

# **Perspektiv på Eosinofil Esofagit hos Vuxna - kvalster som kväljer?**

Föredragshållare:  
Mogens Bove, ÖNH kliniken NÄL  
Henrik Bergquist, ÖNH kliniken SU/S  
Magnus Ruth, AstraZeneca

Sammanfattande och reflekterande uppsats  
baserad på seminarium vid Göteborgs Läkaresällskap 2009-01-21

Forskarutbildningskurs: Aktuell Klinisk Forskning, HT08-VT09  
Eleonora Björkman, Avdelningen för Gastrokirurgisk forskning och utbildning

## Perspektiv på Eosinofil Esofagit hos Vuxna - kvalster som kväljer?

Eosinofil esofagit är ett inflammatoriskt tillstånd i esofagus med symptom som dysfagi, födoobstruktion samt retrosternal sveda. Sjukdomen upptäcktes i slutet av 1900-talet och är fortfarande relativt okänd bland många läkare. Eosinofil esofagit förekommer i samtliga världsdelar förutom i Afrika och har en ungefärlig prevalens på 1% i den svenska populationen. Sjukdomen drabbar både vuxna och barn, men framförallt män i 20-40 års åldern. Den bakomliggande patogenesen är inte väl känd men sjukdomen är nära associerad med eosinofil ansamling i matstrupen. Det är av största vikt att identifiering och behandling av sjukdomen sker så att onödigt lidande minimeras.

### Symptom och Diagnostik

Det föreligger svårigheter i att identifiera patienter med eosinofil esofagit och det är heller ej klarlagt om vuxna och barn lider av samma sjukdom. Mukosan tycks förändras över tid och sjukdomen har eventuellt en akut och en kronisk fas med en form av slutstadium hos vuxna. Vid endoskopiering kan mukosan uppvisa ett "rutliknande mönster" bestående av ringbildning/trachealisering och av vertikala linjer. Mukosan är vanligtvis skör och lättavlöst. Vita fläckar, likartad svampesofagit, kan ibland urskönjas. Nära en femtedel av patienterna uppvisar dock vid endoskopiering en helt normal matstrupe. Sjukdomen kan även skådas vid röntgenundersökning då ringliknande inbuktningar ses i strikturområdet.

De flesta patienter med eosinofil esofagit söker sig till sjukvården på grund av rethosta, sväljsvårigheter eller att mat fastnar i matstrupen. Det är oklart om eosinofil esofagit även påverkar motoriken. Upp till en tredjedel av patienterna lider nämligen av dysmotorik.

Symptom av eosinofil esofagit är likartad gastroesophageal reflux disease (GERD). Eosinofil esofagit behandlas därför inte helt sällan med syrahämmare. Eosinofil esofagit är dock en "kliniskpatologisk sjukdom innefattande symptom från matstrupen associerad med grav eosinofili samt avsaknad av GERD, mätt med pH-mätning eller utebliven lindring av PPI-behandling". Vid diagnosfastställande är det av största vikt att utförande av pH-metri och biopsitagning ske. Histologisk analysering av esofagusbiopsier skall utföras, där  $\geq 15$  eosinofiler/HPF (high power field) i något synfält vid x400 förstoring i något av proverna deklarerar eosinofil esofagit. Multipla biopsier från olika nivåer undersöks, fem biopsier ger i stort sett 100% sensitivitet. Patienterna med denna grad av eosinofili, innehar i princip alltid symptom.

### Medicinsk Behandling

Medicinsk behandling innefattar orala eller topiska steroider, vilket vanligen efterföljs med leukotrienreceptorhämmare. En kortisonspray kan till exempel sprayas i svalget under en 8 veckors behandling. En behandling som kräver motiverade patienter då den vanligtvis uppfattas som omständlig eftersom sprayen tages vid fyra tillfällen per dag då föda och dryck skall undvikas den efterföljande halvtimmen. Systemisk kortisonbehandling i tablettform kan också förekomma. I svåra fall då striktur eller stenosis bildats kan vidgning utföras.

### **Allergi och Kvalster som Kväljer**

De bakomliggande orsakerna till eosinofil esofagit är dåligt kända. Flera forskare tror dock att det föreligger en koppling mellan sjukdomen och autoimmuna sjukdomar så som psoriasis, astma och allergi, eftersom en stor andel av patienterna är atopiker. Det kan röra sig om en inflammatorisk reaktion på allergener från den yttre miljön och på livsmedel eller läkemedel. Vanligt förekommande födoämnesallergier kopplade till eosinofil esofagit är bland annat intolerans mot mjölk, ägg, vete, soja, skaldjur och nötter. Ett eosinofil esofagit-liknande tillstånd har kunnat induceras i möss genom äggalbumininjektioner. Födoämnesexklusion har visat sig vara en framgångsrik behandlingsform hos vissa patienter, framförallt hos barn. Det har konstaterats att eosinofiler hos drabbade barn försvinner när specifika födoämnen utesluts, men att det sker en återkomst vid terapins upphörande. Sjukdomen kan även vara kopplad till luftvägsallergener, till exempel inandning av allergener från kvalster. Vid eosinofil ansamling under inflammatoriska betingelser ses ibland även närlokalisering av bakterier. Det har spekulerats i om gramnegativa bakterier (LPS) stimulerar ett IL-5 inducerat eosinofilisvar.

### **Reflektion och Diskussion**

Seminariets utgångspunkt ligger i ett kliniskt medicinskt behovsområde och syftar till att belysa en relativt nyligen beskriven sjukdom där kunskapsluckorna är många på flera olika plan.

Etiologin bakom eosinofil esofagit är i dagsläget ännu till stor del okänd. För en effektiv behandling är det av största vikt att utöka kunskapen om sjukdomens bakomliggande orsaker. Föredragshållarna vill belysa att dagens behandling inte är helt okontroversiell och att evidensbaserade riktlinjer saknas. Nuvarande behandlingen syftar vanligtvis enbart till att behandla symptom och ej orsak. Det finns ett flertal intressanta områden att vidareutforska, till exempel kopplingen till födoämnes- och luftvägsallergi. Det skulle vara intressant att utforma ett *in vitro* försök där cytokinproduktionen undersöks. Något som kom upp till diskussion under seminariet var huruvida sjukdomen är årstidsberoende som en följd av fluktuerande allergennivåer. Framtida behandlingsval för att undkomma kortisonbehandling, skulle till exempel kunna vara antikroppsbehandling eller hyposensibilisering. TGF $\beta$  uttrycket reduceras efter kortisonbehandling men konsekvenserna är okända. Ett alternativ skulle kunna vara behandling innefattande blockering av IL-5 eller eotaxin-3. Distribuering av kvalsteröverdrag som behandling skulle kunna var ett annat spännande alternativ.

Det är således viktigt att kartlägga etiologin och att finna nya förbättrade behandlingsvägar, men minst lika viktigt är att identifiera patientgruppen och att ställa rätt diagnos. Det är omtvistat om incidensen av eosinofil esofagit ökar eller inte. Sjukvården har blivit bättre på att upptäcka tillståndet vilket troligtvis är förklaringen till att fler erhåller diagnosen eosinofil esofagit. Föredragshållarna framhåller dock att ett effektivt system för att upptäcka och följa upp patientgruppen i stort sett saknas. Med allra största sannolikhet finns det ett stort antal patienter som icke identifieras och därmed ej behandlas och således lider i onödan. Obehandlad eosinofil esofagit kan innebära påtagligt och långvarigt lidande. Det skall nämnas att dagens prevalensuppgifter bygger på definitionen  $\geq 15$  eosinofiler/HPF och ej på patienter innehavande symptom.

Ett mål, som kom upp under seminariet, är att alla endoskopister bör känna igen och kunna diagnostisera eosinofil esofagit vid en undersökning. Öron-näsa-hals läkare kan här ha en nyckelroll. Vid oklar dysfagi och bolusobstruktion bör biopsier för eosinofilanalys tas. Föredragshållarna menar att tillståndet bör beaktas av samtliga i vårdkedjan och att ett väl utvecklat samarbete mellan olika sjukvårdsenheter skulle vara att föredra, till exempel mellan öron-näsa-hals kliniker och gastroenterologavdelningar.

Det är inte ovanligt att patienter som söker sig till sjukvården på grund av symptom feldiagnostiseras och således riskerar att erhålla verkningslös behandling. Symptom av eosinofil esofagit är till exempel likartad symptombilden hos GERD-patienter. En femtedel av patienter med eosinofil esofagit innehar refluxliknande symptom. Detta innebär vanligtvis en behandling med syrahämmare, vilket i de flesta eosinofil esofagitfall är överksamt på grund av att de ej lider av förändrat pH i matstrupen. Under seminariet diskuterades även om definitionen av eosinofil esofagit borde ändras eller inte. Den nuvarande definitionen av sjukdomen innefattar att patienter ej svarar på PPI-behandling. Data tyder dock på att även GERD-patienter i vissa fall har en förhöjd nivå av eosinofil ansamling. En framtida fråga som även bör belysas är huruvida patienter med eosinofil esofagit löper ökad risk att drabbas av GERD och hur man i sådana fall kan minimera denna risk.

Att sjukvården blir bättre på att diagnostisera och behandla eosinofil esofagit är inte enbart viktigt ur patienthänseende utan även ur ett samhällsekonomiskt perspektiv. Konsekvenserna av att patienter lämnas obehandlade på sikt är okända och tydligare behandlingsstrategier är önskvärda. Viktiga frågor att reflektera över är vilka patienter som skall behandlas. Bör samtliga patienter med tillståndet behandlas eller enbart somliga? Behandling sker i dagsläget i stort sett enbart vid uttalad symptom. Utformning av strategier för att uppnå uppsatta mål och för att följa upp patienter bör ske. Idag sker till viss del registrering av patienter, men ej automatisk uppföljning. Istället ombedes patienten återkomma vid ytterligare symptom. Det skulle dessutom vara intressant att följa upp vuxna patienter i ett försök att få reda på om det är samma sjukdom som drabbar vuxna och barn. Ett tillvägagångssätt skulle kunna vara att följa upp vuxna patienters barnavårdsjournaler och hitta antydning till sjukdom även vid unga år. Uppföljning av patienter är även mycket viktig i hänseendet av ökad risk för andra sjukdomar, till exempel GERD och svampinfektioner men även cancer.

### **Parallell till egna Forskningsområdet**

Då jag inom min forskning behandlar gastroesophageal reflux sjukdom kan vissa paralleller dras till eosinofil esofagit. De två sjukdomarna innehar likheter – möjligen inte i de bakomliggande faktorerna men i symptombild. Stor tonvikt på seminariet låg i att belysa och uppmärksamma eosinofil esofagit och ur detta hänseende ser jag stora möjligheter för gastroforskningsområdet att bidra. Föredragshållarna ser gärna att alla endoskopister bör känna igen och kunna diagnostisera eosinofil esofagit vid en undersökning, så även specialister inom gastrokirurgen. Då flera patienter med eosinofil esofagit är icke-diagnostiserade bör specialister ha sjukdomen i åtanke, särskilt vid dysfagi med okänd orsak men även vid andra symptom och i symptomfria fall. Patienter med eosinofil esofagit kan felaktigt ha erhållit diagnosen GERD och vice versa. Ett första steg att komma tillrätta med detta dilemma är medvetenhet och innehavande av kunskap om sjukdomen.

Även om de bakomliggande faktorerna för eosinofil esofagit och GERD ej tycks vara desamma, skulle det kunna vara så att vissa systemsvar blir likartade, till exempel vissa inflammationsprocesser. Matstrupen, hos patienter med någon av sjukdomarna, löper förhöjd risk att bli känsligare, skörare eller på annat sätt ta skada. Sjukdomarna återfinns i samma organ, om än med något olika lokalisering. Det skulle kunna vara så att det är likartade strukturer, celler och system som tar skada, förändras eller aktiveras. Möjligtvis kan ett likartat försvar och återuppbyggnad av vävnad ske. I min forskning undersöker jag uttrycket av renin-angiotensinsystemet och dess roll hos patienter med reflux. En hypotes är att den så kallade angiotensin II typ 2-receptorn har vävnadskyddande funktioner, genom att framförallt påverka permeabiliteten. Det skulle kunna vara av intresse att undersöka även renin-angiotensinsystemet hos patienter med eosinofil esofagit. Eosinofil esofagit leder vanligen till en skör mukosa och det kan spekuleras i om permeabilitetsförändringar även skulle kunna föreligga hos dessa patienter. Detta scenario och eventuella konsekvenser återstår dock att undersöka. Diskussioner förs redan i dag, huruvida det föreligger en ökad risk att drabbas av den ena sjukdomen när man innehar den andra. För att erhålla en så komplett förståelse som möjligt för eosinofil esofagit kan kopplingen med GERD tänkas vara ett av flera områden som kommer att belysas i framtiden

### **Konklusion**

Eosinofil Esofagit är en förhållandevis vanlig förekommande sjukdom och där allt fler patienter erhåller diagnosen. Sjukdomen är nyligen beskriven och därför relativt okänd - även bland läkare. Uppmärksamhet och kunskap om sjukdomen bör ökas så att fler patienter identifieras och behandlas så att onödigt lidande minimeras. Bättre riktlinjer, såväl för registrering, behandling och uppföljning, efterlyses. Ett väl utvecklat samarbete mellan olika sjukvårdsenheter skulle vara att föredra, till exempel mellan öron-näsa-hals kliniker och gastroenterologavdelningar. Det är av största vikt att erhålla en ökad förståelse för sjukdomens bakomliggande orsaker så att behandlingen blir så effektiv och kostnadseffektiv som möjligt. Kopplingen mellan eosinofil esofagit och allergi är högintressant. En potentiell behandlingsform i framtiden skulle kunna vara antikroppsbehandling eller hyposensibilisering. Istället för ”kvalster som kväljer” kanske det i framtiden heter ”kvalster som hjälper”.