

Esofagite eosinofila e microbioma esofageo

Xiaohan Zhang et al., *Frontiers August 2023*

Recensione a cura di Eleonora Piano – Scuola di Specializzazione in Allergologia e Immunologia Clinica, Cagliari

L'esofagite eosinofila (EoE) è una patologia infiammatoria cronica immuno-mediata la cui incidenza è fortemente aumentata negli ultimi anni. La sua patogenesi non è ancora pienamente definita, ma alcuni studi hanno acceso l'attenzione sul potenziale ruolo che il microbioma esofageo possa ricoprire nello sviluppo della patologia e su eventuali risvolti terapeutici. In questo articolo sono stati raccolti e analizzati i principali studi a riguardo.

La EoE è una patologia Th2-mediata che si associa frequentemente ad atopia, con manifestazioni quali dermatite atopica, allergie alimentari, asma e rinite allergica. La sua patogenesi non è ancora certa, giocano un ruolo la predisposizione genetica, l'esposizione ambientale e fattori immunologici. L'epitelio esofageo in pazienti predisposti può rilasciare allarmine, IL-33, TSLP a seguito di stimolazione antigenica. Queste citochine a loro volta stimolano la secrezione di IL-13, IL-4, IL-5, favorendo la migrazione degli eosinofili a livello dell'esofago, l'instaurarsi di un processo infiammatorio cronico fino a stadi avanzati di fibrosi. Recenti studi avanzano l'ipotesi che i pazienti con EoE possano avere un microbioma esofageo residente unico e specifico, che interagisce con l'attività cellulare e i processi metabolici.

Recenti studi dimostrano che la disbiosi a livello esofageo sia un elemento presente sia nei bambini che negli adulti con EoE, e pare che sia caratterizzata da un incremento di *Haemofilus* e una riduzione di *Firmicutes*. Alcuni autori riscontrano un incremento di *Firmicutes* in pazienti con EoE inattiva, mentre un incremento di *Actinobacillus* e *Alloprevotella* in chi ha EoE attiva, altri notano una riduzione di *Porphyrias* e *Parvimonas* nei pazienti con EoE rispetto ai sani. Contrariamente a ciò, alcuni studi non hanno condotto all'identificazione di differenze significative tra specie microbiche nei bambini né negli adulti con EoE rispetto a controlli sani.

Altri autori, come Benitez et al., osservano invece una certa frequenza di *Candida*, *Cladosporiaceae* e *Malassezia* nei pazienti con EoE. Ghisa et al. invece notano un incremento di *Spirochetes* in EoE attiva rispetto ai pazienti con malattia inattiva.

Il microbioma esofageo e il microbioma orale sono correlati, e nei bambini appaiono molto simili (come osservano Angerami Almeida et al), perciò è stata proposta l'analisi di campioni di saliva come un metodo efficace e non invasivo alternativo per lo studio del microbioma in pazienti con EoE. In alcuni studi è stata osservato un incremento di *Streptococcus spp* nei campioni salivari di bambini con EoE rispetto ai controlli sani, e un aumento di *Haemofilus* nelle EoE pediatriche attive rispetto alle inattive.

Una barriera epiteliale danneggiata, attraverso la quale allergeni e microbi possono attivare la risposta innata e adattativa con la successiva produzione di citochine, porta all'attivazione della via Th2 con conseguente sviluppo della malattia. Un'alterazione della flora batterica commensale può incrementare la produzione di IgE, il reclutamento dei basofili e attivare la risposta Th2. La carica batterica e i suoi prodotti possono iperattivare i TLRs e portare a un rilascio di citochine pro-infiammatorie dalle cellule epiteliali esofagee, sfociando nella progressione della malattia.

Il ruolo dell'H.P. è controverso, alcuni autori sostengono che riveste un ruolo protettivo in quanto stimolando la produzione di IFN- γ e IL-17 porta a una predominanza delle vie Th1 e Th17, downregolando la via Th2, ma altri studi non conducono a evidenze di tale ruolo protettivo nei confronti della EoE.

Le modifiche dietetiche e i farmaci sono i capisaldi della terapia per l'esofagite eosinofila, ed entrambi possono contribuire a modificazioni del microbiota esofageo: possiamo dunque ipotizzare che il microbioma possa rappresentare un importante biomarker per predire e valutare gli effetti delle varie terapie sulla EoE. La dieta di eliminazione viene frequentemente proposta nei pazienti con EoE, citiamo ad esempio la *SFED* (six-food elimination diet), che prevede la rimozione empirica dei 6 alimenti considerati maggiormente allergizzanti e in gioco nello sviluppo della EoE. In alcuni studi viene evidenziato come dopo la SFED ci sia una riduzione significativa della aumentata carica batterica esofagea dei pazienti con EoE, altri autori non confermano tale dato.

Anche l'utilizzo di inibitori di pompa protonica (PPI) e di corticosteroidi topici (es. budesonide in soluzione vischiosa da assumere per via orale) sembrerebbe influenzare il microambiente esofageo e le specie batteriche colonizzanti, ma anche in questo caso ci sono pareri discordanti. Uno studio dimostra che l'abbondanza di *Bacteroidetes* e *Fusobacteria* si riduce significativamente dopo aver intrapreso la terapia con PPI, mentre vi è un incremento di *Firmicutes*. Altri autori non riconoscono variazioni significative del microbioma dopo la terapia con PPI.

Un altro studio dimostra che durante la terapia con corticosteroidi topici aumentano *Proteobacteria*, *Bacteroides* e *Fusobacteria*, e nel complesso i pazienti così trattati sembrerebbero avere una composizione microbica simile a quella dei controlli sani.

L'utilizzo di modulatori del microbioma, quali probiotici e prebiotici, considerate le premesse fatte, potrebbe trovare un suo spazio nel trattamento della EoE. I meccanismi che potenzialmente si potrebbero sfruttare includono: inibizione dell'adesione batterica all'epitelio esofageo, un potenziamento della barriera epiteliale, secrezione di metaboliti attivi. Attualmente però non abbiamo dati sufficienti che dimostrino una reale efficacia dei probiotici nel trattamento dell'esofagite eosinofila.

In conclusione, i dati finora raccolti dimostrano che vi è un'alterazione del microbioma esofageo e un suo coinvolgimento nella patogenesi dell'esofagite eosinofila, e potenzialmente potrebbe essere sfruttato come target terapeutico. Ancora pochi studi sono stati condotti utilizzando tecniche di sequenziamento genico, metabolomica e metaproteomica, tecniche che combinate tra loro potrebbero contribuire a una più precisa definizione del corredo genetico e delle funzioni delle specie microbiche colonizzanti.

Tutte le attuali terapie proposte per la EoE sembrerebbero influenzare il microbioma esofageo, e a loro volta i modulatori del microbioma potrebbero rappresentare una nuova opzione terapeutica: ricercare fluttuazioni di questo e i suoi effetti nei pazienti affetti da esofagite eosinofila può aiutare a identificare nuove strategie terapeutiche e migliorare la prognosi dei pazienti.