere più reattiva al trattamento nelle sue fasi iniziali, sulla base dell'osservazione che l'iniezione ritardata di adrenalina è associata a decessi.

I capisaldi della gestione iniziale prevedono una urgenza su territorio se il paziente è in ambiente comunitario o una squadra di rianimazione in un ambiente ospedaliero.

L'adrenalina i.m. è il farmaco di prima scelta oltre a somministrazione di ossigeno supplementare e fluidi endovenosi.

7. TELEMEDICINA

Con la Delibera del 12 gennaio 2021 n. 6, la Giunta Regionale ha definito le “Linee di indirizzo regionali sull'attivazione dei servizi sanitari erogabili a distanza (telemedicina) e impiego nell'ambito del sistema sanitario regionale campano”. Con il medesimo provvedimento è stato previsto l'utilizzo della piattaforma SINFONIA, da parte delle aziende sanitarie, per tutte le attività (specialità assistenziali e servizi idonei) di Telemedicina in regione Campania, laddove l'indicazione risulti appropriata. Tale piattaforma non è mai comunque sostitutiva dell'atto medico (visita generale o specialistica).

Nell'applicazione del percorso diagnostico assistenziale specifico per Gastroenterite eosinofila (RI0030) le Aziende sanitarie devono definire ed attivare tutti i servizi appropriati ad una pronta diagnosi, presa in carico, trattamento e prescrizioni terapeutiche, monitoraggio in follow-up del paziente, in coordinamento con la Direzione Generale ed il Centro Coordinamento malattie rare, e la struttura tecnica-operativa di So.Re.Sa. in coerenza con l'art. 61, comma 1, lettera a) della legge regionale 29 giugno 2021, n. 5.

8. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDTA E INDICATORI DI PROCESSO

1. Fase 1 – Prima visita presso MMG/PLS o specialista (gastroenterologo) o pronto soccorso: % di pazienti con sospetto di gastroenterite eosinofila per i quali si richiede esecuzione di endoscopia con protocollo bioptico.
2. Fase 2 – Sospetto clinico: % pazienti che vengono inviati al PDR, non solo in caso di conferma, ma anche in caso di sospetto della patologia.
3. Fase 3 – Diagnosi: % di pazienti con diagnosi di malattia, secondo le linee guida, in possesso dei criteri istologici laboratoristici necessari per la diagnosi, con al denominatore numero totale pazienti sospettati.
4. Fase 4 – Presa in carico: % dei pazienti che eseguono visite di follow up in funzione della fase di malattia e verifica della compliance del paziente.

9. ESENZIONE

Il primo accesso del paziente presso il PDR avviene mediante impegnativa del medico curante. Il codice di esenzione per sospetto di malattia rara (R99) può essere attribuito dallo specialista del PDR, referente per la patologia, dopo visita presso il PDR in caso di sospetto di malattia e quando non sia possibile, al momento della valutazione, certificare la malattia per mancanza di criteri diagnostici.

Una volta soddisfatti i criteri diagnostici, il paziente ottiene la certificazione per malattia rara dallo specialista referente del PDR.

10. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDTA

- 1) Criticità/ostacoli strutturali: carenza di spazi (ambulatori) dedicati;
- 2) Criticità/ostacoli tecnologici: necessità di maggiori dettagli su supporto informatico (sito web) nell'accesso agli ambulatori per malattie rare e aggiornamento degli stessi; aggiornamento tecnologico delle metodiche diagnostiche e terapeutiche da effettuare presso il PDR;
- 3) Criticità/ostacoli organizzativi: continua condivisione e aggiornamento tra i medici del territorio e ospedalieri sulle condizioni cliniche del paziente (a livello inter- e sovra distrettuale); invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia (gastroenterologo);
- 4) Criticità/ostacoli professionali: invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia (gastroenterologo); formazione e aggiornamento del personale;
- 5) Criticità/ostacoli da contesto socio-culturale: attesa del paziente prima di consultare il medico del territorio (MMG/PLS, specialista) (sottovalutazione delle proprie condizioni cliniche);
- 6) Criticità/ostacoli orografici e di viabilità: accesso dei pazienti a strutture sovradistrettuali, difficoltà negli spostamenti dei pazienti verso le strutture dedicate causa condizioni cliniche invalidanti o mancanza di personale per l'accompagnamento.

11. GRUPPO DI LAVORO PER LA STESURA DEL PDTA

Gastroenterologi: Prof.ssa Paola Iovino, Associato di Gastroenterologia dell'Università di Salerno, AOU Ruggi d'Aragona di Salerno;

Prof.ssa Carolina Ciacci, Ordinario di Gastroenterologia dell'Università di Salerno, AOU Ruggi d'Aragona di Salerno;

Dott.ssa Antonella Santonicola, dottoranda dell'Università di Salerno, Dirigente medico, AOU Ruggi d'Aragona di Salerno;

Prof.ssa Anna Maria Staiano, Ordinario di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche Translazionali, Sezione di Pediatria, Università Federico II di Napoli, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II di Napoli;

Prof. Erasmo Miele, Associato di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche Translazionali, Sezione di Pediatria, Università Federico II di Napoli, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II di Napoli.

Allergologi: Dott. Domenico Gargano, Dirigente di II livello, Ospedale Moscati di Avellino;

Prof. Roberto Berni Canani, Associato di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche Translazionali, Sezione di Pediatria, Università Federico II di Napoli, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II di Napoli.

Anatomopatologi: Dott. Antonio D'Antonio, Anatomia Patologica, AOU Ruggi d'Aragona di Salerno;

Prof. Pio Zeppa, Direttore UOC Anatomia Patologica, Citopatologia e diagnostica molecolare, AOU Ruggi d'Aragona di Salerno.

Direttore UOC Pronto Soccorso Ospedale Cardarelli: Dott.ssa Fiorella Paladino.

Tavolo Tecnico Malattie Rare: Prof. Generoso Andria, Prof. Andrea Ballabio, Dott. Angelo D'Argenzio, Dott.ssa Maria De Giovanni, Prof. Antonio Del Puente, Dott.ssa Maria Galdo, Dott. Orfeo Mazzella, Prof. Emanuele Miraglia Del Giudice, Dott. Gaetano Piccinocchi, Dott. Gioacchino Scarano, Prof. Raffaele Scarpa, Prof.ssa Francesca Simonelli, Dott. Ugo Trama, Prof. Massimo Triggiani, Dott. Antonio Varone, Dott. Carlo Vita.

Centro di coordinamento malattie rare: Prof. Giuseppe Limongelli; Dott.ssa Chiara De Stasio; Dott.ssa Marialuisa Mazzella.

UOD 06 politica del farmaco e dispositivi: Dott. Ugo Trama, Dott.ssa Maria Galdo, Dott.ssa Giulia De Marchi.

Direzione Generale Tutela della Salute - Staff funzioni di supporto tecnico operativo - Attività Consultoriali e Assistenza Materno Infantile: Dott. Pietro Buono.

Direzione tutela della salute: Avv. Antonio Postiglione; Dott.ssa Barbara Morgillo.

12. GRUPPO DI VALIDATORI PDTA

Direttori Generali e Direttori Sanitari Aziende Ospedaliere: AOU Federico II, Napoli; AOU Luigi Vanvitelli, Napoli; AO San Giuseppe Moscati, Avellino; AORN Santobono-Pausilipon, Napoli; AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta; AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona, Salerno.

Referenti malattie rare aziende ospedaliere: Prof.ssa Annamaria Staiano, referente A.O.U. Federico II, Napoli; Dott. Sergio Esposito, referente AOU Luigi Vanvitelli, Napoli; Dott.ssa Gaetana Cerbone, referente AO San Giuseppe Moscati, Avellino; Prof. Paolo Calabrò, referente AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta; Prof. Carmine Pecoraro, referente AORN Santobono Pausilipon, Napoli; Dott.ssa Antonella Maisto, referente AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona, Salerno.

Referenti ASL malattie rare: Dott.ssa Paola Lauria, referente ASL Avellino; Dott. Antonio Orsi, referente ASL Caserta; Dott. Mattia Izzo, referente ASL Napoli 1 Centro; Dott. Ciro Ciliberti, referente ASL Napoli 2 Nord; Dott.ssa Grazia Formisano, referente ASL Napoli 3 Sud; Dott.ssa Imma Borrelli, referente ASL Salerno; Dott.ssa Mariella Ferrucci, referente ASL Benevento.

Tavolo tecnico regionale per le malattie rare – malattie dell'apparato digerente –

Coordinatore: Prof. G. Limongelli. Referenti: Dott.ssa Gaetana Cerbone, Dott. Rosario Cuomo, Dott. Eugenio D'Avenia, Prof. Raffaele Iorio, Prof.ssa Margherita Matarazzo, Dott. Giovanni Battista Rossi, Dott. Luigi Martemucci, Prof. Alessandro Federico, Prof.ssa Carolina Ciacci.

Associazioni: ESEO Italia - Associazione di famiglie contro l'esofagite eosinofila.

13. BIBLIOGRAFIA

- 1) Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults United European Gastroenterol J. 2017Apr;5(3): 335–358;
- 2) Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference 2018, 155:1022;
- 3) Eosinophilic gastrointestinal diseases - Pathogenesis, diagnosis, and treatment. Kinoshita Y, Oouchi S, Fujisawa T. *Allergol Int*. 2019Apr16S1323-8930(19)30035-8;
- 4) Linee guida Eosinophilic gastroenteritis: diagnosis and clinica l perspectives, Tagore Sunkara, Prashanth Rawla, Krishna Sowjanya Yarlagadda, and Vinaya Gaduputi. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:239–253;
- 5) Navarro P, Arias Á, Arias-González L, Laserna-Mendieta EJ, Ruiz-Ponce M, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2019 May;49:1116-1125 Arias;
- 6) Arias A, Perez-Martinez I, Tenias JM, *et al*. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43:3–15;
- 7) Dellon ES. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 201–218;
- 8) Mackenzie SH, Go M, Chadwick B, *et al*. Eosinophilic oesophagitis in patients presenting with dysphagia--a prospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1140–1146;
- 9) Ricker J, McNear S, Cassidy T, *et al*. Routine screening for eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4: 27–35);
- 10) Heerasing N, Lee SY, Alexander S, *et al*. Prevalence of eosinophilic oesophagitis in adults presenting with oesophageal food bolus obstruction. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015; 6: 244–247;
- 11) Desai TK, Stecevic V, Chang CH, *et al*. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 795–801);
- 12) Simon D, Marti H, Heer P, *et al*. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE mediated allergic airway diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1090–1092);

- 13) Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, *et al.* 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol* 2009 Jan; 48(1):30-6;
- 14) Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2015; 373:1640–1648;
- 15) Hiremath GS, Hameed F, Pacheco A, Olive A, Davis CM, Shulman RJ. Esophageal food impaction and eosinophilic esophagitis: a retrospective study, systematic review, and metaanalysis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3181–3193; Kerlin P, Jones D, Remedios M, Campbell C. Prevalence of eosinophilic esophagitis in adults with food bolus obstruction of the esophagus. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41:356–361;
- 16) Jones DW, Kunisaki SM, Teitelbaum DH, Spigland NA, Coran AG. Congenital esophageal stenosis: the differential diagnosis and management. *Pediatr Surg Int* 2010;26:547-51;
- 17) Schoepfer A Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 598–600; Jackson WE, Mehendiratta V, Palazzo J, Dimarino AJ, Quirk DM, Cohen S. Boerhaave's syndrome as an initial presentation of eosinophilic esophagitis: a case series. *Ann Gastroenterol* 2003; 26: 166–169;
- 18) RUNGE J *Clin Gastroenterol*. 2017 October; 51(9): 805–813. doi: 10.1097/MCG.0000000000000718;
- 19) Mansoor E, Saleh MA, Cooper GS. Prevalence of Eosinophilic gastroenteritis and colitis in a population-based study, from 2012 to 2017. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1733–41; Sato H, Honma T, Owaki T, Tominaga K, Yokoyama J, Terai S. Clinical and pathological profile of eosinophilic gastroenteritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31:157–6;
- 20) Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, Dellon ES. Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: estimates from a national administrative database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 36–42; Kothari S, Elkhatib I. Eosinophilic Enterocolitis: Gastric Outlet Obstruction; 2020;
- 21) Mori A, Enweluzo C, Grier D, Badireddy M. Eosinophilic gastroenteritis: review of a rare and treatable disease of the gastrointestinal tract. *Case Rep Gastroenterol*. 2013; 7:293–8;
- 22) Laine L *Am J Gastroenterol* 2021; 116:899–917. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001245>;
- 23) Gralnek IM Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal

Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2021 DOI <https://doi.org/10.1055/a-1369-5274>

Published online: 10.02.2021 | Endoscopy 2021; 53;

24) Triantafyllou K Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline);

25) Hill DA, Dudley JW, Spergel JM. The prevalence of eosinophilic esophagitis in pediatric patients with IgE-mediated food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5: 369–75;

26) Pelz BJ, Wechsler JB, Amsden K, Johnson K, Singh AM, Wershil BK, et al. IgE-associated food allergy alters the presentation of paediatric eosinophilic esophagitis. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(11):1431–40;

27) Muraro, A.; Werfel, T.; Hoffmann-Sommergruber, K.; Roberts, G.; Beyer, K.; Bindslev-Jensen, C.; Cardona, V.; Dubois, A.; duToit, G.; Eigenmann, P.; et al. Eaaaci food allergy and anaphylaxis guidelines: Diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014,69, 1008–1025;

28) Gargano, D. et al Food Allergy and Intolerance: A Narrative Review on Nutritional Concerns. *Nutrients* 2021, 13, 1638;

29) Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, Riggioni C, de Silva D, Angier E, Arasi S, Bellou A, Beyer K, Bijlhout D, Bilò MB, Bindslev-Jensen C, Brockow K, Fernandez-Rivas M, Halken S, Jensen B, Khaleva E, Michaelis LJ, Oude Elberink HNG, Regent L, Sanchez A, Vlieg-Boerstra BJ, Roberts G; European Academy of Allergy, Clinical Immunology Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. (EAACI guideline: Anaphylaxis (2021 update).

14. SITOGRAFIA

1) AORN - Ospedali dei Colli: <http://www.ospedaliideicolli.it/malattie-rare-campania>

2) REGIONE CAMPANIA: <https://www.regione.campania.it/>

3) AIFA: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>

4) PUBMED: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

5) MINISTERO DELLA SALUTE: <https://www.salute.gov.it/portale/home.html>

6) CLINICAL TRIAL.GOV: <https://clinicaltrials.gov>

Allegato A: PRESIDI DELLA RETE (PDR) - CENTRI CERTIFICATORI

PRESIDIO DELLARETE (PDR)	UNITÀ COMPLESSE
Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli	DAI Materno Infantile
	DAI Medico Chirurgico delle Patologie dell'Apparato Digerente
Azienda Ospedaliera San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona, Salerno	DAI Scienze Mediche – Gastroenterologia
	DAI Materno Infantile - Pediatria Generale
	DAI Scienze Mediche - Immunologia Clinica e Allergologia
A.O.U. Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli	DAI di Chirurgia, Ortopedia ed Epatogastroenterologia - UOC di Epatogastroenterologia
	Dai Materno Infantile
Azienda Ospedaliera S. Giuseppe Moscati, Avellino	U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
AORN Santobono Pausilipon, Napoli	S.C. Pediatria 1
	S.C. Pediatria 2
AORN Sant'Anna e Sebastiano, Caserta	U.O. Gastroenterologia

Di seguito, viene riportato il sito del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania. Attraverso la piattaforma, aggiornata ogni due mesi, sarà possibile accedere alle informazioni riguardo ai medici certificatori e relativi recapiti.

<http://www.ospedaledicolli.it/malattie-rare-campania>

<http://www.malattierarecampania.it>

Allegato B: PROTOCOLLO DI TERAPIA

Per i pazienti affetti da EGE e EoE è di importanza rilevante una corretta terapia dietetica, in quanto rappresenta un'opzione non farmacologica che agisce direttamente su uno dei principali processi patogenetici. Una recente meta-analisi ha evidenziato che, soprattutto in età pediatrica, più del 90% dei pazienti sottoposti a terapia dietetica ha mostrato una remissione istologica. Tuttavia in caso di insufficiente controllo della patologia, è necessario ricorrere a terapie farmacologiche empiriche basate sulla severità della patologia.

La terapia per i pazienti che sono gestiti in emergenza/urgenza segue il protocollo di gestione dell'anafilassi in Pronto Soccorso.

A. Protocollo terapeutico per pazienti adulti per EGE

TERAPIA	DOSAGGIO	NOTE
Terapie di prima scelta fase acuta e cronica		
<i>Corticosteroidi</i>		
Prednisone	20-40 mg/die per os per 6-8 settimane. Terapia prolungata di mantenimento: 1-10 mg/die per os.	
Budesonide**	2-12 mg/die per via topica per 2-6 settimane.	
<i>Corticosteroidi sistemici</i>		
Metilprednisolone	1.5 mg/kg/die divisi in 2 dosi al giorno per via endovenosa per 4 settimane da scalare successivamente in 6 settimane.	
Prednisone	1.5 mg/kg/die ev	

Terapie di seconda scelta (in base a condizioni e storia clinica del paziente) con farmaci risparmiatori di corticosteroidi		
Ketotifene**	2-4 mg/die per os da 1 a 4 mesi.	
Sodio cromoglicato**	800 mg/die per os da 10 settimane a 1 anno di terapia.	
Montelukast sodico**	5-10 mg/die per os da solo o in associazione a basse dosi di corticosteroidi fino a 12 mesi di terapia.	
Terapie con immunosoppressori in fase cronica (in base a condizioni e storia clinica del paziente)		
Azatioprina**	2-2.5 mg/kg/die per os.	
Omalizumab* *	375 mg per via sottocutanea ogni 2 settimane.	
Mepolizumab* *	100-300 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane.	
Terapia nutrizionale		
Acqua gelificata		
Vitamina D*	400-800 UI/die per os.	
Calcio*	500-1200 mg/die per os.	
Complesso B		
Vitamina E		

[Tagore Sunkara](#), [Prashanth Rawla](#), [Krishna Sowjanya Yarlagadda](#), and [Vinaya Gaduputi](#), Linee guida “Eosinophilic gastroenteritis: diagnosis and clinical perspectives”. [Clin Exp Gastroenterol](#). 2019; 12: 239–253.

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6556468>)

* Vitamina D e calcio sono indicati per pazienti che devono eliminare dalla dieta completamente latte. L'integrazione è variabile in base all'età del paziente stesso.

**farmaci prescritti in regime di Off-label.

PRESCRIZIONE ED EROGAZIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

Prescrizione SSR

La terapia farmacologica cortisonica per os, per il trattamento in prima linea delle complicanze della EGE negli adulti, è a carico SSR su ricetta MMG.

Distribuzione territoriale

La terapia di associazione con integratori a base di Vitamina D, Calcio, Complesso B e Vitamina E è un trattamento extra Lea riservato ai soli casi in cui la terapia è ritenuta indispensabile ed insostituibile: il PDR procede alla compilazione di un Piano Terapeutico e l'erogazione avviene presso le strutture farmacie territoriali della ASL di appartenenza del paziente. Per la terapia con farmaci off-label la distribuzione avviene presso le farmacie territoriali dell'ASL di appartenenza del paziente secondo le modalità previste dall'Azienda Sanitaria, dopo redazione di Piano Terapeutico, acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico certificatore.

Terapia Ospedaliera

La distribuzione/somministrazione del farmaco avviene presso il Centro di riferimento ospedaliero.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Agli operatori sanitari e ai cittadini è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite la compilazione della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa che dovrà essere inviata al Responsabile Locale di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza nel caso di operatori sanitari o di residenza nel caso di cittadini.

B. Protocollo terapeutico per pazienti adulti per EoE

TERAPIA	DOSAGGIO	NOTE
Terapia di prima scelta fase acuta e cronica		
Inibitori di pompa protonica ad alto dosaggio°	Alto dosaggio in mono e/o bi somministrazione per os per 6-8 settimane.	
Sodio Alginato + Potassio Bicarbonato	5-10 ml per os dopo i pasti e la sera prima di andare a letto.	Sospensione orale.
Budesonide	Induzione della remissione: 2 mg/die per os. Mantenimento della remissione: 1-2 mg/ die per os.	Compresa orodispersibile.
Budesonide*°	1-2 mg per due volte al giorno per via topica per 8-12 settimane.	Formulazione galenica.
Fluticasone*°	880 µg per 2 volte al giorno per via topica per 8-12 settimane.	Formulazione galenica.
Terapie con immunosoppressori in fase cronica (in base a condizioni e storia clinica del paziente)		
Azatioprina°	2-2.5 mg/kg/die per os.	
Omalizumab°	750 mg per via sottocutanea ogni 2 settimane.	
Mepolizumab°	10 mg/Kg per via sottocutanea ogni 4 settimane.	
Benralizumab°	30 mg per via sottocutanea. Dopo	

	fase starter, somministrazione ogni 8 settimane.	
Dupilumab°	300 mg per via sottocutanea ogni settimana.	

*Sono preferibili le forme orali topiche in preparazione galenica su base gel viscoso. Diversi studi clinici controllati randomizzati hanno evidenziato che Fluticasone e Budesonide in suddette formulazioni agiscono a livello esofageo con una maggiore efficacia rispetto alle comuni compresse o capsule, anche se non è stata ancora stabilito un dosaggio ottimale di trattamento. Una volta somministrata la preparazione galenica, il paziente non dovrebbe né mangiare né bere per almeno 30 minuti.

° farmaci prescritti in regime di Off-label

PRESCRIZIONE ED EROGAZIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

Prescrizione SSR

La terapia farmacologica a base di Sodio Alginato in associazione a Potassio Bicarbonato, per il trattamento delle complicanze della EoE negli adulti, è a carico SSR su ricetta MMG.

Distribuzione territoriale

La terapia con budesonide (comprese orodispersibili) viene erogata dall'Asl di Residenza del paziente, dopo redazione del Piano Terapeutico da parte dello specialista del PDR.

Per la terapia con farmaci off-label la distribuzione avviene presso le farmacie territoriali dell'ASL di appartenenza del paziente secondo le modalità previste dall'Azienda Sanitaria, dopo redazione di Piano Terapeutico, acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico certificatore.

Terapia Ospedaliera

La distribuzione/somministrazione del farmaco avviene presso il Centro di riferimento ospedaliero. La gestione dei farmaci off-label, previa acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico certificatore, avviene secondo le modalità previste dall'Azienda Sanitaria.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Agli operatori sanitari e ai cittadini è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite la compilazione della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa che dovrà essere inviata al Responsabile Locale di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza nel caso di operatori sanitari o di residenza nel caso di cittadini.

Protocollo terapeutico per pazienti pediatrici per EGE e EoE

TERAPIA	DOSAGGIO	NOTE
Terapie di prima scelta fase acuta e cronica		
Inibitori di pompa protonica°	2 mg/kg/die per os in fase di induzione, per almeno 8-12 settimane, riducendo fino ad arrivare a 1 mg/kg/die per il mantenimento. La durata della terapia viene decisa in base alle caratteristiche individuali del paziente.	
Budesonide*°	Da 1 a 2 mg/die in fase di induzione, riducendo a 1 mg/die nella fase di mantenimento.	Off-label per formulazione (spraydeglutita*)
Fluticasone*°	Da 880 a 1760 mcg/die a seconda dell'altezza, del peso e dell'età del	Off-label per formulazione (spraydeglutita*)

	<p>paziente in fase di induzione. Nella fase di mantenimento da 440 a 880 mcg/die.</p>	
--	--	--

* Lo steroide topico può essere somministrato in una o due dosi giornaliere ed è opportuno raccomandare al paziente di non assumere liquidi o pasti per almeno 45 minuti dopo la somministrazione dello steroide.

° farmaci prescritti in regime di Off-label.

PRESCRIZIONE ED EROGAZIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

Distribuzione territoriale

Per la terapia con farmaci off-label la distribuzione avviene presso le farmacie territoriali dell'ASL di appartenenza del paziente secondo le modalità previste dall'Azienda Sanitaria, dopo redazione di Piano Terapeutico, acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico certificatore.

Terapia Ospedaliera

La distribuzione/somministrazione del farmaco avviene presso il Centro di riferimento ospedaliero. La gestione dei farmaci off-label, previa redazione acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico certificatore, avviene secondo le modalità previste dall'Azienda Sanitaria.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Agli operatori sanitari e ai cittadini è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite la compilazione della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa che dovrà essere inviata al Responsabile Locale di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza nel caso di operatori sanitari o di residenza nel caso di cittadini.