

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V10210790

# Eosinofil øsofagitis hos børn

Martin Hollænder Nielsen<sup>1</sup>, Kasper Bredal<sup>1</sup>, Jacob Holmen Terkelsen<sup>1</sup>, Dorte Melgaard Kristiansen<sup>1, 2</sup> & Anne Lund Krarup<sup>1, 3, 4</sup>

1) Klinisk Institut, Aalborg Universitet, 2) Center for Klinisk Forskning, Regionshospital Nordjylland, Hjørring, 3) Akut og Traumecenter, Aalborg Universitetshospital, 4) Gastroenterologisk og Hepatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger 2022;184:V10210790

### HOVEDBUDSKABER

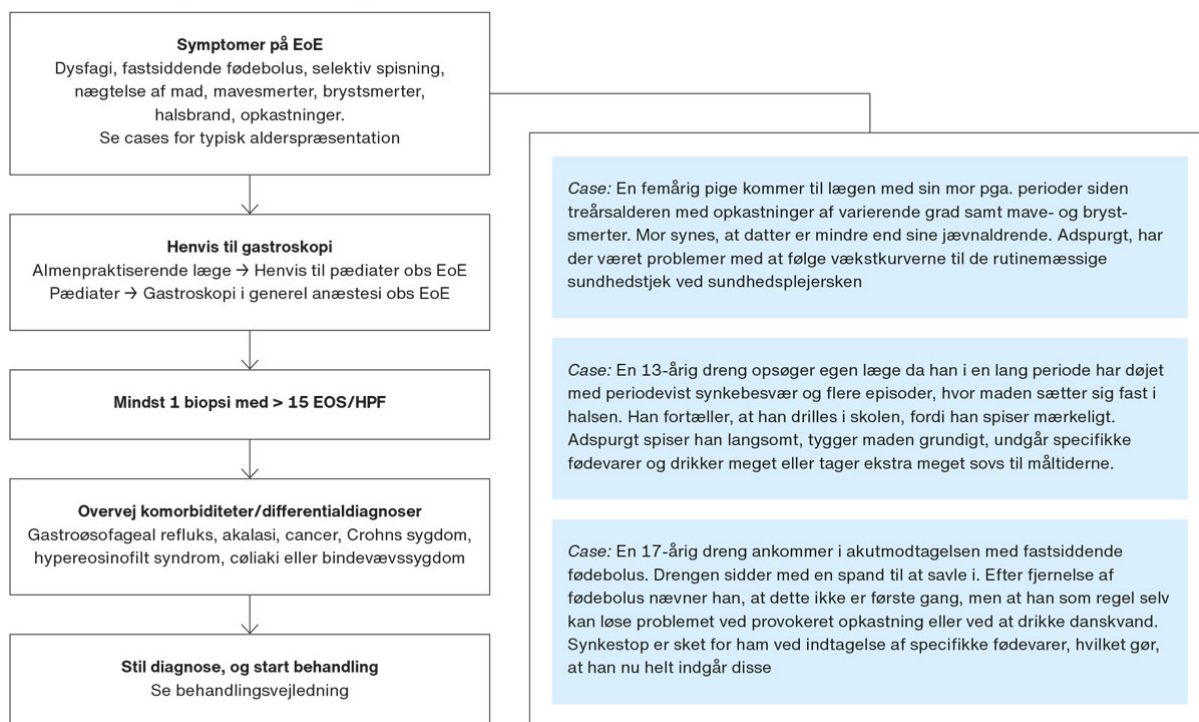
- Eosinofil øsofagitis (EoE) er en allergisk/immunmedieret sygdom, som ubehandlet giver spisevanskeligheder, fastsiddende fødebolus, strikturer og lav livskvalitet.
- Vi burde finde flere børn med EoE i Danmark, end vi gør nu, og diagnosen kræver biopsier fra øsofagus.
- EoE kan hos de fleste behandles effektivt med medicin.

Eosinofil øsofagitis (EoE) er en kronisk, immun/antigenmedieret sygdom i øsofagus [1, 2]. De kliniske karakteristika er symptomer fra øsofagus, og de histologiske karakteristika er eosinofili i øsofagusslimhindens pladeepitel (mindst 15 eosinofile granulocytter pr. high power field (EOS/Hpf), 0,2 mm<sup>2</sup>), som ikke udelukkende kan forklares af anden sygdom [1-3].

### KLINISKE MANIFESTATIONER

Teenagere (i alderen 13-17 år) oplever ligesom voksne intermitterende dysfagi og tilfælde af fastsiddende fødebolus. Hos mindre børn varierer den kliniske præsentation: Børn i alderen 4-12 år har oftest opkastninger, refluksymptomer samt mave-, bryst- eller halssmerter, mens tilstanden hos småbørn (børn i alderen 1-3 år) viser sig i form af spisevægning og trivselsforstyrrelser [1, 4]. Undvigelse af specifikke madvarer ses i alle aldersgrupper, men er særligt udtalt hos teenagere. Cases med typiske patienthistorier kan ses i **Figur 1**.

**FIGUR 1** Udredning for eosinofil øsofagitis.



EOS/HPF = eosinofile granulocytter pr. high power field.

Særligt symptomer som dysfagi og fastsiddende fødebolus bør give mistanke om EoE og bør føre til videre udredning med gastroskopi. Studier har vist, at 63-88% af børn, der blev gastroskoperet på indikationen fastsiddende fødebolus eller dysfagi, havde EoE [4].

## FYSISKE KOMPLIKATIONER

Ubehandlet kan EoE på længere sigt medføre irreversibel fibrose og striktur i øsofagus [2, 5], hvilket er associeret med fastsiddende fødebolus [6]. Episoder med fastsiddende fødebolus kan i nogle tilfælde håndteres af patienten selv vha. stillingsmanøvre, opkastning eller indtag af dansk vand. Lykkes det ikke at få maden op, henvender patienter i akutmodtagelsen med fastsiddende fødebolus sig med savlen og synkestop.

## PSYKISKE KOMPLIKATIONER

Studier har vist, at psykiske lidelser er overrepræsenteret blandt børn med EoE [7]. Især angst og depression kan udløses efter flere år med ubehandlede EoE-symptomer. Dette understreger vigtigheden af en biologisk-psykologisk-social tilgang til patienterne.

## NATURHISTORIE

Eftersom sygdommen først blev defineret i 2007, har followupstudierne en begrænset længde, og naturhistorien er derfor kun delvist belyst [1]. *Straumann et al* fulgte en population på 30 patienter med EoE over en gennemsnitsperiode på 7,2 år. De fandt, at symptomer på dysfagi var til stede hos næsten alle ubehandlede patienter, og at der var opstået fibrose hos 86% af de ubehandlede patienter med EoE [8]. I et andet studie fandt man, at risikoen for at udvikle fibrostenoser i øsofagus fordobles for hvert årti, mens risikoen for dannelse af

strikturer i øsofagus øges med 5% for hvert år, patienten går ubehandlet [9]. Heldigvis er der intet, der tyder på, at EoE forkorter levealderen eller medfører øsofagusancer [10].

## EPIDEMIOLOGI

Studier tyder på, at EoE blandt børn i Danmark er underdiagnosticeret [11]. EoE er en sygdom med stigende incidens, som nærmer sig morbus Crohns. I den seneste internationale metaanalyse af *Navarro et al* anføres en incidens på 5,4-6,6/100.000 pr. år hos børn under 16 år og en prævalens på 34-53/100.000 på verdensplan [12]. Det svarer til, at hver femte praktiserende læge med 1.800 patienter bør have mindst et barn med EoE tilknyttet praksis. I Danmark er der indtil nu to studier med børn med EoE, der viser en incidens på 1,6/100.000 (0-16 år) i 2005-2007 i Region Syddanmark i udredning for reflux og 0,84/100.000 (0-16 år) i et populationsbaseret registerstudie fra Region Nordjylland fra 2007-2017 [11]. I metaanalysen af *Navarro et al* fandt man ens incidens hos voksne og børn i Europa og USA [12]. I Region Nordjylland blev der fundet otte gange flere voksne end børn med EoE i 2007-2017 [13]. Alt i alt tyder det stærkt på en underdiagnosticering af EoE hos børn i Danmark.

## UDREDNING KRÆVER GASTROSKOPI

Udredning for EoE bør overvejes ved patienter, der lider af ovenstående beskrevne kliniske manifestationer (Figur 1). Første undersøgelse er gastroskopi med biopsier, da hverken kliniske observationer eller paraklinik (blodeosinofili, serologi m.m.) kan bruges i diagnostikken [1, 2]. De danske guidelines anbefaler, at der tages mindst otte, og de internationale anbefaler, at der tages seks øsofagusbiopsier for at opnå 100% sensitivitet, da sygdommen sidder pletvist i slimhinden og sjældent kan ses makroskopisk [2]. Ved histologisk fund af > 15 EOS/HPF i mindst én biopsi samt udelukkelse af sikker anden årsag stilles diagnosen EoE (Figur 1) [2, 3].

Patienter med EoE har oftere allergiske komorbiditet såsom astma, allergisk rinitis, fødevareallergi og eksem end baggrundsbefolkningen. Hos patienter med relevante symptomer kan det anbefales at udrede patienter med EoE allergologisk [1, 2].

## DIFFERENTIALDIAGNOSER

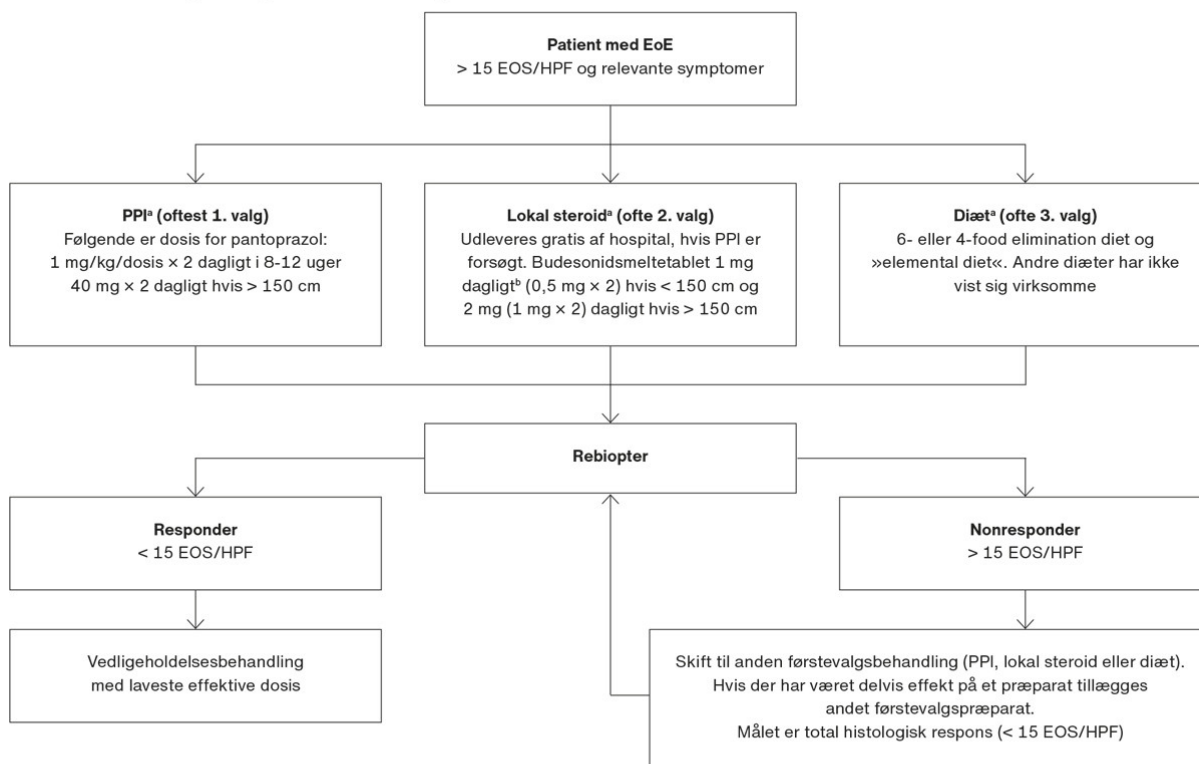
Andre sygdomme kan i sjældne tilfælde resultere i eosinofil inflammation i øsofagus. Eksempler er gastroøsofageal reflux-sygdom (findes hyppigt komorbidity til EoE), akalasi, morbus Crohn, cancer, Churg-Strauss' syndrom, eosinofil gastroenteritis, cøliaki, infektion, vaskulitis, bindevævssygdomme, graft versus host-sygdom [1, 2] og mælkeallergi.

## BEHANDLING KRÆVER HISTOLOGISK KONTROL, FORDI SYMPTOMER OG HISTOLOGI SJÆLDENT FØLGES AD

Uanset hvilken behandling man starter med, er det vigtigt, at man fortsætter gennem behandlingsalgoritmen, indtil man finder den behandling, der fjerner inflammationen (Figur 2). Det er inflammationen, der prædikerer komplikationer [14, 15]. Selvom man i Danmark er tilbageholdende med at foretage gastroskopier hos børn, er det de internationale anbefalinger, at alle behandlinger skal evalueres med biopsi efter 6-8 uger uanset patientens alder [16]. Årsagen er, at der foreligger bred evidens for, at symptomer og histologi hyppigt ikke er i overensstemmelse hos hverken børn eller voksne. Symptombilledet er upålideligt, og det er velbeskrevet, at mange føler sig symptomfri under behandling trods vedvarende inflammation [14]. Dette kan skyldes reel symptomfrihed eller tilvænning til symptomerne pga. det lange diagnostiske delay: gennemsnitligt ti år for voksne, fire år før børn i Danmark [17]. I Danmark er der modstridende symptombillede og histologisk respons hos 40% af voksne med EoE [15]. Da førstevalgsbehandlingen virker hos 50-70%, vil man ofte skulle prøve mere

end ét præparat af. Effektiv behandling fortsættes som langtidsbehandling, da symptomerne typisk recidiverer inden for 3-6 mdr. ved behandlingsstop [6, 14]. På baggrund af nuværende evidens er en mulig tilgang langtidsbehandling med laveste effektive dosis [6].

**FIGUR 2** Behandlingsstrategi af eosinofil øsofagitis hos børn.



a) Behandlingsmulighederne er ligeværdige i seneste konsensus, men prioriteringen her tager hensyn til Medicinrådets anbefalinger og diæts lavere kliniske effekt kombineret med børns psykiske påvirkning af diætbehandling.

b) Smeltetabletter er svære for små børn at indtage korrekt, hvorfor nogle danske pædiatere vælger at blande budesonid med honning.

EOS/HPF = eosinofile granulocytter pr. high power field; PPI = protonpumpeinhibitorer.

Protonpumpeinhibitorer (PPI) er effektivt hos halvdelen: PPI i høj dosis (1 mg/kg/dosis) 2 × dagligt i 8-12 uger er en effektiv førstevalgsbehandling af EoE [2] med histologisk effekt hos ca. 50% [18]. PPI-dosis ved både initial og langvarig behandling bør ikke overstige dosis anbefalet til voksne (f.eks. pantoprazol 40 mg × 2) [2]. Ved den høje dosis kan PPI blokere signalmolekylet eotaxinE, som ellers rekrutterer de eosinofile granulocytter [3]. Hvis der opnås histologisk remission, skal PPI-behandling vedligeholdes med langvarig behandling. Langvarig behandling med PPI i lavere dosis (1 mg/kg/dosis) 1 × dagligt har vist sig at vedligeholde histologisk remission hos 66% af børn med primær effekt [19]. Hvis patienten kun har delvist effekt af PPI-behandlingen, fortsættes denne, og der tillægges anden behandling i form af diæt eller lokaltvirkende steroid. Er der ingen effekt af PPI, seponeres det, når anden behandling påbegyndes.

Binyrebarkhormon er effektivt hos over 80%: Systemisk steroid anbefales ikke, da det ikke virker bedre end lokaltvirkende steroid. Lokaltvirkende steroid i form af budesonidsmeltetabletter er en effektiv førstevalgsbehandling [2, 20]. Grundet udleveringsreglerne i Danmark kræver det dog, at PPI er forsøgt først. Er PPI ikke effektivt, udleveres budesonidsmeltetabletter gratis fra hospitalet. Der findes endnu ingen konsensus om dosering blandt børn, men 1 mg dagligt til børn < 150 cm høje (0,5 mg × 2) og 2 mg dagligt til børn > 150 cm høje (1 mg × 2) har vist sig at have god effekt [21]. Smeltetabletten med 0,5 mg budesonid findes, men er stadig under godkendelsesproces til børn. Til børn, der er for små til at kunne finde ud af at bruge en smeltetablet, kan der gives budesonidmikstur eller fluticason i fortykket vand. Nogle læger bruger også honning til opblanding.

Sundhedsstyrelsen anbefaler dog ikke honning til børn < 1 år, pga. risikoen for forekomst af sporer fra *Clostridium botulinum*. Fluticason findes som spray til spacer. Budesonid findes som inhalationsvæske til nebulisator. Medicinen kan også opslæmmes i honning på en ske, som barnet sutter på. Der bør vælges budesonidsugetabletter til alle, som kan finde ud af at sutte på dem. Generelt er bivirkningerne ufarlige. Ca. 10% får øsofageal candidiasis [6], der dog oftest kan forebygges på samme måde som hos børn, som har astma og er i behandling med inhalationssteroid. Der rapporteres ikke om vækstretnion, når der kun behandles med lokaltvirkende steroider [22, 23].

Diæt er effektivt hos 70%: Diætbehandling bør overvejes hos alle børn, der er diagnosticeret med EoE [2]. Elementardiæt (astronautkost) og 6-food elimination diet (SFED), eller 4-food elimination diet (FFED) er alle effektive ved EoE. Eliminationsdiæterne er de mest anvendte [24]. Diæt baseret på allergologisk testning har vist skuffende resultater [25]. Ved SFED starter man med elimination af hvede, skaldyr, æg, mælk, nødder og soja, mens der ved FFED kun elimineres mælk, hvede, æg og soja, der er identificeret som de hyppigste EoE-triggere [24]. SFED har vist sig at føre til histologisk remission hos ca. 73% af børn [26], mens den med FFED opnås hos ca. 65% [27]. Opnås der histologisk remission, skal man gradvist reintrodere de eliminerede fødevarer sideløbende med histologisk evaluering af øsofagusslimhinden efter hver reintroduceret fødevarer [24]. Der er ofte to eller flere fødevarergrupper, som permanent skal elimineres, og diætbehandling kræver derfor et specialistteam med erfaring i behandling af EoE for at opnå effekt og undgå mangeltilstande [10].

## DILATATION

Dilatation har en lav komplikationsrate og reducerer effektivt symptomer forårsaget af stenoser i øsofagus [28]. Til gengæld behandler det ikke den underliggende inflammation, der fører til dannelsen af disse stenoser [28]. Derfor bør dilatation kun overvejes som supplement til medicinsk eller diætetisk behandling og aldrig som erstatning af disse. Smerter er jævnlige rapporteret efter proceduren og behandles efter vanlige principper [28].

## BEHANDLING AF KOMPLIKATIONER

Fastsiddende fødebolus, der ikke løsner sig af sig selv, bør fjernes med endoskop. Der er ens lave komplikationsrater (2%) for både fleksibelt og rigidt endoskop, men der er forskelle i procedurens forløb [29]. Med et fleksibelt endoskop er proceduren sædvanligvis kortere og kan klares med lokalbedøvelse hos voksne [29].

## KONKLUSION

I Danmark finder vi for få børn med eosinofil øsofagitis i forhold til resten af Europa. Symptombilledet hos teenagere (13-17 år) ligner de voksne med intermitterende dysfagi eller fødevarerundvigelsesadfærd. Skolebørn (4-12 år) dør typisk med opkastninger og mave-, bryst- eller halssmerter. Småbørn (1-3 år) udviser spisevægring og trivselsforstyrrelser.

Sygdommen er kronisk og kan ubehandlet føre til fibrose- og stenosedannelse i øsofagus. Medicinsk behandling er effektiv og giver få bivirkninger. Børnenes livskvalitet er nedsat, når de er ubehandlede, de får komplikationer såsom fastsiddende fødebolus, og sygdommen er associeret med en overhyppighed af psykiatrisk komorbiditet. Diagnosen stilles hos børn med symptomer fra spiserøret ud fra øsofagusbiopsier. Eftersom EoE er en relativt ung sygdom, kan viden om prognose og langtidsbehandling fortsat ændre sig, i takt med at der bliver publiceret nyere forskning.

**Korrespondance** *Anne Lund Krarup*. E-mail: [apslk@rn.dk](mailto:apslk@rn.dk)

**Antaget** 15. juni 2022

**Publiceret på** [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk) 1. august 2022

**Interessekonflikter** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** *Ugeskr Læger* 2022;184:V10210790

## SUMMARY

### Eosinophilic oesophagitis in children

Martin Hollænder Nielsen, Kasper Bredal, Jacob Holmen Terkelsen, Dorte Melgaard Kristiansen & Anne Lund Krarup

*Ugeskr Læger* 2022;184:V10210790

Eosinophilic oesophagitis (EoE) is a clinicopathological condition characterised by symptoms of oesophageal dysfunction and eosinophilic inflammation. The EoE incidence is increasing rapidly as described in this review. In Denmark, EoE among children is significantly underdiagnosed. Untreated EoE is associated with low quality of life, and development of complications. EoE is effectively treated with proton pump inhibitors, diet, or topical corticosteroids. However, evaluation of the treatment response requires histological samples, since conflicting symptoms and histology is observed in 40%.

## REFERENCER

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.e6.
3. Spergel JM, Dellon ES, Liacouras CA et al. Summary of the updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: AGREE conference. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2018;121:281-4.
4. De Matteis A, Pagliaro G, Corleto VD et al. Eosinophilic esophagitis in children: clinical findings and diagnostic approach. *Curr Pediatr Rev United Arab Emirates*; 2020;16:206-14.
5. Kumar S, Choi S, Gupta SK. Eosinophilic esophagitis – a primer for otolaryngologists. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145:373-80.
6. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J*. 2017;5:335-58.
7. Reed CC, Corder SR, Kim E et al. Psychiatric comorbidities and psychiatric medication use are highly prevalent in patients with eosinophilic esophagitis and associate with clinical presentation. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:853-8.
8. 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.
9. Dellon ES, Kim HP, Sperry SLW et al. A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. *Gastrointest Endosc*. 2014;79:577-585.e4.
10. Chen JW. Management of eosinophilic esophagitis: dietary and nondietary approaches. *Nutr Clin Pract*. 2020;35:835-47.
11. Dalby K, Nielsen RG, Kruse-Andersen S et al. Eosinophilic oesophagitis in infants and children in the region of southern Denmark: a prospective study of prevalence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51:280-2.
12. Navarro P, Arias Á, Arias-González L et al. 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;49:1116-25.
13. Krarup AL, Drewes AM, Ejstrup P et al. Implementation of a biopsy protocol to improve detection of esophageal

- eosinophilia: A Danish registry-based study. *Endoscopy* 2021;53;15-24
14. 14. Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, Guagnozzi D et al. Efficacy of proton pump inhibitor therapy for eosinophilic oesophagitis in 630 patients: results from the EoE connect registry. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52:798-807.
  15. 15. Frandsen LT, Westmark S, Melgaard D et al. Effectiveness of PPI treatment and guideline adherence in 236 patients with eosinophilic oesophagitis-Results from the population-based DanEoE cohort shows a low complication rate. *United Eur Gastroenterol J.* 2021;9:910-8.
  16. 16. Nguyen N, Kramer RE, Menard-Katcher C. Endoscopy in pediatric eosinophilic esophagitis. *Front Pediatr.* 2021;9:713027.
  17. 17. Melgaard D, Westmark S, Laurberg PT et al. A diagnostic delay of ten years in the DanEoE Cohort calls for focus on education – a population-based cross-sectional study of incidence, diagnostic process and complications of eosinophilic oesophagitis in the North Denmark Region. *Eur J Gastroenterol.* 2021;9(6);688-69.
  18. 18. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:13-22.e1.
  19. 19. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML et al. Long-term treatment with proton pump inhibitors is effective in children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:210-6.
  20. 20. Dellon ES, Liacouras CA. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*; 2014;147:1238-54.
  21. 21. Dohil R, Newbury R, Fox L et al. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2010;139:418-29.
  22. 22. Spergel JM, Brown-Whitehorn T. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Clin Outcomes Manag.* 2009;16:237-42.
  23. 23. Jensen ET, Huang KZ, Chen HX et al. Longitudinal growth outcomes following first-line treatment for pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68:50-5.
  24. 24. Gonsalves NP, Aceves SS. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:1-7.
  25. 25. Straumann A, Katzka DA. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154:346-59.
  26. 26. Arias A, González-Cervera J, Tenias JM et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2014;146:1639-48.
  27. 27. Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K et al. Efficacy of a 4-food elimination diet for children with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1698-1707.e7.
  28. 28. Menard-Katcher C, Furuta GT, Kramer RE. Dilation of pediatric eosinophilic esophagitis: adverse events and short-term outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:701-6.
  29. 29. Tseng C-C, Hsiao T-Y, Hsu W-C. Comparison of rigid and flexible endoscopy for removing esophageal foreign bodies in an emergency. *J Formos Med Assoc.* 2016;115:639-44.