

Eosinofil øsofagitis hos voksne

Anne Lund Krarup¹, Mogens Vyberg² & Per Ejstrup³

Eosinofil øsofagitis (EoE) defineres som en kronisk immun-/antigenmedieret sygdom, der er afgrænset til øsofagus. Sygdommen er karakteriseret ved symptomer på øsofagusdysfunktion og histologiske forandringer, der omfatter eosinofil granulocyt-penetration i øsofagusslimhindens pladeepitel (mindst 15 eosinofile i et enkelt *high power field*, 0,2 mm²), der ikke forklares af anden sygdom [1, 2]. I 2011 blev protonpumpeinhibitor (PPI)-responsiv øsofaguseosinofili taget ud af EoE-sygdomsdefinitionen [2]. PPI-responsiv øsofaguseosinofili ligner klinisk og histologisk EoE, men udviser total resolution af symptomer og histologiske forandringer efter 2-3 måneders behandling med PPI som monoterapi [2]. Det debatteres, om den skal opfattes som en selvstændig sygdom eller som en del af EoE-spektrumet.

EPIDEMIOLOGI

Da sygdomsdefinitionen først blev internationalt vedtaget i 2007 med tilføjelse af mindre modifikationer i 2011, er epidemiologien endnu ikke tilstrækkeligt belyst [1, 2]. Sammenligning af EoE-studier vanskeliggøres af, at der før 2011 er brugt forskellige diagnostiske kriterier, og i de nedenstående studier er patienter med PPI-responsiv øsofaguseosinofili ofte inkluderet. *Mackenzie et al* fandt EoE hos 12% af patienterne, der var henvist for dysfagi [3]. I Kalix-andrastudiet fandt man en EoE-prævalens på 20/100.000 hos tilfældigt udtrukne svenskere [4]. Hos patienter, der var henvist til et europæisk tertiært center for gastroenterologi, var prævalensen på 16 år steget fra 2 til 27/100.000 uden ændring i henvisnings- eller udredningspraksis [5]. Incidensen steg i samme periode fra 1 til 6/100.000 [5]. I andre studier er der rapporteret om en incidens på 1,3-11/100.000 [6, 7]. I Region Nordjylland fandt man i 2012 en incidens på 3,1 for EoE og på 3,1 for PPI-responsiv øsofaguseosinofili – i alt 6,2/100.000.

SYMPTOMATOLOGI

Hos voksne refererer øsofagusdysfunktion oftest til intermitterende dysfagi, og hos ubehandlede patienter vil 33-55% opleve mindst ét tilfælde af behandlingskrævende, fastsiddende fødebolus [1, 2, 8]. Brystsmerter og refluksymptomer er beskrevet hos 7-100% af patienterne med EoE [1]. En forklaring på dette kunne være disse patienters øgede syrefølsom-

hed i øsofagus [1, 9]. Foruden refluks sygdom er de hyppige komorbiditeter: astma (70%), høfeber (75%), eksem (60%) og fødevarerallergi (43%) [2]. Der er endnu ikke lavet naturhistoriestudier, hvor børn med EoE følges og symptomregistreres, indtil de er voksne. Man ved dog, at symptomatologien varierer med alderen, så teenagere ofte har samme symptomer som voksne, mens yngre børn har mere uspecifikke symptomer som mavesmerter, kvalme, opkastninger, regurgitation og trivselsproblemer. Hvordan livskvaliteten er påvirket er endnu ikke sikkert belyst i litteraturen. Livskvaliteten påvirkes blandt andet negativt af begrænsninger i socialt samvær pga. synkebesvær og af diæt, men først i 2011 kom der et valideret spørgeskema om livskvaliteten hos patienter med EoE, og flere studier er på vej [10].

NATURHISTORIE

Sygdommen er kronisk og medfører dårlig livskvalitet hos ca. halvdelen af patienterne. Naturhistorien hos voksne EoE-patienter er beskrevet i tre kortvarige studier (opfølgning 3-11 år) [11-13]. I disse studier fik ingen Churg-Strauss' syndrom (i form af astma med hypereosinofili og vaskulitis) eller døde. *Straumann et al* fandt ikke EoE-relaterede dødsfald i deres database (opfølgning 17 år) med mere end 200 voksne patienter med EoE [14]. Studier tyder på, at sygdommen ubehandlet kan medføre strikturer og fibrosering af øsofagus [2]. Da EoE er en kronisk inflammatorisk tilstand, kan man forestille sig en øget risiko for cancer. I en litteraturgennemgang frem til august 2013 i PubMed, EMBASE og Cochrane Library blev der imidlertid ikke fundet noget tilfælde af øsofagus cancer hos patienter med EoE. Der er på nuværende tidspunkt ikke evidens for, at EoE medfører øsofagus cancer [2].

OBJEKTIVE UNDERSØGELSER

Gastroskopi

Normale resultater af gastroskopi er rapporteret hos 3-60% af patienterne med EoE [11, 15, 16]. Jo senere artiklen er publiceret, des færre patienter er der fundet helt uden makroskopiske forandringer, der dog kan være meget diskrete og kræve nøje inspektion [11, 15, 16]. Endoskopiske forandringer inkluderer længdegående striber (»jernbanespor«), multiringe (»støvsugerslange«), hvide pletter (der er eosinofile

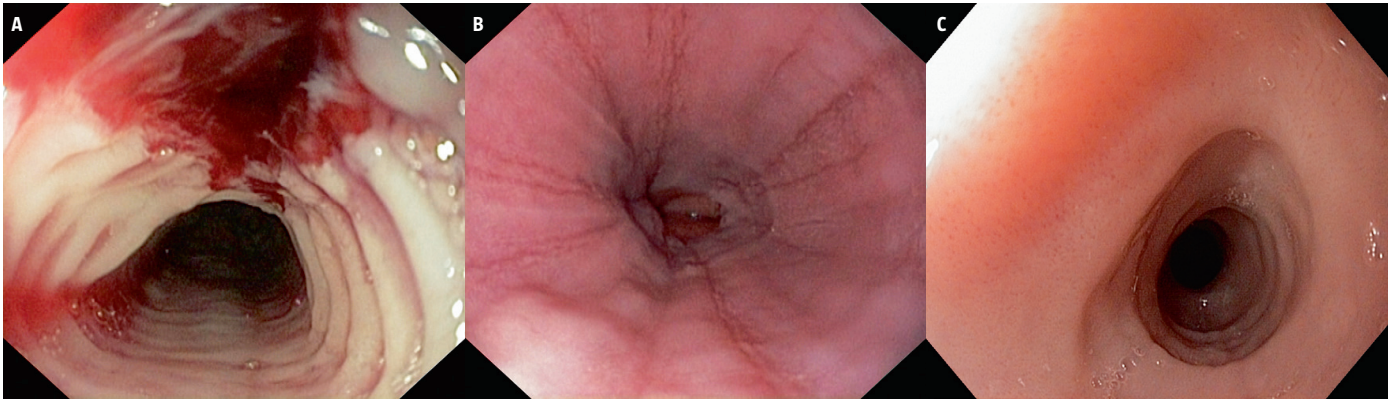
STATUSARTIKEL

- 1) Medicinsk Gastroenterologisk og Hepatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
- 2) Patologisk Institut, Aalborg Universitetshospital
- 3) Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger
2014;176:V12130723

FIGUR 1

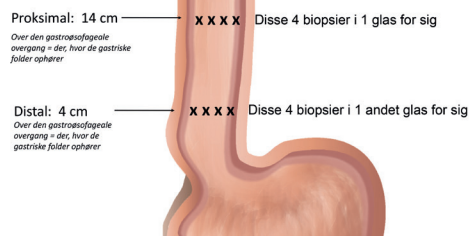
Endoskopiske forandringer inkluderer slimhindeskader efter dilatation og multiringe (A), jernbanespor og ødem (B) samt *small calibre oesophagus* og multiringe (C).



FIGUR 2

Et eksempel på en biopsiprotokol for opsporing af patienter med eosinofil øsofagitis til ophængning på skopistuerne (brugt i Region Nordjylland).

Biopsi protokol for *alle* patienter med **DYSFAGI** uanset om slimhinden er makroskopisk normal. **HUSK 4 – 14 – 4**. Der tages 4 biopsier 14 cm og 4 cm over den gastroøsofageale overgang. 15% vil have eosinofil øsofagitis, uanset anden komobiditet.



mikroabscesser), ødem af slimhinde og/eller »lille kaliber af øsofagus« (Figur 1 A, B og C) [1, 2, 15]. I konsensusartiklerne anbefales det at tage multiple biopsier og som minimum 4-8 biopsier totalt, fordelt på 2-4 biopsier taget proksimalt og 2-4 biopsier taget distalt i øsofagus [1, 2]. I et studie har man siden fundet, at diagnosen kan kræve op til ni biopsier i øsofagus for at sikre en tilstrækkelig høj sensitivitet [17]. I Region Nordjylland blev der i 2011 indført en »4-14-4-regel« i en memoteknisk pragmatisk tilgang, så alle patienter med dysfagi rutinemæssigt får taget fire biopsier henholdsvis 14 cm og 4 cm over den øsofagogastriske overgang (otte i alt, Figur 2).

Histologi

Ved EoE er øsofagusslimhinden beklædt med et hyperplastisk, spongøst pladeepitel, der er penetreret af eosinofile granulocytter (Figur 3) [1, 2]. Forandringerne kan være fokale eller udbredte. Den eneste

histologiske forandring, der indgår i definitionen af EoE, er mindst 15 eosinofile granulocytter i ét *high power field*, men i få tilfælde findes der færre eosinofile granulocytter hos patienter, der klinisk lider af EoE [1, 2]. Det er uvist, om dette er et sampling-problem.

Er man i tvivl om diagnosen, kan et behandlingsforsøg med steroid forsøges, og EoE-diagnosen stilles ved klinisk eller histologisk effekt.

pH og impedans, manometri og endoskopisk ultralyd

Ingen af modaliteterne kan bruges til at stille diagnosen EoE med, men de kan udnyttes differentialdiagnostisk: pH- og impedansmåling til diagnosticering af sur eller ikke-sur refluxsygdom og *high resolution* manometri til opsporing af patienter med motilitetsforstyrrelser f.eks. akalasi. Endoskopisk ultralydundersøgelse anbefales ikke ved mistanke om EoE [2].

Allergologisk udredning

I konsensusartiklerne anbefales det, at patienter med EoE vurderes af en allergolog [1, 2]. Dette er dog ikke altid muligt, da allergologiske tilbud er begrænsede mange steder. Allergologisk udredning er specielt indiceret for patienter, der har EoE med relevante symptomer, eller ved interesse for behandling med en specifik diæt ud fra dokumenteret allergi. Man kan vælge at screene for de mest hyppige komorbiditeter: astma, allergisk rinitis, eksem og fødevarerallergi evt. via en praktiserende læge. Der er indtil videre ikke evidens for at anbefale undersøgelse for: 1) eosinofile granulocytter i blod, 2) immunglobuliner eller 3) andre serologiske markører i diagnosticering af EoE [1, 2]. Disse undersøgelser kan i stedet være relevante i udredningen af de hyppige atypiske/allergiske komorbiditeter.

DIAGNOSE

Overvej EoE-udredning hos: 1) alle patienter med fastsiddende fødebolus (op til halvdelen har EoE [18]), 2) alle patienter med dysfagi (op mod 15% har EoE [2]), 3) patienter med specielle spisevaner: undgår specifikke fødevarer, der er svære at synke, drikker meget vand til maden, tygger maden mange flere gange end normalt/resten af familien, undgår restauranter for at undgå dysfagi. Specielt hvis patienterne er mænd med symptomdebut før 40-årsalderen.

Følgende kriterier skal være opfyldt: 1) symptomer på øsofagusdysfunktion som f.eks., dysfagi, fastsiddende fødebolus, refluxsymptomer eller bryst smerter, 2) mindst én øsofagusbiopsi med mindst 15 eosinofile granulocytter i pladeepitelet i mindst ét *high power field*, 3) manglende symptomresolution efter 2-3 måneders PPI-behandling og 4) bedring af symptomer og histologi efter behandling med diæt eller immunmodulation. Derudover må sygdomsbilledet ikke skyldes anden sygdom, herunder PPI-responsiv øsofaguseosinofili, og sygdommen skal være lokaliseret til øsofagus [1, 2].

DIFFERENTIALDIAGNOSER

Flere andre sygdomme kan resultere i eosinofil inflammation i øsofagus f.eks. gastroøsofageal refluxsygdom, akalasi, morbus Crohn, cancer, Churg-Strauss' syndrom, eosinofil gastroenteritis, morbus coeliacus, infektion, vaskulitis, bindevævssygdom og *graft versus host*-sygdom [1, 2].

BEHANDLING

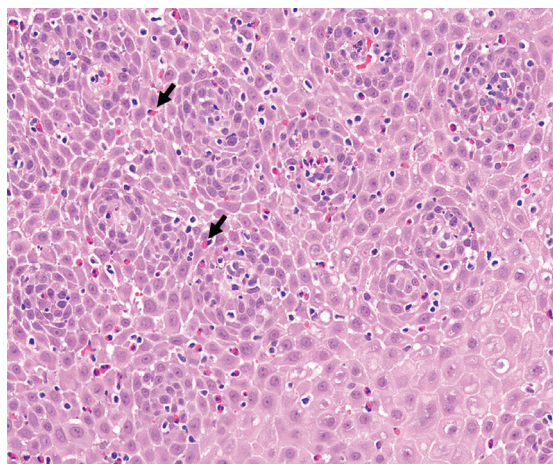
Protonpumpainhibitorer

PPI er som sådan ikke en behandling af EoE, men skal have været forsøgt i 2-3 måneder i standarddosis for at man kan udelukke, at de histologiske forandringer skyldes refluxsygdom eller PPI-responsiv øsofaguseosinofili [1, 2]. PPI har både en syredæmpende og en antiinflammatorisk effekt. Endnu ved man ikke, hvordan denne tilstand forløber, eller om den er en del af »EoE-spekret«. Har patienten delvist effekt af PPI-behandlingen kan denne fortsættes, og anden behandling tillægges.

Diæt

Der er evidens for, at astronautkost, diæt ud fra allergologisk testning og en *six-food elimination diet* kan hjælpe patienterne [18-20]. Astronautkostbehandling lader sig sjældent gennemføre hos voksne, og også *six-food elimination diet* er meget invasiv i en dagligdag, da de eliminerede fødevarer er hvede, skaldyr, æg, mælk, nødder og soja [2, 20]. Der er i et studie set et længerevarende respons på diæten hos op til 73% af de behandlede. Anbefalingen er kun at

FIGUR 3



Mikrofoto af øsofaguspladeepitel penetreret af eosinofile granulocytter (eksempler vist med pile). Rammen markerer et areal på 0,5 mm², hvilket i et mikroskop svarer til et gennemsnitligt *high power field* ved en forstørrelse på 400 ×. Inden for rammen kan der tælles ca. 100 eosinofile granulocytter (hæmatoxylin-eosin-farvning, skanning × 200).

forsøge med diætbehandling hos særligt motiverede voksne og kun under vejledning af en diætist for at undgå fejlnæring og uintenderede brud på diæten [2].

Binyrebarkhormon

Systemisk steroid anbefales normalt ikke hos voksne pga. bivirkningsprofilen, men lokaltvirkende steroid i form af fluticasonfuroatspray eller budesonid rørt op i væske med fortykningsmiddel er rekommanderede førstevalgsbehandlinger [2, 20]. Ingen af præparaterne findes endnu kommercielt tilgængelige til brug ved EoE. Fluticason findes som astmaspray, der passer til en spacer (f.eks. Flixotide). Patienterne skal instrueres i at spraye ind i munden, mens de holder vejret og derefter synke. Der er nogle problemer med brugen, da man på apotekerne evt. instruerer patienterne i at inhalere medicinen, uanset hvad gastroenterologen skriver på recepten, og man ikke kan mærke, se eller smage, hvornår beholderen er tom. Det er dog ikke nemmere med budesonidbehandling, der kræver, at patienterne medbringer både medicin, fortykningsmiddel og vand. Der findes heller ingen standardiserede rekommandationer på, hvordan blandingen skal være. Der er til gengæld god dokumentation for klinisk og histologisk recidiv hos hovedparten af de patienter, der stopper med behandlingen, men ingen dokumentation for, hvilket præparat der er bedst [2, 20]. Budesonid har vist sig at hænge bedre fat i øsofagusslimhinden, men om det har en klinisk relevans, vides endnu ikke [21]. Der er heller ikke dokumentation for, hvordan vedligeholdelsesbehandlingen skal foregå. Mulige strategier kan være: 1) nedtrapning til lavest mulige dosis, der holder symptomerne i ro, eller 2) kure af ugers varig-



FAKTABOKS

Eosinofil øsofagitis

Eosinofil øsofagitis er en kronisk, immun-/antigenmedieret sygdom, også betegnet »spiserørsastma«.

Den typiske patient er en mand i alderen 20-40 år.

Symptomerne er dysfagi og fastsiddende fødebolus, men halvdelen har også typiske refluxsymptomer.

Livskvaliteten påvirkes negativt af diæt og sociale begrænsninger pga. dysfagien.

Mange har ingen eller kun diskrete makroskopiske forandringer i øsofaguslimhinden.

Fire biopsier henholdsvis 4 og 14 cm over den gastroøsofageale overgang anbefales for at identificere histologiske forandringer (mindst 15 intraepiteliale eosinofile granulocytter i ét *high power field*).

Sygdommen kan behandles effektivt med enten diæt, lokaltvirkende steroid eller om nødvendigt dilatation. Ved behandlingsophør recidiverer symptomerne hos næsten alle patienter.

75% af patienterne har også andre allergiske manifestationer (astma, høfeber og eksem).

hed med pauser imellem. Udviklingen af lægemidler og langtidsstudier af behandling er på vej [22]. Indtil da må man i samråd med patienten vælge en strategi ud fra en pragmatisk tilgang.

Dilatation

Dilatation kan være en mulig førstevalgsbehandling hos patienter, der har EoE med stenoser. Det anbefales om muligt at forsøge medicinsk behandling af stenosen, før dilatation tages i brug [1, 2]. Slimhinden hos patienter med EoE er ofte vulnerabel, og det er almindeligt, at der opstår dybe lacerationer under dilatation, hvorfor dilatation af EoE kun bør udføres af endoskopører med erfaring i dilatation [1, 2, 22]. Mange patienter med EoE har moderate til svære smerter i flere dage efter dilatation [23].

Andre muligheder for behandling

Forskellig medicinsk modulation af immunsystemet har været prøvet i mindre behandlingsstudier af EoE, f.eks. montelukast og biologisk behandling. Ingen af behandlingerne er indtil nu rekommanderet [2, 24, 25].

KONKLUSION

EoE er en kronisk, immun-/antigenmedieret sygdom med en incidens på 6-11/100.000. Den klassiske patient med EoE er en atopisk ung mand med intermitterende dysfagi eller fastsiddende fødebolus i øsofagus. De endoskopiske makroskopiske fund er normale hos op til 60% af patienterne, og da sygdommen kan forekomme fokalt i vævet anbefales det at tage otte øsofagusbiopsier for at sikre sig repræsentativt væv. Ubehandlet medfører sygdommen dårlig livskvalitet,

men behandlingen er relativt billig og nem i form af diæt, lokaltvirkende steroid og om nødvendigt forsigtig dilatation.

KORRESPONDANCE: Anne Lund Krarup, Medicinsk Gastroenterologisk og Hepatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, Mølleparkvej 4, 9000 Aalborg. E-mail: annelundkrarup@gmail.com

ANTAGET: 19. februar 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 19. maj 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342-63.
2. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3-20.
3. Mackenzie SH, Go M, Chadwick B et al. Eosinophilic oesophagitis in patients presenting with dysphagia – a prospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1140-6.
4. Ronkainen J, Talley NJ, Aro P et al. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. *Gut* 2007;56:615-20.
5. Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:418-9.
6. van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ et al. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:47-52.
7. Syed AA, Andrews CN, Shaffer E et al. The rising incidence of eosinophilic oesophagitis is associated with increasing biopsy rates: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:950-8.
8. Desai TK, Stecevic V, Chang CH et al. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc* 2005;61:795-801.
9. Krarup AL, Villadsen GE, Mejlgaard E et al. Acid hypersensitivity in patients with eosinophilic oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:273-81.
10. Taft TH, Kern E, Kwiatek MA. The adult eosinophilic oesophagitis quality of life questionnaire: a new measure of health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:790-8.
11. Croese J, Fairley SK, Masson JW et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc* 2003;58:516-22.
12. Potter JW, Saeian K, Staff D et al. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrointest Endosc* 2004;59:355-61.
13. Straumann A, Spichtin HP, Grize L et al. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003;125:1660-9.
14. Straumann A. The natural history and complications of eosinophilic esophagitis. *Thorac Surg Clin* 2011;21:575-87.
15. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ et al. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:988-96.
16. Zimmerman SL, Levine MS, Rubesin SE et al. Idiopathic eosinophilic esophagitis in adults: the ringed esophagus. *Radiology* 2005;236:159-65.
17. Saffari H, Clayton F, Fang JC et al. Patchy eosinophil infiltration in an eosinophilic esophagectomy with implications for clinical biopsy ascertainment of EoE patients. *Gastroenterology* 2011;140:5-238.
18. Dellon ES. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1066-78.
19. Chehade M, Aceves SS. Food allergy and eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:231-7.
20. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:797-804.
21. Dellon ES, Sheikh A, Speck O et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2012;143:321-4.
22. Kern E, Hirano I. Emerging drugs for eosinophilic esophagitis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2013;18:353-64.
23. Jacobs JW, Jr., Spechler SJ. A systematic review of the risk of perforation during esophageal dilation for patients with eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2010;55:1512-5.
24. Lucendo AJ, De Rezende LC, Jimenez-Contreras S et al. Montelukast was inefficient in maintaining steroid-induced remission in adult eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2011;56:3551-8.
25. Lee H, Park JC, Shin SK et al. Efficacy of leukotriene receptor antagonist for erosive esophagitis: a preliminary retrospective comparative study. *Dis Esophagus* 2012;25:595-9.