

# Eosinofil øsofagitt

- EoE
- Epidemiologi
- Klinikk
- Guidelines (2017)
- Diagnostikk
- Patogenese og patofysiologi
- Genetiske faktorer, miljøfaktorer
- Behandling
- Litt om annen utprøvd behandling

# Eosinofil øsofagitt

- Kronisk, allergisk inflammasjonstilstand
- Økende oppmerksomhet rundt tilstanden
  - ledende årsak til dysfunksjon av øsofagus hos både barn og voksne
  - vanligste årsak til fastsittende bolus
  - vanligste årsak til spontan øsofagusperforasjon
  - vanligste benigne tilstand i øsofagus, etter GERD

# Epidemiologi

- Definert som en egen diagnose i 1990-årene
  - Men første kasuistikker som er kjent, rapportert sent på 1970-tallet
- Økende insidens/prevalens
  - både pga økende oppmerksomhet, men også reell økning
  - populasjonsbaserte studier rapporterer en prevalens på ca 10/100 000 på 1990-tallet og ca 55 /100 000 i 2006
  - Nylig metaanalyse fra Nord-Amerika, Europa og Australia; prevalens 83.6/100 000 og insidens 7.2/100 000\*
- Forekommer i alle aldre og etnisiteter, men
  - Hyppigst; hvite menn i 30-50-årene

\*Arias Á et al. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43(1): 3-15.

# Typiske symptomer

- Barn; reflukssymptomer, problemer med matinntak, magesmerter, oppkast, redusert vekst
- Voksne;
  - Dysfagi
  - Brystsmerter eller smerter i øvre abdomen som ikke responderer på antacida
  - GERD-lignende symptomer
  - Fastsittende mat



# Guidelines

- Største endring, hvordan man ser på pasienter med effekt av PPI
  - 2007: PPI for å påvise diff diagnose GERD
  - 2011: pasienter med effekt av PPI (PPI-REE)- egen fenotype
  - Nyeste guidelines 2017\*; EoE og PPI-REE samme tilstand, overlappende egenskaper klinisk, endoskopisk, histologisk, genetisk og på molekylær nivå. PPI en del av behandlingen, heller enn diagnostikken

\*(Lucendo et al - United European Gastroenterol J. 2017 Apr;5(3):335-358. doi: 10.1177/2050640616689525. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28507746; PMCID: PMC5415218.)

# Diagnostiske kriterier

- Diagnosen stilles gjennom typiske kliniske og histologiske funn
  - Øsofagus dysfunksjon
  - Øsofagusbiopsier med inflammasjon dominert av eosinofile granulocytter >15 per synsfelt (HPF)
  - Vurdere andre årsaker til eosinofili f.eks. GERD
  - Respons på behandling støtter diagnosen, men er ikke et krav

# Diagnostiske kriterier

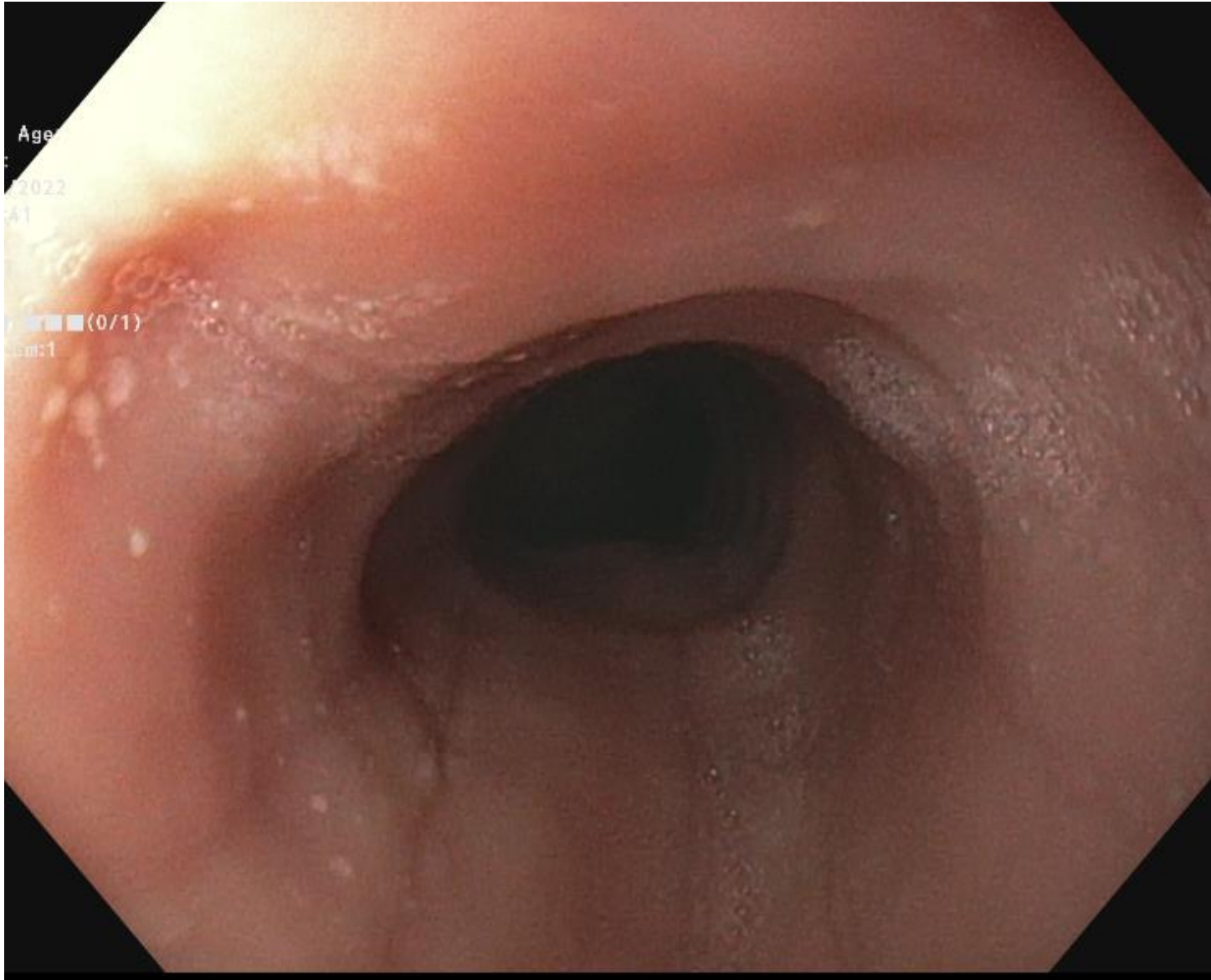
- Øsofagusbiopsier;
  - Minst 6 biopsier både fra proksimale og distale øsofagus, fortrinnsvis målrettet ved endoskopiske forandringer

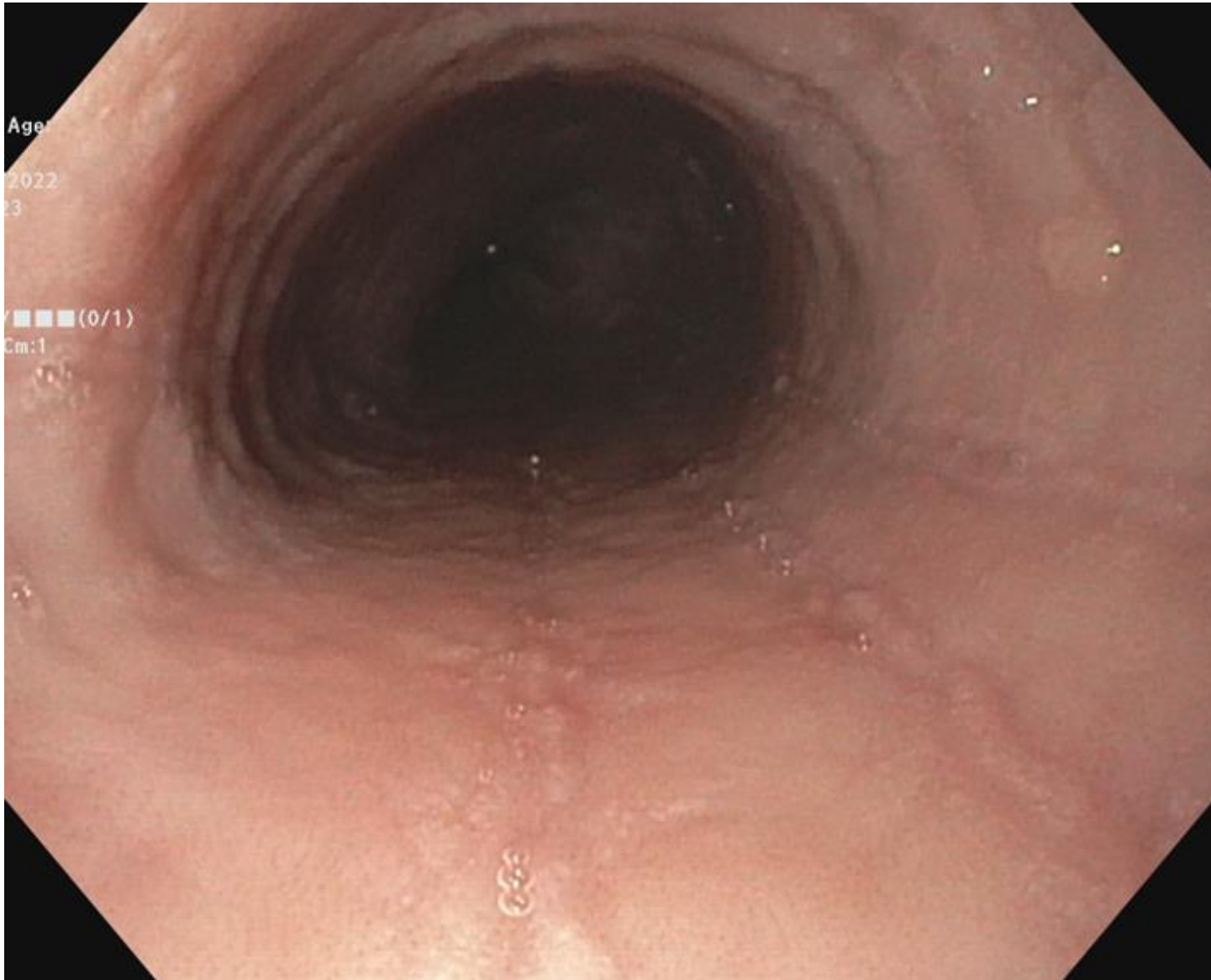


# Gastroskopi – Morfologiske funn

- Sirkulære "riller"
- Strikturer (spesielt proksimalt)
- Smal øsofagus

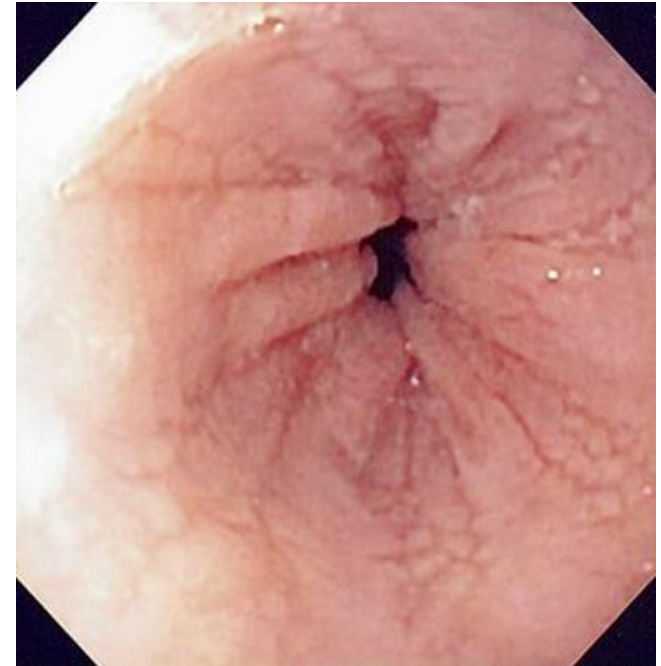






# Gastroskopi – Morfologiske funn

- Svakere subepiteliale kartegninger
- Langsgående furer som kan strekke seg i hele øsofagus' lengde
- Hvitaktige papler (representerer eosinofile mikroabscesser)



# Mikroabscesser



# Histologi

- Eosinofile > 15/synsfelt (440 ggr forstørrelse)
  - Sensitivitet 100%, spesifisitet 96%
- Hyperplasi basale delen av plateepitelet
- Dilaterte intracellulæerspalter
- Fibrose i lamina propria
- Mikroabscesser, eosinofile granulocytter

# Patogenese

- Allergen mediert inflammatorisk prosess
  - 50-80% av pasientene har kjente allergier (matvareallergi, allergisk rhinitis/sinusitis, atopisk dermatitt, astma)
- Ikke klassisk IgE-mediert
  - Th2-mediert
  - I dyremodell kan EoE induseres direkte ved å gi cytokiner produsert av Th2

# Pathogenese

- Økning av stromal lymfopoetin fra Thymus (TSLP) trigger Th2-mediert inflammasjon
- EoE-pasienter med aktiv sykdom har signifikant høyere nivå av TSLP
- Genetiske mutasjoner som øker funksjonen av TSLP og dens reseptor, øker risiko for utvikling av EoE



# Pathogenese

- Hemming av sentrale cytokiner produsert av Th2-celler (Il-4, Il-5, Il-13) beskytter mot utvikling av EoE
  - Il4 -stimulerer differensiering av T-celler til Th2-celler (også koblet til andre atopiske sykdommer)
  - Il5 –proliferasjon og modning av eosinofile
  - Il13 –stimulerer epitelet i øsofagus til å produsere **Eotaxin-3**, Chemokin som tiltrekker og aktiverer eosinofile.
  - Il13 –dysfunksjon av epithelbarrieren

# Arvelighet

- Multifaktoriell patogenese
- 41 % eneggede tvillinger har begge EoE
- 21 % av toeggede tvillinger
- 2,4 % av nær familie
- Phenotypisk variasjon

# Assosierte tilstander

- Økt forekomst av flere autoimmune tilstander i førstegradsslektninger
  - Cøliaki
  - CD
  - UC
  - RA
  - IgA-mangel
  - CVID
  - MS
  - Hashimoto Thyreoiditt

# Genetiske faktorer som assosieres med EoE

- Et gen som koder for Eotaxin-3 (CCL-26)
  - 50 ganger høyere forekomst i øsofagusbiopsier hos EoE-pasienter sammenlignet med normale kontroller eller de med GERD.
- Likevel antar man at det er miljøfaktorer som forklarer den raskt økende incidensen
- Genstudier tyder på at EoE og atopiske sykdommer har samme genetiske etiologi som autoimmune sykdommer

# Miljøfaktorer

- nye metoder brukt i landbruket, genmodifikasjon, masseproduksjon, pakking av maten osv.



# Miljøfaktorer

- funnet en sammenheng mellom antibiotikabruk i første leveår og økt forekomst av EoE, muligens pga. påvirkning av mikrobiomet
- tidligere gjennomgåtte infeksjonssykdommer som mulig risikofaktor, hvor det tydeligste funnet er en omvendt korrelasjon mellom forekomst av H.pylori og EoE.



# Behandling - endepunkt

- Bedring av symptomer
  - Symptomer kan maskeres ved at pasienten kompensere for symptomene, ved å endre matvaner – spise langsomt, unngå noen typer mat
- Bedring av eosinofil inflammasjon
- Forebygge komplikasjoner
- Bedre QoL med minimale bivirkninger av behandling

# Behandling

- Medikamentell-/diettbehandling
  - Handler mest om hva pasienten er motivert for
- Behandlingseffekt kontrolleres med øsofagusbiopsier
- Nesten alle får tilbakefall 3-6 mnd etter at behandlingen avsluttes
- Sannsynlig nødvendig med vedlikeholdsbehandling



# Medikamentell behandling

- PPI, lokale steroider eller en kombinasjon
- Anbefales PPI i monoterapi først
  - Remisjonsrate 33-36%
- Budenosid smeltetablett, Jorveza<sup>®</sup> hvis utilstrekkelig effekt
  - H-resept
- Vedlikeholdsbehandling lokale steroider- størst sannsynlighet for å opprettholde remisjon
- Langtidseffekt av lokal steroidbehandling, lite kunnskap.



# Diettbehandling

- Kan velges som første behandlingsalternativ, både hos voksne og barn
- vurdere henvisning til klinisk ernæringsfysiolog for veiledning i diettbehandling

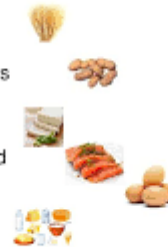
# Diettbehandling

- Elemental diett
  - 90,8% effektivitet, histologisk og klinisk
  - Negativt mtp QoL, høy kostnad
- Empirisk eliminasjons-diett
  - Six-food elimination-diet (74% effektivitet)
    - Hvete, melk, fisk/skalldyr, soya, nøtter, egg
  - Four-food elimination diet (54% effektivitet)
  - Step-up elimination diet

## Six-Food Elimination Diet (SFED)

- Wheat
- Ignore
- Nuts/peanuts

- Soy
- Fish/seafood
- Eggs
- Dairy



Kopelovska, 2006

# Diettbehandling

- Ønskelig med målrettet eliminasjonsdiett etter allergitestning
  - Prikktesting
  - Serum IgE for spesifikke matvarerkorrelerer dårlig med identifisert matvare-trigger

# Endoskopisk behandling

- Endoskopisk dilatasjon
  - kan være nødvendig behandling hos pasienter med strikturer som persisterer til tross for medikamentell- eller diett- behandling.
  - Økt risiko for komplikasjoner;
    - Brystsmerter (75% av pasientene)
    - Blødning
    - Øsofagusperforasjon

# Annen behandling som har vært prøvd

- Azathioprine (Imurel®) og 6-mercaptopurine (PuriNethol®) – kan være aktuell behandling i noen få behandlingsresistente tilfeller
- Antihistamin har ikke hatt effekt
- Montelukast, leukotriene reseptor antagonist – for lite dokumentasjon til å kunne anbefale behandling
- CRTH2 antagonist – beskjedne klinisk og histologisk effekt
- Anti IL5 antistoff (Mepolizumab, Reslizumab) – ingen symptomatisk effekt, reduserer eosinofili i beskjedne grad
- Anti IL13 antistoff (QAX576)- ingen symptomatisk effekt, men reduserer eosinofili i øsofagus
- Anti IgE antistoff (Omalizumab) – ingen effekt
- TNF-alfa-hemmer (Infliximab) – ingen effekt

# Kilder

- **Eosinophilic esophagitis: update on management and controversies**  
BMJ 2017; 359 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4482> (Published 13 November 2017)
- ACG Clinical Guideline: Evidenced Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis (EoE)  
*Am J Gastroenterol* 2013; 108:679–692; doi:10.1038/ajg.2013.71; published online 9 April 2013
- Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, Amil Dias J, Bove M, González-Cervera J, Larsson H, Miehlke S, Papadopoulou A, Rodríguez-Sánchez J, Ravelli A, Ronkainen J, Santander C, Schoepfer AM, Storr MA, Terreehorst I, Straumann A, Attwood SE. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017 Apr;5(3):335-358. doi: 10.1177/2050640616689525. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28507746; PMCID: PMC5415218.
- Arias Á et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43(1): 3-15.