

Atopiskt eksem vanligt i alla åldrar

NYA RÖN OM SAMSJUKLIGHET TILL ATOPISKT EKSEM

Emma K Johansson, överläkare, doktörand, hudkliniken, Södersjukhuset; enheten för dermatologi och venereologi, institutet för medicin Solna, Karolinska institutet, Stockholm
 ● emma.k.johansson@sll.se

Det finns inget test som säkert kan avgöra om en patient har atopiskt eksem, och för klinisk verksamma läkare och sjuksköterskor kan det ibland vara svårt att skilja atopiskt eksem från andra inflammatoriska hudsjukdomar. Denna artikel syftar till att beskriva nuvarande kunskap om förloppet av atopiskt eksem, uppkomstmekanismer och diagnostiska kriterier. Därtill syftar artikeln till att beskriva samsjuklighet till eksem för att möjliggöra ett bättre omhändertagande av patienterna.

Atopiskt eksem

Atopiskt eksem (atopisk dermatit) är en inflammatorisk hudsjukdom med torr hud och återkommande episoder av inflammation och klåda [1]. I forskningssammanhang används ofta termen eksem synonymt med atopiskt eksem. Om personen med eksem är testad för IgE-sensibilisering (med blodprov för IgE-antikroppar eller pricktest) kan eksemet kallas atopiskt eksem (förekomst av IgE-antikroppar) eller icke-atopiskt eksem (avsaknad av IgE-antikroppar) [2]. I en svensk populationsbaserad studie hade individer med atopiskt eksem tidigare sjukdomsdebut, svårare eksem och mer kroniskt eksem än individer med icke-atopiskt eksem. Däremot var det ingen skillnad vad beträffar kliniska tecken såsom var på kroppen eksemet var lokaliserat eller säsongsvariation av symtomen [3]. I klinisk praxis används ofta termen atopiskt eksem och avser då eksem, oavsett kännedom om IgE-sensibilisering, varför den termen används i denna artikel fortsättningsvis.

Atopiskt eksem är en kronisk, recidiverande, inflammatorisk hudsjukdom som karaktäriseras av torr hud,

rivning och kliande röda hudutslag som sitter i hudveck [1]. De flesta får sina första symtom före två års ålder, men sjukdomen kan debutera hos äldre barn, tonåringar och även hos vuxna [4]. Lokalisationen av hudutslagen varierar med individ och ålder. Atopiskt eksem klassificeras därför ofta i 3 faser [4-6]:

- **infantilfas** (upp till 2 års ålder) med hudutslag i ansiktet, på halsen, sträcksidor av extremiteter och bålen (Figur 1)
- **barndomsfas** (ca 3-11 års ålder) med hudutslag i hudveck, ansiktet (framför allt perioralt), på händer och fötter, glutealt samt på baksida/insida av låren (Figur 2)
- **vuxenfas** (från 12 års ålder) med hudutslag i hudveck, ansiktet (pannan och periorbitalt), på halsen och händer [7, 8] (Figur 3).

Definition av atopiskt eksem

Atopiskt eksem kan vara svårt att diagnostisera och definiera, eftersom kliniska fynd är mycket varierande och det inte finns några undersökningar eller diagnostiska test som kan ge säkert besked. De nu mest validerade och mest använda diagnostiska kriterierna för atopiskt eksem togs fram i Storbritannien (UK working party) och benämns oftast Williams kriterier. De kan användas i sjukvård vid bedömning av enskilda patienter och i kliniska prövningar såväl som i epidemiologiska studier (Fakta 1) [9].

Epidemiologi

I och med att atopiskt eksem kommer och går med ibland långa symtomfria perioder beskriver man oftast förekomsten över en 12-månadsperiod (1-årsprevalens). Prevalensen av atopiskt eksem har ökat i Sverige och andra industrialiserade länder under de senaste årtiondena; 15-30 procent av barnen och 2-10 procent av vuxna är drabbade [1, 10, 11]. Mer än 60 procent av de drabbade insjuknar under de två första levnadsåren [4, 12], och atopiskt eksem är vanligast förekommande i tidiga barndomsår [11, 13]. Tidigare har man sagt att barnen växer ifrån sitt atopiska eksem, och ca 60 procent av barn som har haft atopiskt eksem är symtomfria i tonåren. Många av dessa kommer dock att återinsjukna senare i livet och då framför allt med handeksem [14]. I en svensk studie bland vuxna som hade besökt en hudmottagning för atopiska eksem hade 59 procent symtom 24-38 år senare [15]. Föräldrar till små barn med eksem efterfrågar ofta information om förloppet och prognosen av sjukdomen, vilket är svårt att ge på individnivå.

Nyligen publicerades en stor systematisk översikt och metaanalys om faktorer som är associerade med att atopiskt eksem kvarstår/persisterar [16]. Översikten, en sammanställning av 45 studier från 15 olika länder, visade att 4 av 5 barn med atopiskt eksem (i oli-

HUVUDBUDSKAP

- Atopiskt eksem är en vanlig inflammatorisk hudsjukdom med återkommande episoder av kliande hudutslag på åldersspecifika lokaler.
- De flesta insjuknar före 2 års ålder, och eksem är vanligast förekommande i förskoleåldern och tidig skolålder.
- Williams diagnostiska kriterier kan vara till hjälp för att särskilja atopiskt eksem från andra inflammatoriska hudsjukdomar.
- För ett bättre omhändertagande bör kliniskt verksamma läkare och sjuksköterskor ha kunskap om förloppet av atopiskt eksem och vara uppmärksamma på att barn med atopiskt eksem har en ökad risk för att utveckla IgE-sensibilisering, födoämnesallergi, astma och rinit.
- Huruvida icke-allergiska sjukdomar är associerade med atopiskt eksem eller inte är fortfarande oklart, och för att klargöra om eventuella samband finns krävs ytterligare forskning.



Foto: Shutterstock/IBL

Figur 1. Infantilfas. Atopiskt eksem i ansikte och på utsidan av extremiteter.



Foto: Shutterstock/IBL

Figur 2. Barndomsfas. Atopiskt eksem i böjveck.



Foto: Shutterstock/IBL

Figur 3. Vuxenfas. Atopiskt eksem på händer och i ansiktet.

ka åldrar) var symtomfria 8 år senare och att mindre än 5 procent hade persisterande atopiskt eksem efter 20 års uppföljning. De fann vidare att tidig debut (< 2 år) innebar bättre prognos/minskad risk för persisterande sjukdom jämfört med debut senare i barndomen eller i tonåren, vilket styrker påståendet att små barn läker ut sitt eksem. Svårt atopiskt eksem, tidigt persisterande eksem och kvinnligt kön var associerade med sämre prognos, det vill säga persisterande sjukdom senare i livet. Förekomst av IgE-antikroppar

FAKTA 1. Williams diagnostiska kriterier för atopiskt eksem (atopisk dermatit) [9]

- Måste ha haft kliande hudutslag de senaste 12 månaderna

samt tre av följande kriterier:

- anamnes på hudutslag i hudveck
- anamnes på astma och/eller hörsnuva eller hos barn < 4 år anamnes på atopisk sjukdom hos förstagsradsläkting
- anamnes på torr hud
- vid undersökning synligt eksem i hudveck
- sjukdomsdebut före 2 års ålder (används inte om barnet är < 4 år).

mot ett eller flera allergener var inte associerad med sjukdomsprognos/persisterande sjukdom [16].

Etiologi

Barn till föräldrar och syskon med atopiskt eksem har en ökad risk att insjukna. I en dansk studie fann man att det var vanligare att båda tvillingarna hade atopiskt eksem om tvillingarna var monozygota (72 procent) än dizygota (23 procent) [17]. Den starkaste genetiska faktorn som hittills visats är förlust av funktion i filaggrin-genen (FLG). FLG-mutation leder till en defekt hudbarriär som är starkt kopplad till atopiskt eksem [18-20]. Majoriteten av patienter med atopiskt eksem har dock ingen FLG-mutation, och upp till 60 procent av individer med FLG-mutation kommer aldrig att utveckla atopiskt eksem [11]. Genetiska faktorer kan inte heller förklara den stigande prevalensen av atopiskt eksem världen över [21]. Miljöfaktorer är också av betydelse för insjuknande i atopiskt eksem: barn med ursprung från Karibien som bor i London har till

»Både inflammationsbenägenheten och hudbarriärdefekten kan orsakas av genetiska faktorer, miljöfaktorer eller en kombination av båda ...«

exempel högre prevalens av atopiskt eksem än barn av samma ursprung som bor i Kingston, Jamaica (14,9 respektive 5,6 procent) [14].

Vid atopiskt eksem ses en Th2-driven inflammatorisk process, och sammanfattningsvis orsakas atopiskt eksem av en defekt hudbarriär i kombination med benägenhet att reagera med inflammation i huden. Både inflammationsbenägenheten och hudbarriärdefekten kan orsakas av genetiska faktorer, miljöfaktorer eller en kombination av båda [20].

Samsjuklighet till atopiskt eksem

Astma och rinit. Atopi är en ärftlig benägenhet att producera IgE-antikroppar (bli IgE-sensibiliserad) vid nor-

mal exponering för vanligt förekommande allergener mot födoämnen eller luftburna allergener. Dessa personer kan utveckla symtom av eksem, rinit och astma [2], men IgE-sensibilisering förekommer också hos individer utan allergisk sjukdom [22]. Barn med atopiskt eksem har en ökad risk att utveckla allergisk astma och allergisk rinit [13, 23-25]. I en systematisk genomgång av 4 födelsekohorter såg man att barn med atopiskt eksem hade dubbelt så stor risk att insjukna i astma jämfört med barn utan eksem [26]. I en svensk populationsbaserad födelsekohort hade barn med infantilt atopiskt eksem ökad risk för att ha både rinit (oddskvot [OR] 2,69; 95 procents konfidensintervall [95KI] 2,22-3,26) och astma (OR 2,22; 95KI 1,65-2,98) vid 12 års ålder [27]. Det naturliga förloppet av atopiska sjukdomar har ofta kallats den atopiska marschen. Atopiskt eksem är den första kliniska manifestationen, följt av födoämnesallergi, astma och slutligen rinit i den turordningen [28]. Några av sjukdomarna kvarstår flera år medan andra går i remission med stigande ålder [25]. Hos små barn är IgE-sensibilisering mot födoämnen vanligast. Successivt avtar sedan IgE-sensibilisering mot födoämnen och ersätts med stigande förekomst av IgE-sensibilisering mot luftburna allergener [29]. Den atopiska marschen följer dock inte alltid detta mönster. Exempelvis kan patienter med astma senare insjukna i atopiskt eksem [30]. Studier har visat att bara en tredjedel av barn med atopiskt eksem insjuknar i astma, och en minoritet av dessa följer turordningen som är beskriven i den atopiska marschen [26].

Icke-allergisk samsjuklighet. De senaste åren har fler och fler studier visat att det också finns en association mellan atopiskt eksem och ett flertal icke-allergiska sjukdomar. Till exempel är det rapporterat att atopiskt eksem är associerat med både ökad och minskad risk för olika maligniteter [31-33], ökad risk för depression och ångesttillstånd [34, 35], ökad risk för epilepsi [36], ökad risk för hjärt-kärlsjukdom [37] och ökad risk för övervikt och fetma (i Nordamerika och Asien, men inte i Europa) [38]. Studierna är observationsstudier, i huvudsak tvärsnittsstudier, och man

har inte kunnat säkerställa något orsakssamband. Det finns också ett flertal studier som inte visat något samband [39, 40]. Mer forskning krävs för att klargöra om samband finns eller inte och för att förstå mekanismerna bakom ett eventuellt samband.

ADHD. Av de studerade icke-allergiska sjukdomarna är ADHD den som många i dag anser är associerad med atopiskt eksem. Flera studier har visat att det finns ett samband mellan atopiskt eksem och ADHD, både tvärsnittsstudier [34, 41], fall-kontrollstudier [42] och kohortstudier [43, 44]. Det finns också studier som inte har hittat ett samband, bland annat en stor svensk födelsekohort (N = 3 606) som inte fann någon signifikant association mellan atopiskt eksem i 0-4-årsåldern och ADHD-medicinering i skolåldern [45]. Underliggande mekanismer och tidssambandet är oklart, men flera tänkbara mekanismer har presenterats. En möjlig mekanism är att inflammatoriska cytokiner vid eksemutbrott penetrerar blod-hjärnbarriären och påverkar hjärnans utmognad och transmittorsubstanser som är involverade vid utvecklingen av ADHD [46]. Barn med andra kroniska hälsotillstånd, som artrit, migrän, hjärtsjukdom eller blodsjukdom, har ökad risk för beteendestörningar inkluderande ADHD [47]. ADHD kan vara en följd av atopiskt eksem såväl som av andra kroniska sjukdomar [34]. En tredje möjlig förklaring som framförts är att ADHD skulle kunna vara en utlösande faktor för eksem. Barn med ADHD har psykosociala svårigheter och ökad risk för depression, ångest och sömnstörning. Psykosocial stress i sin tur påverkar det atopiska eksemets svårighetsgrad [48]. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2017;114:EUEC*

REFERENSER

- Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1483-94.
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832-6.
- Johansson EK, Ballardini N, Bergström A, et al. Atopic and nonatopic eczema in adolescence: is there a difference? *Br J Dermatol*. 2015; 173(4):962-8.
- Rajka G. Natural history and clinical manifestations of atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy*. 1986;4(1):3-26.
- Rajka G. Essential aspects of atopic dermatitis. New York: Springer-Verlag; 1989.
- Hanifin JM. Atopic dermatitis in infants and children. *Pediatr Clin North Am*. 1991;38(4):763-89.
- Hill LW, Sulzberger MB. Evolution of atopic dermatitis. *Arch Dermatol Syph*. 1935;32:452-63.
- Rystedt I. Long term follow-up in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1985;114:117-20.
- Williams HC. Diagnostic criteria for atopic dermatitis. *Lancet*. 1996;348(9038):1391-2.
- Åberg N, Hesselmar B, Åberg B, et al. Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991. *Clin Exp Allergy*. 1995;25(9):815-9.
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016; 387(10023):1109-22.
- Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy*. 2012;67(12):1475-82.
- Ballardini N, Kull I, Lind T, et al. Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12: data from the BAMSE birth cohort. *Allergy*. 2012;67(4):537-44.
- Williams H, Bigby M, Herxheimer A, et al. Evidence-based dermatology. 3rd Edition. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2014.
- Sandström MH, Faergemann J. Prognosis and prognostic factors in adult patients with atopic dermatitis: a long-term follow-up questionnaire study. *Br J Dermatol*. 2004; 150(1):103-10.
- Kim JP, Chao LX, Simpson EL, et al. Persistence of atopic dermatitis (AD): a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(4):681-7.e11.
- Schultz Larsen F. Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28(5 Pt 1):719-23.
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38(4):441-6.
- Rodriguez E, Baurecht H, Herberich E, et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6):1361-70.e7.
- Eyerich K, Novak N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy*. 2013;68(8):974-82.
- Williams H, Stewart A, von Mutius E, et al; International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:947-54.e15.
- Host A, Andrae S, Charkin S, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy*. 2003;58(7):559-69.
- Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis - a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy*. 2000;55(3):240-5.
- Illi S, von Mutius E, Lau S, et al; Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):925-31.
- Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):99-106; quiz 107-9, 117.
- van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(39):565-9.
- Ballardini N, Bergström A, Böhme M, et al. Infantile eczema: prognosis and risk of asthma and rhinitis in preadolescence. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):594-6.
- Barnetson RS, Rogers M. Childhood atopic eczema. *BMJ*. 2002;324(7350):1376-9.
- Nissen SP, Kjaer HF, Host A, et al. The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(6):549-55.
- Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*. 2014;69(1):17-27.
- Legendre L, Barnetche T, Mazereeuw-Hautier J, et al. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):992-1002.
- Linabery AM, Jurek AM, Duval S, et al. The association between atopy and childhood/adolescent leukemia: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2010;171(7):749-64.
- Deckert S, Kopkow C, Schmitt J. Nonallergic comorbidities of atopic eczema: an overview of systematic reviews. *Allergy*. 2014;69(1):37-45.
- Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):428-33.
- Yu SH, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and depression in US adults. *J Invest Dermatol*. 2015;135(12):3183-6.
- Silverberg JI, Joks R, Durkin HG. Allergic disease is associated with epilepsy in childhood: a US population-based study. *Allergy*. 2014;69(1):95-103.
- Silverberg JI. Association between adult atopic dermatitis, cardiovascular disease, and increased heart attacks in three population-based studies. *Allergy*. 2015;70:1300-8.
- Zhang A, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(4):606-16.e4.
- Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, et al; Councilors of the International Eczema Council. Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder. *J Invest Dermatol*. 2017;137(1):18-25.
- Standl M, Tesch F, Baurecht H, et al. Association of atopic dermatitis with cardiovascular risk factors and diseases. *J Invest Dermatol*. 2017;137(5):1074-81.
- Schmitt J, Romanos M, Schmitt NM, et al. Atopic eczema and attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based sample of children and adolescents. *JAMA*. 2009;301(7):724-6.
- Tsai JD, Chang SN, Mou CH, et al. Association between atopic diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood: a population-based case-control study. *Ann Epidemiol*. 2013;23(4):185-8.
- Genuneit J, Braig S, Brandt S, et al. Infant atopic eczema and subsequent attention-deficit/hyperactivity disorder - a prospective birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(1):51-6.
- Riis JL, Vestergaard C, Deleuran MS, et al. Childhood atopic dermatitis and risk of attention deficit/hyperactivity disorder: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):608-10.
- Johansson EK, Ballardini N, Kull I, et al. Association between preschool eczema and medication for attention-deficit/hyperactivity disorder in school age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(1):44-50.
- Buske-Kirschbaum A, Schmitt J, Plessow F, et al. Psychoneuroendocrine and psychoneuro-immunological mechanisms in the comorbidity of atopic eczema and attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(1):12-23.
- Blackman JA, Gurka MJ, Gurka KK, et al. Emotional, developmental and behavioural co-morbidities of children with chronic health conditions. *J Paediatr Child Health*. 2011;47(10):742-7.
- Romanos M, Gerlach M, Warnke A, et al. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder and atopic eczema modified by sleep disturbance in a large population-based sample. *J Epidemiol Community Health*. 2010;64(3):269-73.

SUMMARY

Atopic eczema common at all ages

Eczema (atopic dermatitis) is an inflammatory skin disorder with dry skin and recurrent episodes of inflammation and itch. Onset is most common the first two years of life, but also occurs among older children, adolescents and adults. The prevalence of eczema has increased in Sweden and other industrialized countries the last decades; 15-30% of children and 2-10% of adults are affected. Approximately half of children with eczema early in life are in remission in adolescence. However, many of these will relapse later in life, often as hand eczema. Children with eczema are at increased

risk to develop IgE sensitization to common food- and airborne allergens, food allergy, asthma and rhinitis. In addition, recent studies have reported that having eczema is associated with non-allergic disorders such as ADHD, depression and anxiety, epilepsy, overweight and obesity, cardiovascular disease, and different kinds of malignancies. There are also studies that have not found an association between eczema and the above mentioned non-allergic comorbidities. Thus, the association between eczema and non-allergic comorbidities are still largely unknown.