

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Lucija Lauc**

**Dermatoze specifične za trudnoću**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Lucija Lauc**

**Dermatoze specifične za trudnoću**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za dermatovenerologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Suzane Ljubojević Hadžavdić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Mentor rada: prof. dr. sc. Suzana Ljubojević Hadžavdić

## Popis kratica

<b>AEP</b> ( <i>eng.</i> Atopic eruption of pregnancy)	Atopijska erupcija u trudnoći
<b>DIF</b> ( <i>eng.</i> Direct immunofluorescence)	Direktna imunofluorescencija
<b>ELISA</b> ( <i>eng.</i> Enzyme-linked immunosorbent assay)	Imunoenzimski test
<b>HLA</b> ( <i>eng.</i> Human leukocyte antigen)	Humani leukocitni antigen
<b>ICP</b> ( <i>eng.</i> Intrahepatic cholestasis of pregnancy)	Intrahepatična kolestaza u trudnoći
<b>IgM</b> ( <i>eng.</i> Immunoglobulin M)	Imunoglobulin M
<b>IgG</b> ( <i>eng.</i> Immunoglobulin G)	Imunoglobulin G
<b>IIF</b> ( <i>eng.</i> Indirect immunofluorescence)	Indirektna imunofluorescencija
<b>MHC</b> ( <i>eng.</i> Major histocompatibility complex)	Glavni kompleks tkivne podudarnosti
<b>PEP</b> ( <i>eng.</i> Polymorphic eruption of pregnancy)	Polimorfna erupcija u trudnoći
<b>PF</b> ( <i>eng.</i> Pruritic folliculitis of pregnancy)	Pruritus i folikulitis u trudnoći
<b>PG</b> ( <i>eng.</i> Pemphigoid gestationis)	Gestacijski pemfigoid
<b>PP</b> ( <i>eng.</i> Prurigo of pregnancy)	Pruritus u trudnoći
<b>UDCA</b> ( <i>eng.</i> Ursodeoxycholic acid)	Ursodeoksikolinska kiselina
<b>ZBM</b> ( <i>eng.</i> Basement membrane zone)	Zona bazalne membrane

# Sadržaj

1	TRUDNOĆA .....	1
2	UVOD .....	3
3	PEMPHIGOID GESTATIONIS .....	4
3.1	ETIOLOGIJA I PATOGENEZA .....	5
3.2	KLINIČKA SLIKA .....	6
3.3	DIJAGNOZA .....	8
3.4	LIJEČENJE .....	9
4	POLIMORFNA ERUPCIJA U TRUDNOĆI .....	11
4.1	ETIOLOGIJA I PATOGENEZA .....	12
4.2	KLINIČKA SLIKA .....	12
4.3	DIJAGNOZA .....	14
4.4	LIJEČENJE .....	14
5	INTRAHEPATALNA KOLESTAZA U TRUDNOĆI .....	14
5.1	ETIOLOGIJA I PATOGENEZA .....	15
5.2	KLINIČKA SLIKA .....	15
5.3	DIJAGNOZA .....	16
5.4	LIJEČENJE .....	17
6	ATOPIJSKA ERUPCIJA U TRUDNOĆI .....	18
6.1	EGZEM TRUDNICA .....	18
6.2	PRURIGO U TRUDNOĆI .....	19
6.3	FOLLICULITIS PRURITICA .....	20
7	ZAKLJUČAK .....	21
8	LITERATURA .....	22
9	ZAHVALE .....	29
10	ŽIVOTOPIS .....	30

## **Sažetak**

### **Dermatoze specifične za trudnoću**

**Lucija Lauc**

Dermatoze specifične za trudnoću predstavljaju heterogenu, inflamatornu skupinu kožnih bolesti koje su usko vezane uz trudnoću i postpartalni period. Patogeneza i etiologija ovih bolesti još nije u potpunosti jasna. Unatoč tome što je njihova terminologija raznolika i stoga zbunjujuća, postoje dvije glavne klasifikacije koje su se koristile do sada. Druga klasifikacija obuhvaća: gestacijski pemfigoid, polimorfnu erupciju u trudnoći, prurigo u trudnoći i intrahepatalnu kolestazu u trudnoći. 2006. godine Ambros-Rudolph i suradnici predložili su novu klasifikaciju ovih bolesti koja se trenutno koristi. Ova reklasifikacija uključuje: gestacijski pemfigoid, polimorfnu erupciju u trudnoći, atopijsku erupciju u trudnoći i intrahepatalnu kolestazu u trudnoći. Potrebno je znati raspoznati dermatoze specifične za trudnoću jer mogu značajno utjecati na morbiditet i kvalitetu života trudnica, a u nekim slučajevima imaju značajan rizik na ishod trudnoće. Upravo iz tih razloga potrebno je trudnicu s kliničkom slikom izrazitog svrbeža i kožnih promjena temeljito pregledati te na temelju kliničke slike procijeniti njeno stanje i eventualni povezani fetalni rizik. Na temelju analize brojnih kliničkih manifestacija pronađenih u bolesnica, razvijene su smjernice koje omogućavaju lakše razlikovanje brojnih pruritičnih dermatosa specifičnih za trudnoću, a mogu nas usmjeriti k ispravnoj dijagnostici i terapiji.

**Ključne riječi:** gestacijski pemfigoid, polimorfna erupcija u trudnoći, atopijska erupcija u trudnoći i intrahepatalna kolestaza u trudnoći

## **Summary**

### **Pregnancy-specific dermatoses**

**Lucija Lauc**

Pregnancy-specific dermatoses are heterogeneous inflammatory skin diseases exclusively associated with pregnancy and the postpartum period. The pathogenesis and etiology of these diseases is still unrevealed. Even though its terminology has been confusing and misleading, there are two main classifications schemes that are used. The second classification consists of: pemphigoid gestationis, polymorphic eruption of pregnancy, prurigo of pregnancy and intrahepatic cholestasis of pregnancy. In 2006, Ambros-Rudolph et al. suggested a new classification of these diseases which is currently used. This reclassification includes: pemphigoid gestationis, polymorphic eruption of pregnancy, atopic eruption of pregnancy and intrahepatic cholestasis of pregnancy. Pregnancy-specific dermatoses are important to be recognized by the clinician, as they carry considerable morbidity for pregnant mothers and their quality of life; and in some instances constitute a risk for the pregnancy management. Therefore, a pregnant woman with severe pruritus and skin lesions requires thorough clinicopathological assessment of her condition and possibly associated fetal risk. Based on the analysis of the various clinical characteristics observed in patients, there is an algorithm that facilitates discrimination of the various pruritic dermatoses in pregnancy and points to appropriate diagnostic and therapeutic measures.

Key words: pemphigoid gestationis, polymorphic eruption of pregnancy, prurigo of pregnancy and intrahepatic cholestasis of pregnancy

# 1 TRUDNOĆA

Trudnoća je fiziološko stanje tijekom kojeg dolazi do niza promjena i prilagodbi koje se manifestiraju na svim organskim sustavima žene, a omogućuju uspješan rast i razvoj djeteta, uspostavu tolerancije između genetički i imunološki različitih majčinih i fetalnih tkiva, tijekom porođaja i dojenje, ali i održavanje majčine homeostaze. Ukoliko nastupi gubitak ravnoteže u imunološki povlaštenom odnosu majka-fetus, dolazi do nastanka različitih bolesti (1, 2).

Fiziološke promjene u trudnoći su reverzibilne; prolaze tijekom perioda babinja kroz 6 tjedana ili pak nekoliko mjeseci nakon poroda. U pravilu ne ostavljaju nikakve posljedice. Javljaju se već u prvom tromjesečju i uključuju prilagodbu: hematopoetičkog sustava, kardiocirkulacijskog i dišnog sustava, bubrežne funkcije i pojedine metaboličke promjene (2).

Od promjena hematopoetskog sustava najznačajniji su: relativan pad hematokrita, fiziološka hemodilucija, pad vrijednosti serumskog željeza, folata i vitamina, visoke vrijednosti C-reaktivnog proteina, povećan broj leukocita te porast udjela nesegmentiranih leukocita (2). Tijekom trudnoće dolazi do povećanja minutnog volumena disanja, ubrzane ventilacije, porasta inspiracijskog volumena, ali i smanjenja otpora u dišnim putovima zbog čega rad disanja ipak nije povećan. Smatra se kako je izvor tog učinka u djelovanju progesterona na centar za disanje (2) .

Prilagodba kardiocirkulacijskog sustava i bubrežne funkcije nastaje kao posljedica povećanog volumnog opterećenja krvotoka i hormonskog utjecaja. Može obuhvaćati: hipertrofiju miokarda, povećanje udarnog volumena i izvanstanične tekućine (22% iznad predgraviditetnih vrijednosti u drugom mjesecu trudnoće, a čak 50% pri kraju trudnoće) (2), porast srčane frekvencije i smanjenje vaskularne rezistencije već u petom tjednu gestacije (zbog vazodilatacijskog učinka progesterona, dušikovog oksida i relaksina (3) te zbog izrazito niske vaskularne rezistencije placentarnog krvotoka koji djeluje kao mimotok tj. *shunt*) (1, 3).

Takva prilagodba omogućuje fiziološku rezervu zbog potencijalnog gubitka krvi tijekom porođaja i prevenciju hemodinamske nestabilnosti. Međutim, specifični mehanizmi koji su odgovorni za nastanak hipervolemije i dalje ostaju nepoznati. Pretpostavlja se kako veliku



ulogu igraju steroidni hormoni (višak estrogena i progesterona) direktno djelujući na bubrežnu funkciju stimulacijom produkcije renina te na jetrenu produkciju angiotenzina (1).

Utjecaj složenih endokrinih, metaboličkih i vaskularnih promjena u trudnoći na kožu je stoga najuočljiviji tijekom drugog tromjesečja trudnoće, kada dolazi do navedenog naglog nakupljanja tjelesne tekućine i masti uz porast tjelesne težine (4). Javlja se hiperpigmentacija u području vrata, leđa, genitalija, periumbilikalno, u području *linea alba* (pa se naziva *linea nigra*) i areola dojki, a pojavljuju se i pjege na licu (*chloasma gravidarum*). Promjene razine hormona u trudnoći utječu na rast dlaka. Česta je pojava prekomjerne dlakavosti (hirsutizam) zbog pojačane sekrecije adrenokortikotropnog hormona i ovarijskih androgena (1, 5, 6). Nakon porođaja dolazi do blagog opadanja kose ili telogenog efluvija i promjena u endokrinoj ravnoteži, a povlači se 15 mjeseci od porođaja (6). Hipertrichoza se najčešće javlja u području lica (brada i obrazi) te iznad gornje usnice, suprapubično, na bradavicama te na udovima i leđima (5).

Od fizioloških promjena na noktima se najčešće nalaze: omekšanje i transverzalno brazdanje noktiju, distalna oniholiza, subungvalne keratoze i melanonihija. Nastaju i promjene vezivnog tkiva u vidu rastezanja kože na području trbuha, donjeg dijela leđa, dojki i bedara. Posljedično nastaju strije koje mogu biti praćene svrbežom (2, 5). Svrbež je česta pojava u trudnoći, a javlja se u oko 20% trudnica (6). Najčešće je lokaliziran u abdominalnoj regiji, području vlasišta, anusa i vulve. Uglavnom se manifestira na prijelazu prvog u drugo tromjesečje, a najizrazitiji je u zadnjem mjesecu trudnoće (6).

Zbog povećanog protoka krvi u dermisu javljaju se vaskularne promjene kože poput teleangiektatičkih madeža (*spider naevus*), palmarnog eritema, hemangioma, netjestastih edema potkoljenica, vjeđa i lica, varikoziteta i hiperemije desni (5, 6).

## 2 UVOD

Promjene kože koje se javljaju tijekom trudnoće mogu biti fiziološke, koje se pojavljuju često i ne zahtijevaju određenu terapiju, ali i patološke, koje ukoliko se ne prepoznaju na vrijeme, u nekim slučajevima mogu dovesti do ozbiljnih posljedica te ugroziti život majke i fetusa. Također tijekom trudnoće zbog hormonalnih i metaboličkih promjena, neke od prije postojećih promjena kože se pogoršaju ili pak poboljšaju (7).

Problem prepoznavanja i klasifikacije kožnih promjena specifičnih za trudnoću javljao se ponajviše zbog sličnosti kliničkih slika pojedinih bolesti, mnogobrojnih nomenklatura i klasifikacija (8). Do 2006. godine koristile su se dvije klasifikacije koje nisu zadovoljavale kriterij jednostavnosti i preglednosti, a nedostajao je i postupak na temelju kojeg bi kliničari mogli postaviti diferencijalnu dijagnozu (8).

Prvu klasifikaciju predložili su Holmes i Black 1983. godine i obuhvaćala je: pemphigoid gestationis, polimorfnu erupciju, pruritus u trudnoći te pruritus i folikulitis u trudnoći (9).

Drugu klasifikaciju (koja je unadopuna prve) predložio je Shornick 1998. godine. U navedenoj klasifikaciji svrbež i folikulitis u trudnoći su klasificirani pod skupinu pruritusa u trudnoći (10). Također je uključio i intrahepatičnu kolestazu u trudnoći u skupinu dermatosa specifičnih za trudnoću (8, 10).

Novija klasifikacija dijeli specifične dermatoze na:

1. pemphigoid gestationis
2. polimorfnu erupciju
3. intrahepatičnu kolestazu
4. atopijsku erupciju koja uključuje egzem, prurigo ili folikulitis (8).

Brojni čimbenici utječu na rizik nastanka dermatosa specifičnih za trudnoću: dob, višebrojne trudnoće, anamnestički slične kožne promjene u prethodnim trudnoćama, autoimunosne bolesti, atopija, prethodno manifestni atopijski dermatitis, genetski čimbenici (žene s tkivnim antigenima HLA-B8, HLA-DR3 i HLA-DR4) i pretjerano dobivanje na težini tijekom trudnoće (2, 7, 8, 11).

Kliničke slike dermatosa iz ove skupine su različite; od subjektivnog osjećaja svrbeža sa sekundarnim ekzorijacijama, eritemskih papula i pustula do urtikarijskih papula i plakova

(5). Utjecaj ovih kožnih bolesti i njihova liječenja na ishod i tijek trudnoće je raznolik. Stoga je njihovo (pre)poznavanje i ispravna dijagnoza od izrazitog značaja.

Međutim, unatoč različitim kliničkih slika, na temelju određenog vremenskog intervala u trudnoći tijekom kojeg se pojedine specifične dermatoze javljaju i uz pomoć laboratorijskih i histoloških nalaza (elektronska mikroskopija, direktna i indirektna imunofluorescencija) moguće je doći do ispravne dijagnoze (5, 7).

### **3 PEMPHIGOID GESTATIONIS**

Pemphigoid gestationis (PG) je prva opisana dermatoza specifična za trudnoću (4). 1872. godine Milton ju je opisao pod imenom *herpes gestationis* (12). Termin *herpes* odnosio se na karakteristični vezikularni izgled kožnih bolesti u prošlosti, a ne na eventualnu virusnu etiologiju (4, 5). Tek nakon uvođenja imunofluorescentne mikroskopije i otkrića specifičnih linearnih depozita komplemenata duž dermo-epidermalne granice 1973. godine, mogla se ova dermatoza razlikovati od ostalih dermatoza specifičnih za trudnoću (4). Njen sadašnji naziv koji 1982. godine uvode Holmes i Black jasno naglašava odvojenost od bilo kakve virusne herpetične infekcije (13).

PG je rijetka, autoimunosna subepidermalna bulozna dermatoza specifična za trudnoću s incidencijom 1:50 000 do 1:60 000 trudnoća (14, 15). Praćena je intenzivnim svrbežom uz polimorfne papulo-vezikulozne erupcije koje mogu postati policiklične ili oblika mete (16). Iako je ova dermatoza najčešće povezana s trudnoćom te točan etiopatogenetski mehanizam nastanka nije do kraja razjašnjen, postoje slučajevi gdje je PG bio opisan kao paraneoplastička prezentacija povezana s trofoblastičkim tumorima, molom hidatidozom i koriokarcinomom (17, 18). Pretpostavlja se kako je kompleksni patogenetski mehanizam ovisan o hormonskoj regulaciji i genetskoj predispoziciji (16). Značajna je povezanost Gravesove bolesti i PG (10% bolesnica boluje od obje bolesti za razliku od prevalencije Gravesove bolesti u žena od 0.4% u zdravoj populaciji) (19). U ovoj studiji iz 1999. godine evidentirano je 12 od 87 bolesnica s PG koje su bolovale i od autoimunog tireoiditisa (19). Zabilježena je i povećana incidencija autoimunosnog Hashimotovog tireoiditisa, vitiliga, autoimune trombocitopenije i perniciozne anemije u članova obitelji bolesnica i samih bolesnica oboljelih od PG (14, 16).

### 3.1 ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Uzrok nastanka PG do danas nije u potpunosti jasan. Smatra se kako je rizik za nastanak PG genetski predodređen. Bolesnice s PG-om imaju veću učestalost pojavljivanja humanih leukocitnih antigena (HLA) ovih skupina: HLA-DR3 (61-85% bolesnica), HLA-DR4 (52% bolesnica) i kombinacije HLA-DR3/DR4 (43-45% bolesnica) (20). HLA haplotipi koji određuju predispoziciju za PG u bolesnica različitih rasa vjerojatno su slični, međutim potrebni su veći uzorci u istraživanjima (21–23).

U normalnoj trudnoći ne postoji ekspresija glavnog kompleksa gena tkivne podudarnosti (MHC) klase II u stanicama trofoblasta radi protekcije fetusa od mogućeg djelovanja majčinog imunskog sustava (16). Mogući prvi korak u patogenezi PG je patološka ekspresija MHC klase II molekula u amniokorionskim stromalnim stanicama i stanicama trofoblasta (24). Zbog navedenog dolazi do prepoznavanja proteina kolagena XVII (BP180) u placenti kao antigena - očevog materijala (bez posredovanja antigen-specifičnog T pomoćnog staničnog odgovora) od strane majčinog imunskog sustava i produkcije anti-placentarnih protutijela. Ta protutijela križno reagiraju s proteinima slične građe koji se nalaze u koži (16). Protutijela PG reagiraju s bazalnom membranom amnionskih stanica placente tijekom drugog trimestra, a otkrivena su i u fetalnoj koži te krvi iz pupkovine (11).

Kolagen XVII (ili BPAG2 tj. BP180) je transmembranski protein veličine 180 kDa koji omogućuje adheziju epitelnih stanica kože, a nalazi se u području bazalne membrane kože, amnionskog epitela placente i epitela pučane vrpce (16). Većina antigenskog područja ograničena je na ne-kolagensku regiju 16A (NC16A) kolagena XVII. Protutijela PG mogu „prepoznati“ pet različitih antigenih epitopa unutar područja BP180 ne-kolagenske domene (NC16A) od kojih su četiri glavna antigenska žarišta (11). Kod većine bolesnica nastaju protutijela na dva hemidezmosomalna proteina; BP180 (BPAG2) kolagena tip XVII i rjeđe, BP230 (BPAG1) (11, 25).

Studija provedena na klonovima T-limfocita u bolesnica s PG pokazala je da T limfociti prepoznaju upravo NC16A regiju kao antigen na koji djeluju i protutijela majčinog imunskog sustava (26). Prisutnost protutijela specifičnih za PG u serumu bolesnica prvi su opisali Provost i Tomasi 1973. godine (27). PG protutijela uglavnom pripadaju klasi IgG imunoglobulina (IgG1-IgG3 podklase) (11, 16, 25, 28). Nakon vezanja protutijela IgG1 i IgG3 s antigenom, pokreće se klasični put aktivacije komplementa putem C1 jedinice komplementa (29). Zbog pokrenute kaskade komplementa dolazi do ozljede tkiva i stvaranja

papulo-vezikuloznih erupcija na koži. Direktnom imunofluorescencijom (DIF) otkrivaju se linearni depoziti C3 jedinice komplementa duž zone bazalne membrane (ZBM) (15).

Anti-HLA protutijela na očeve HLA molekule klase I prisutna su u oko 98% seruma bolesnica s PG, a protutijela na očeve HLA molekule klase II u 25% seruma bolesnica. Radi li se o slučajnom nalazu ili abnormalnoj ekspresiji HLA očevih molekula u placenti koja uzrokuje veliku proizvodnju protutijela - još uvijek ostaje nepoznanica (14). Promjena partnera nema statistički dokazanog utjecaja na nepojavljivanje bolesti u sljedećim trudnoćama (14, 19).

Postoje slučajevi u kojima je došlo do pojave ili egzacerbacije PG pri korištenju oralnih kontraceptiva ili tijekom menstruacije (14, 19, 30). Takvi simptomi mogu perzistirati nekoliko mjeseci ili godina (9, 14). Zbog toga se smatra kako spolni hormoni, hormoni placente ili drugi faktori tkiva placente i promjene u njihovoj razini imaju regulacijsku ulogu u ovoj bolesti (31). Progesteron smanjuje produkciju PG protutijela i djeluje imunosupresivno slično kao glukokortikosteroidi te je moguće da ima inhibitorno djelovanje na PG (5, 16). Razine progesterona su visoke na kraju trudnoće, a naglo padaju nakon poroda što je u skladu s prirodnim tijekom PG gdje dolazi do relativne remisije u zadnjem trimestru i ponovnim pogoršanjem u postpartalnom periodu. Razine progesterona su također snižene prije menstruacije što govori u prilog egzacerbacije kliničke slike u premenstrualnom periodu. S druge strane, estrogen ima imunoposredujuće djelovanje na način da povisi odgovor B-limfocita koji stimuliraju razvoj PG (31).

## **3.2 KLINIČKA SLIKA**

Klinička slika obilježena je svrbežom i polimorfnim papulo-vezikularnim erupcijama na koži abdomena i distalno na ekstremitetima, dlanovima, tabanima, prsima i leđima (6, 11). U oko 80-90% slučajeva kožne promjene nastaju periumbilikalno (11, 19).

Kožne promjene mogu varirati od eritematoznih, edematoznih papula, konfluirajućih vezikula ili plakova koji nalikuju na urtikariju, do razvoja velikih, napetih bula. Bule i vezikule pucaju te zaostaju erozije pokrivene žućkasto-hemoragijskim krustama, često i rezidualne hiperpigmentacije (6). Cijeljenje u pravilu prolazi bez ožiljkavanja. U oko 80-90% bolesnica erupcija najprije počinje na abdomenu, periumbilikalno ili pak unutar pupka te se širi i zahvaća cijeli abdomen, a potom ekstremitete (16). Lice i mukozne sluznice su u pravilu pošteđene, iako su zabilježeni izuzetci u oko 20% slučajeva (11). Mogu biti prisutni i opći

simptomi poput malaksalosti, iscrpljenosti, povišene temperature, zimice i tresavice te psihičke napetosti zbog izrazitog svrbeža (11).

PG se u pravilu razvija tijekom drugog i trećeg trimestra trudnoće sa srednjom vrijednosti u periodu 21 tjedna gestacije (8, 32), a gotovo polovina slučajeva javlja se u prvoročkinja (8, 11). U većini slučajeva dermatozu spontano nestaje nakon porođaja, a najviše je izražena tijekom i neposredno nakon porođaja (10). Pojava simptoma u prvom tromjesečju je moguća, ali izuzetno rijetka te može dovesti do prijevremenog porođaja (28). Nastanak PG postpartalno javlja se rjeđe, u oko 13% -20% bolesnica (19, 32) i uglavnom počinje nekoliko sati nakon porođaja (15,19). Međutim, zabilježen je slučaj pojave bolesti 35 dana poslije porođaja i prosjek trajanja postpartalne egzacerbacije od čak 28 tjedana (19). Duljina trajanja simptoma varira s obzirom na tip lezija i pretpostavljene egzogene faktore. Dojenje djeluje na poboljšanje kliničke slike (9). Iznimno PG može trajati dulje od 6 mjeseci. Postoji samo nekoliko evidentiranih slučajeva (19) u kojima je opisano perzistiranje PG, ali u tim slučajevima se razmatralo o prelasku PG u bulozni pemfigoid. Prosjek trajanja bolesti od završetka trudnoće je 4 tjedna za bulozne erupcije i 14 tjedana za plakove nalik urtikariji (11).

PG se može javiti u bilo kojoj narednoj trudnoći. Tada simptomi nastaju ranije, a izgled je kožnih promjena puno jače izražen (11, 32). U samo 5-8% slučajeva narednih trudnoća nema simptoma (9, 19). Objašnjenje ovog fenomena je, prema nekim autorima, u kompletnoj kompatibilnosti HLA-DR antigena između majke i fetusa, ali točan mehanizam još uvijek se ne zna (32). S obzirom da je PG rijetka autoimunosna bulozna bolest, rizik bolesti u novorođenčeta je teško procijeniti. Dosadašnji podaci govore u prilog dobroj prognozi uz mogućnost preranog poroda u 20% do 34% slučajeva i niske porođajne težine novorođenčeta za dob (16, 28). Broj spontanih abortusa kod bolesnica oboljelih od PG je od 5-20% (6, 28), a najčešće se, u oko 77.3% slučajeva, javlja u prvom trimestru (19).

Neonatalni oblik bolesti zastupljen je u 5-10% djece (4, 16). Obično se radi o blagoj kliničkoj slici koja spontano prolazi u nekoliko dana ili tjedana (4), međutim zbog nerazvijenog imunskog sustava novorođenčeta moguće su superinfekcije (11, 16, 32). Obično se nalazi eritematozni, urtikalni ili vezikularni osip, ali i drugi kožni oblici poput žućkastih plakova na eritematoznoj podlozi ili napetih bula (6, 16). Kožne lezije u novorođenčadi nastaju zbog pasivnog prijenosa imunoglobulina. Objavljen je slučaj u kojemu su protutijela iz seruma novorođenčeta skoro identičnog titra kao i protutijela u serumu majke. S obzirom da neonatalne lezije nestaju puno prije (nekoliko tjedana) nego što

nestanu patogena protutijela iz seruma, pretpostavlja se kako postoji još faktora osim BP180 koji imaju ulogu u razvoju neonatalnog PG (33).

Kao diferencijalna dijagnoza PG u obzir se mora uzeti: bulozni pemfigoid, linearna IgA dermatoza, urtikarija, multiformni eritem, kontaktni dermatitis, herpetiformni dermatitis, medikamentne erupcije, bulozni oblik Sweet sindrom, papularni dermatitis u trudnoći, prurigo u trudnoći, folliculitis pruriticus specifičan za trudnoću, scabies i druge dermatoze (7, 11).

PG se može lako zamijeniti za polimorfnu erupciju u trudnoći (PUPP). PUPP je najučestalija dermatoza specifična za trudnoću i uglavnom obolijevaju žene tijekom posljednjeg trimestra prve trudnoće, bez pojavljivanja u narednim trudnoćama i bez ikakvog značajnijeg utjecaja na majku i dijete. Klinički se može prezentirati s urtikalnim papulama i plakovima te se zato teško razlikuje od prebulozne faze PG, iako PUPP uglavnom pošteđuje periumbilikalno područje i razvija se u području strija. Uglavnom su klinička slika i anamneza dovoljne za postavljanje dijagnoze, međutim ukoliko je klinička slika nejasna, najefektivniji način za razlikovanje ova dva entiteta je direktna imunofluorescencija (DIF) kože u perilezijskom području. DIF je s jedne strane gotovo uvijek negativan u bolesnica s PUPP, a s druge uvijek pozitivan za C3 komponentu komplementa u PG. BP180 NC16a ELISA test je također jedan od brzih testova u diferencijalnoj dijagnozi PG i PUPP jer je jednostavan za izvođenje te visoko osjetljiv i specifičan (16).

### **3.3 DIJAGNOZA**

Dijagnoza PG postavlja se na temelju kliničke slike, a potvrđuje biopsijom i patohistološkim nalazom te direktnom imunofluorescencijom. Daljnja dijagnostika uključuje indirektnu imunofluorescenciju (IIF) i imunoenzimski test (ELISA). Periferna eozinofilija javlja se u 50% bolesnica i može biti povezana s težim oblicima bolesti (34). Bolesnice mogu imati povišene vrijednosti imunoglobulina, sedimentacije eritrocita, faktora akutne upale i antitiroidnih protutijela (11).

Zbog različite kliničke prezentacije PG histopatološki su nalazi različitog izgleda ovisno o eflorescenciji koja se bioptira. Rane urtikarijske promjene karakterizira superficijalni i duboki perivaskularni infiltrat upalnih stanica: limfocita, histiocita i mnogobrojnih eozinofila (koji su najučestaliji histopatološki nalaz), spongioza i nekroza bazalnih stanica na vrhu dermalnih papila te edematozni papilarni dermis. Limfociti se skupljaju duž zone bazalne membrane. Bulozne lezije uglavnom pokazuju subepidermalne mjehure s velikim brojem

eozinofila i edemom te miješanim upalnim infiltratom u dermisu od limfoidnih stanica, neutrofila i eozinofila (6, 14, 16).

DIF je najznačajnija pretraga koja prikazuje linearne depozite C3 komponente komplementa duž zone bazalne membrane (ZBM) u 100% slučajeva (35). Istovremeni nalaz linearnih depozita IgG (uglavnom IgG1 i IgG3 podskupine), IgA i C3 frakcije komplementa na ZBM prisutno je u 30-40% bolesnica (4, 36). IgG klasa protutijela, tzv. herpes gestationis faktor, aktivacijom komplementa ostvaruje toksičan učinak na staničnu membranu i ima bitnu ulogu u nastanku buloznih dermatoz (11). Ta se protutijela mogu prenijeti s majke na dijete te se smatra da doprinose preranom porodu, niskoj porođajnoj težini te buloznim i papularnim lezijama novorođenčeta (u oko 25% slučajeva) i visokoj učestalosti prijevremeno rođene djece (11, 32, 35). DIF metodom mogu se otkriti properdin, komponente C1q, C4, C5, fibrin i faktor B (9, 16). Nalaz DIF-a može biti pozitivan od 6 mjeseci do 4 godine nakon remisije kliničkih simptoma (9). Slični se depoziti nalaze i na ZBM epitela amniona i u koži novorođenčeta (16).

Cirkulirajuća protutijela (HG faktor) na antigenske strukture bazalne membrane otkrivaju se u serumu putem IIF u samo 15-25% slučajeva (6, 16), a C3 komponenta komplementa u 90% seropozitivnih bolesnica (16).

Dostupni su različiti oblici ELISA metode, ovisno o antigenu koji se koristi za detekciju protutijela, kao što su: cijela NC16A domena, cijela ekstracelularna domena kolagena XVII ili specifična epitopska regija u NC16A domeni (16). Neki autori preporučuju NC16A ELISA za serodijagnostiku PG s obzirom da je njena osjetljivost i specifičnost veća u odnosu na druge imunološke tehnike (37). Zanimljive su neke studije koje su pokazale kako razina protutijela u serumu koja je detektirana ovom metodom korelira s aktivnošću bolesti (38). Stoga bi u budućnosti postojala mogućnost korištenja ove metode kao monitora progresije bolesti i planiranja daljnje terapije, posebice u bolesnika koji nemaju lezije na koži, a primaju terapiju (16).

### **3.4 LIJEČENJE**

Zbog izgleda kožnih promjena, PG je bolest koja dovodi do izrazitog psihološkog stresa trudnice i njene obitelji. Stoga je potreban taktičan pristup bolesnici koji uključuje objašnjenje mogućih ishoda trudnoće, mogućost ponavljanja bolesti i utjecaj kontracepcijske terapije u budućnosti. Mogućnosti liječenja su značajno ograničene zbog potencijalnog



djelovanja lijekova na fetus tijekom intrauterinog razvoja te putem dojenja i postpartalno. Niska incidencija ove bolesti ograničava eventualna prospektivna istraživanja dovoljne statističke značajnosti. Preporuke i smjernice se ne smiju bazirati samo na pojedinim kliničkim slučajevima, stoga je potreban individualan pristup bolesnici temeljen na kliničkom iskustvu. Napredak laboratorijskih istraživanja te povećan broj kliničkih studija posljednjih godina omogućili su poznavanje nekoliko patogenetskih elemenata što će omogućiti razvoj ciljane terapije za PG. Internacionalna baza podataka dovela bi ne samo do većih prospektivnih studija, nego i do boljeg razumijevanja PG, boljeg pristupa bolesnicama, terapiji i kontroli bolesti.

Iako dermatosa spontano nestaje postpartalno, liječenje je potrebno kako bi se prevenirala pojava novih kožnih lezija, neugodnih subjektivnih osjećaja svrbeža i pečenja koje umanjuju kvalitetu života trudnice. U blažim oblicima bolesti lokalni kortikosteroidi glavni su izbor u terapiji tijekom trudnoće i postpartalno. Mogući prijenos kortikosteroida primijenjenih u lokalnom obliku na novorođenče putem laktacije je minimalan. Visokopotentni steroidi ne smiju se nanositi direktno na bradavicu zbog eventualne pojave jatrogene hipertenzije u djeteta (39). Za srednje tešku kliničku sliku ranih urtikalnih lezija ili premenstrualnih egzacerbacija koristi se kombinacija potentnih lokalnih steroida i oralnih antihistaminika (32). Većina bolesnica zahtjeva terapiju sustavnim kortikosteroidima.

Preporučene početne doze prednizolona su od 10-40 mg/dan kroz 3 dana. Ukoliko se ne pojavljuju nove lezije nakon tog perioda, ta se doza snižava na dozu održavanja (1-2 tjedna) te postepeno smanjuje ili potpuno ukine (6, 32, 39). U težim slučajevima potrebne su više doze (0.5-1 mg/kg tjelesne težine) (4, 15). Moguća posljedica dugotrajne terapije peroralnim kortikosteroidima je intrauterino zaostajanje u rastu, što se prati ultrazvukom i adrenalna supresija u neonatusa (16). Ukoliko se dijagnosticira intrauterino zaostajanje u rastu mora se razmotriti mogućnost inducirano poroda prema postavljenim smjernicama za nedonošćad.

Prednizolon se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama (0.02 do 0.074%), tako da su doze do 40 mg sigurne za primjenu (39). Preporučeno je ne dobiti 4 sata nakon primjene terapije kako bi se izbjegao vrhunac koncentracije (eng. „*peak level*“) prednizolona u majčinoj plazmi i mlijeku (39).

Antihistaminici prve generacije lako prolaze krvno-moždanu barijeru te je poznat njihov sedirajući učinak. U studiji provedenoj na dojiljama koje su koristile antihistaminike radi sezonske alergije, 22.6% majki je primijetilo promjenu ponašanja novorođenčadi u

smislu iritabilnosti, letargičnosti i slabog spavanja (40). Stoga se preporučuju nesedirajući antihistaminici druge generacije (39).

Visoke doze intravenski primijenjenog imunoglobulina G kombinirane s ciklosporinom ili kortikosteroidima, dovele su do remisije u slučajevima gdje primjena samih kortikosteroida nije bila učinkovita (16). Međutim, Američka akademija za pedijatriju preporuča izbjegavanje ciklosporina tijekom laktacije zbog citotoksičnosti (41). Ukoliko majka odluči dojiti tijekom primanja terapije, dijete se mora monitorirati i pratiti eventualne znakove toksičnosti poput edema, tremora, hirzutizma, hipertenzije i epileptičnih napada te se obavezno prati razina lijeka u plazmi kako majke, tako i djeteta (39).

Iako se rituksimab pokazao učinkovitim u liječenju teških, perzistentnih oblika PG (16), njegova primjena nije preporučljiva zbog negativnog utjecaja na razvoj djetetovog gastrointestinalnog sustava (39). Ukoliko se koristi tijekom laktacije, potrebno je kontrolirati razinu B-limfocita djeteta (39).

U prošlosti se razmatrala uporaba metotreksata (MTX) za terapiju PG. Dosadašnja istraživanja pokazuju kako se ovaj lijek zadržava u tkivima mjesecima, posebice u neonatalnom gastrointestinalnom sustavu te tkivu jajnika (42). Smatra se da postoji poveznica nakupljanja MTX i nerazvijene renalne funkcije novorođenčeta (39). MTX je kontraindiciran tijekom dojenja (39). Plazmafereza, ciklofosamid, azatioprin i dapson imaju potencijalne nuspojave te se stoga mogu razmatrati samo u najozbiljnijim slučajevima u kombinaciji s kortikosteroidima (11). Niti jedan lijek nije 100% siguran u trudnoći, a propisivanje lijekova u prvom trimestru trudnoće treba, ukoliko je moguće, izbjegavati (6).

## **4 POLIMORFNA ERUPCIJA U TRUDNOĆI**

Polimorfna erupcija u trudnoći (PUPP) je najčešće dijagnosticirana pruritična dermatosa specifična za trudnoću, koja se pojavljuje tijekom trećeg trimestra trudnoće, a rijetko i postpartalno (6, 13, 43). Najčešće se pojavljuje između 35. i 39. tjedna trudnoće (44). Uglavnom se javlja u prvotkinja (70%) i višeplođnih trudnoća (45). Incidencija PUPP-a je 2.9-16% (6, 46).

PUPP se pojavljuje u jedne od 130 do 300 trudnica (6, 44, 46). U literaturi postoje brojni sinonimi zbog različite kliničke slike kojom se prezentira: pruritične urtikarijalne papule i plakove u trudnoći (eng. *pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy*),

toksični eritem u trudnoći, toksemični osip u trudnoći i kasni početak pruriga u trudnoći. Naziv „polimorfna erupcija u trudnoći“ predložili su 1982. godine Holmes i Black kako bi naglasili široki klinički spektar ove bolesti (13).

#### **4.1 ETIOLOGIJA I PATOGENEZA**

Patogenetski mehanizam ove dermatoze još je uvijek nepoznat. Faktori iz tkiva placente, promjene razine hormona i oštećenje vezivnog tkiva s posljedičnom pretvorbom ne-antigenih molekula u antigene, predloženi su kao mogući okidači (45). Smatra se da je uloga spolnih hormona u PUPP-u značajna. Zabilježen je slučaj višeploidne trudnoće u kojoj je bila visoka razina estrogena i povećana receptivnost za progesteron u kožnim promjenama bolesnice (44). U istraživanju višeploidnih trudnoća provedenog na 138 trudnica zabilježena je pojava PUPP-a od 14% u trudnica koje su nosile trojke, a 2.9% u trudnica s blizanačkom trudnoćom (47). Trudnice koje prekomjerno dobiju na težini tijekom trudnoće obično imaju težu kliničku sliku (6). Moguće je da zbog rastezanja kože abdomena nastaje oštećenje vezivnog tkiva i posljedična konverzija ne-antigenih molekula kolagena u antigene, koji pokreću upalni proces unutar strija (6, 47). Druga teorija govori o mikrokimerizmu kao mogućem „okidaču“ PUPP-a (48). Naime, prisutnost fetalne DNA u majčinoj koži moguća je posljedica migracije fetalnih stanica (vjerojatno u trećem trimestru) (48). U istraživanju provedenom na 10 trudnica s PUPP-om i 26 zdravih trudnica, DNA muškog fetusa detektirana je metodom lančaste reakcije polimeraze u kožnim lezijama 6 od 10 bolesnica (48). Zdrave su trudnice bile negativne za prisutnost DNA fetusa u dermisu ili epidermisu (48). Ne postoji poveznica određenih HLA genotipa i PUPP-a. Stoga se smatra kako PUPP nije autoimunosna bolest (44). Pojava bolesti u narednim trudnoćama ili pak tijekom menstruacije i uzimanja oralnih kontraceptiva nije zabilježena (44). PUPP se smatra dermatozom specifičnom za trudnoću koja ne utječe na mortalitet i/ili morbiditet majke i djeteta (45).

#### **4.2 KLINIČKA SLIKA**

Klinička slika je u početku karakterizirana pojavljivanjem eritematoznih papula i urtika veličine 1-2 mm i plakova periumbilikalno u području abdominalnih strija. Umbilikus je obično pošteđen (za razliku od bolesnica s PG-om) (6). Kožne promijene šire se na bedra, gluteuse, noge, ruke, te rijede stopala i šake (43, 46). Lice je u pravilu pošteđeno (8). U jednom slučaju jedнопloidne trudnoće, PUPP je nastao 4 tjedna nakon poroda, a manifestirao

se i osipom na licu (49). U istraživanju koje je uključivalo 15 trudnica s PUPP-om, dvije su trudnice imale kožne promjene isključivo na donjim ekstremitetima (50). Pojedine erupcije nestaju nekoliko dana nakon pojavljivanja, no ubrzo se pojavljuju nove, popraćene intenzivnim svrbežom koji može u bolesnica izazvati nesanicu. Promjene regrediraju 1-2 tjedna prije ili nakon porođaja (6).

Studija koju su proveli Aronson i suradnici uključila je 57 bolesnica s dijagnozom PUPP-a (51). Na temelju izgleda kožnih lezija bolesnica odredili su tri tipa kožnih promjena:

- 1) urtikarijske papule i plakovi (tip I)
- 2) eritem, papule ili vezikule (tip II)
- 3) kombinacija I i II tipa (tip III)

14 od 57 trudnica u početku je imalo kožne promjene na rukama, zapešćima, bedrima, nogama, stopalima i licu. Samo su bolesnice koje su bolovale od tipa I PUPP-a imale pošteđeno lice, dlanove i tabane. Vrijeme nastanka bolesti, broj dosadašnjih trudnoća i DIF nisu pokazivali razlike između pojedinih tipova. PUPP se razvio u naknadnim trudnoćama u samo 3 od 57 bolesnica iz ove studije (51).

Retrospektivna analiza provedena na 181 trudnici pokazala je veću učestalost PUPP-a u primigravida (70%), u kasnoj trudnoći (83% u 34±5 tjednu trudnoće) ili u postpartalnom periodu (15%) (45). Najčešće su bili zahvaćeni adomen i bedra (97%) (45). Generalizirana klinička slika s afekcijom lica, dlanova i tabana nije zapažena. Pruritične urtikarijalne papule i plakovi bile su glavne morfološke pojave na početku bolesti (98%), a 51% bolesnica je kasnije razvilo polimorfne oblike u vidu eritema, vezikula i targetoidnih lezija (45). Lokalna terapija kortikosteroidima i biljne kupke bile su dovoljne za kontrolu simptoma u većine slučajeva. Kožne promjene su se povukle u svih bolesnica do 7 tjedna postpartalno. Višepodne trudnoće su obuhvaćale 13% slučajeva (45). Pretjeran porast tjelesne težine zapažen je u čak 78% bolesnica (45). Nije zabilježen ni jedan slučaj neonatalnog oblika bolesti, fetalnog distresa ili intrauterinog zaostajanja u rastu (45).

Diferencijalno-dijagnostički treba isključiti urtikarijski oblik PG, medikamentne osipe, multiformni eritem, kontaktni dermatitis, urtikarije, ugrize i ubode kukaca, svrab, *pityriasis rosea* i druge dermatoze specifične za trudnoću (7, 44).

### **4.3 DIJAGNOZA**

Laboratorijski nalazi kod PUPP-a obično su unutar referentnih vrijednosti. Histološki nalaz nije specifičan. Histopatologija često pokazuje dermalni perivaskularni infiltrat limfocita i histiocita s vaskularnim edemom i edemom dermalnih papila (6, 46). Povremeno se nađu eozinofili. Rijetko se vide cirkumskriptna spongioza i parakeratoza (6).

Imunohistokemijska istraživanja pokazuju infiltrate koji se sastoje uglavnom od pomoćnih T limfocita (44). Direktna imunofluorescencija je u pravilu negativna i stoga je „zlatni standard“ u dijagnostici za razlikovanje PG od PUPP-a. Opisani su slučajevi s minimalnim vaskularnim depozitima IgM i C3 komponente komplementa duž ZBM te IgA depozita na stijenkama krvnih žila u bolesnica koje su bolovale od PUPP-a (44).

### **4.4 LIJEČENJE**

Temelj liječenja PUPP-a je sprječavanje svrbeža. Lokalna primjena kortikosteroidnih krema, tekućeg pudera s anestezinom ili lokalnim anestetikom, cinkom ili s dodatkom 5% ihtiola, dovoljna je u većini slučajeva (6). Kod diseminiranih kožnih promjena potrebna je sustavna terapija kortikosteroidima (prednizolon u dozi od 20-40 mg/dan) tijekom 3-5 dana, zatim smanjivanje doze tijekom sljedećih 7-14 dana za 5 mg svaka 2-3 dana (6). Antihistaminici nisu djelotvorni. U dva prikaza slučaja prezentirane su bolesnice s atipičnom slikom PUPP koja nije prolazila unatoč intenzivnoj terapiji (52). Zbog subjektivno nepodnošljivog osjećaja svrbeža učinjeni su porođaji carskim rezom, a simptomi su se povukli nekoliko dana nakon porođaja (52). Kožne promjene i simptomi u bolesnica s PUPP-om reagiraju na terapiju unutar nekoliko dana i potpuno se povlače nakon porođaja. Simptomi i kožne promjene mogu spontano regresirati i bez liječenja (6, 46).

## **5 INTRAHEPATALNA KOLESTAZA U TRUDNOĆI**

Svrbež se općenito u trudnoći javlja u 14-20% slučajeva (53). Međutim, pri izrazitom svrbežu, bez primarnih kožnih lezija, u posljednjem trimestru trudnoće, treba pomisliti na intrahepatalnu kolestazu u trudnoći (ICP). ICP se javlja nakon 30-og tjedna trudnoće u 80% slučajeva (53). Sinonimi za ICP su: prurigo gravidarum, pruritus gravidarum, benigna rekurentna intrahepatalna kolestaza, žutica u trudnoći i opstetička kolestaza (6). Postoji značajna geografska varijacija u incidenciji ICP koja se dovodi u vezu s okolišnim i

dijetetskim faktorima. Bolest je učestala u čileanskih Araucanian Indijanki (čak 24%) te u Boliviji i Skandinaviji (3%) (53). Incidencija u Europi je relativno niska (0.1-1.5%) (53). ICP se ponavlja u narednim trudnoćama u 60-70% slučajeva, a zabilježene su i obiteljske pojave bolesti (54). Zbog toga se smatra kako postoji genetska predispozicija za ovu bolest (53).

## **5.1 ETIOLOGIJA I PATOGENEZA**

Etiologija ICP je multifaktorijalna. Pretpostavlja se značajna uloga hormonalnih, genetičkih i okolišnih čimbenika. Mehanizam kojim estrogeni i ostali steroidi uzrokuju blokiranje sekrecije žuči nije do kraja razjašnjen. Estrogeni interferiraju sa sekrecijom žučnih kiselina na bazolateralnoj i kanalikularnoj membrani hepatocita. Estriol-16 $\alpha$ -d-glukuronid je estrogenski metabolit čija je razina povišena u većini trudnoća. U provedenim istraživanjima na životinjama imao je kolestatsko djelovanje (53, 55). Djelovao je smanjujući fluidnost sinusoidalne membrane hepatocita i posljedično smanjujući aktivnost Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaze. Kao rezultat javlja se poremećaj u koncentraciji Na<sup>+</sup> i K<sup>+</sup> iona s obje strane membrane (56), što dovodi do nakupljanja žučnih kiselina unutar hepatocita. Neki autori postavljaju hipotezu kako estrogen regulira funkciju mikrofilamenata aktina unutar hepatocita i tako djeluje na sekreciju žuči (53).

Progesteroni inhibiraju djelovanje hepaticne glukuronil-transferaze i tako smanjuju eliminaciju estrogena i pojačavaju njihov učinak. Profil progesteronskih metabolita u serumu bolesnica s ICP-om značajno se razlikuje od onog u zdravih trudnica i specifičan je. Monosulfati ili disulfati progesteronskih metabolita (3 $\alpha$  i 5 $\alpha$  izomeri) povišeni su u bolesnica oboljelih od ICP (53). Povišena je i razina 3 $\alpha$ -hidroksiliranih steroida koja je selektivni parametar za dijagnozu ICP-a (53). Smanjena je ekskrecija progesteronskih metabolita. Pretpostavlja se kako zbog povišene razine sulfatnih progesteronskih metabolita u serumu dolazi do maksimalne saturacije transporta za proteine na membranama hepatocita (54).

## **5.2 KLINIČKA SLIKA**

Svrbež najčešće počinje na dlanovima i tabanima, širi se na područje abdomena, nogu i glutealno s ubrzanom generalizacijom na cijelo tijelo. Može se javiti blaga mučnina, anoreksija i osjećaj neugode u gornjem desnom kvadrantu abdomena. Žutica se može vidjeti u 20% bolesnica, 2-4 tjedna nakon pojave generaliziranog svrbeža (53). Povezana je sa

subkliničkom steatorejom i povećanim rizikom za krvarenje (53). Simptomi su posebice izraženi noću. Zbog izrazitog svrbeža, iako nema primarne kožne lezije, mogu nastati diseminirane linearne ekzorijacije (6). Svi se simptomi povuku 2-4 tjedna nakon porođaja, a ponavljaju se u narednim trudnoćama ili pri uzimanju oralnih kontraceptiva (40-88%) (6). Eventualni povećani rizik za nastajanje kolelitijaze nije utvrđen (53).

ICP je povezan sa značajnim fetalnim rizikom kao što su fetalni distress, porod prije termina, intrauterina asfiksija te nedonošenost. Opisana je i intrauterina smrt (6 od 56 trudnoća u jednoj studiji) (6). Ove komplikacije govore o ICP-u kao patološkom stanju, a patogenetski je mehanizam nepoznat. Obdukcije placenti pokazale su znakove akutne anoksije (53, 57). Često se nedonoščad nalazi u mekonijском amnionu što može dovesti do akutne opstrukcije umbilikalne vene (58). *In vitro* istraživanja govore o povećanom prelasku žučnih kiselina s majke na dijete preko placente što dovodi do vazokonstrukcije palcentarnih korionskih vena (59). Fetalne komplikacije u ICP-u uzrokovane su smanjenom fetalnom eliminacijom toksičnih žučnih kiselina (53). Preporučuje se monitoriranje kardiotokografom jednom tjedno od 34-tog tjedna gestacije. Indukcija porođaja je preporučena u 38-om tjednu za srednje teške oblike bolesti, a u 34-om tjednu za teške slučajeve (60). Zbog nerazvijenosti fetalnih pluća u tom periodu potrebno je i farmakološko liječenje. Stoga neki autori preporučuju porod nakon 36 tjedna radi maturacije fetalnih pluća (53, 61).

Diferencijalna dijagnoza ICP bez žutice uključuje druge dermatoze specifične za trudnoću, alergijske reakcije, atopijski dermatitis, infekciju kandidom i trihomonijazom te svrbež zbog nastanka strija. Specifične dermatoze za trudnoću poput pruriga u trudnoći mogu se eliminirati zbog primarnih kožnih lezija. ICP s ikterusom potrebno je razlikovati od akutne ozljede jetre, preeklampsije komplicirane povećanim razinama jetrenih enzima, virusnog hepatitisa, medikamentne erupcije i opstruktivne bilijarne bolesti (hemolitičkih i metaboličkih bolesti) (7).

### **5.3 DIJAGNOZA**

Laboratorijski nalazi pokazuju značajno povišenu razinu žučnih kiselina u serumu (4, 6). Razine žučnih kiselina u serumu koreliraju s težinom kliničke slike. Često se nalaze blago povišeni: kolesterol, trigliceridi, fosfolipidi, transaminaze, alkalna fosfataza, 5'-nukleotidaza i lipoprotein X. Bilirubin je značajnije povišen u bolesnica s ikteričnim oblikom (53). Malapsorpcija masti koja nastaje sekundarno, može dovesti do gubitka tjelesne težine, deficijencije vitamina K i produženog protrombinskog vremena (62). Biopsija kože nije

indicirana jer nema primarnih kožnih promjena. Biopsija jetre pokazuje nespecifiču kolestazu sa široko dilatiranim žučnim kanalima, žučnim pigmentom u parenhimu i minimalnim upalnim promjenama. Imunofluorescentni testovi su negativni (53).

## 5.4 LIJEČENJE

Blaži oblici bolesti liječe se simptomatskom terapijom uljnim kupkama i tekućim puderom s anestezinom, lokalnim anestetikom, cinkom ili 5%-tnim girodalom (6). Sustavni antihistaminici nisu djelotvorni. Liječenje fenobarbitalom, aktivnim ugljenom i S-adenozilmetioninom imaju ograničen uspjeh te se ne preporučuju (63, 64). Kolestiramin se ne preporučuje iz više razloga. Terapija kolestiraminom mora trajati nekoliko dana kako bi se smanjio intenzitet svrbeža, a ne utječe na abnormalne biokemijske parametre. Osim toga, kolestiramin precipitira vitamin K te ih je potrebno davati u različito vrijeme. Nedostaje randomizirana, placebo-kontrola studija učinka kolestiramina na temelju koje bi se procijenio točan klinički učinak ovog lijeka. Rampone i suradnici proveli su istraživanje na 80 trudnica koje su liječene kolestiraminom (65). Uspješnost lijeka bila je čak 70% (65).

U težim slučajevima liječenje se provodi ursodeoksikolinskom kiselinom (UDCA, 15 mg/kg/dnevno) kroz 3 tjedna i vitaminom K (6). UDCA je hidrofilna žučna kiselina koja mijenja relativne koncentracije žučnih kiselina, povoljno utječe na litogenski indeks žuči i poboljšava jetrenu funkciju u teškim kolestatskim bolestima jetre. Djeluje protektivno na žučne vodove disperzijom kolesterola iz kamenca, stimulira ekskreciju hepaptotoksičnih molekula i sulfatnih progesteronskih metabolita (66). Ovaj lijek reducira razine žučnih kiselina u majčinom mlijeku, umbilikalnoj krvi i plodnoj vodi. Četiri randomizirane, kontrolirane studije potvrdile su dozu između 450 i 1200 mg UDCA na dan kao izrazito učinkovitu u kontroli svrbeža i jetrene disfunkcije u bolesnica s ICP-om (67–70). U usporedbi s kolestiraminom, UDCA djeluje brže i ima bolji učinak na intenzivan svrbež i biokemijske parametre. UDCA je sigurna za primjenu, ne ostavlja posljedice na majku niti na dijete te je lijek prve linije kod teških oblika ICP. Ipak, potrebna je randomizirana studija na velikom uzorku kako bi UDCA bio odobren od strane Agencije za hranu i lijekove (eng. *Food and Drug Administration*) i ostalih agencija za lijekove (53).



## **6 ATOPIJSKA ERUPCIJA U TRUDNOĆI**

Atopijska erupcija u trudnoći (AEP) relativno je novi entitet. Opisan je prvi puta 2006. godine (8). Obuhvaća tri dermatoze specifične za trudnoću: egzem trudnica (atopijski dermatitis, EP), prurigo u trudnoći (PP) i pruritični folikulitis u trudnoći (PF) (8). U retrospektivnom istraživanju na 505 trudnica koje su bolovale od dermatosa specifičnih za trudnoću, revidirana je i reklasificirana podjela ovih dermatosa na temelju sličnosti kliničke slike i učestalosti pojedinih dermatosa (8). Egzem u trudnoći bio je najučestaliji oblik dermatoze (251 trudnica, 49,7%). Prurigo u trudnoći i pruritični folikulitis u trudnoći rijetko se pojavljuju. Zbog brojnih kliničkih i histopatoloških sličnosti udruženi su u navedeni novi kompleks bolesti sa zajedničkim nazivom AEP. AEP se javlja značajno ranije od drugih dermatosa specifičnih za trudnoću. Pojava prije zadnjeg trimestra javlja se u 75% slučajeva (8).

### **6.1 EGZEM TRUDNICA (ATOPIJSKI DERMATITIS)**

Egzem trudnica javlja se u prvom ili drugom trimestru trudnoće, najčešće u primigravida i jednoplodnih trudnoća (4, 8). Trudnice su najčešće u dobi od 30 godina (8). Klinička slika može biti raznolika. Uglavnom se javljaju papule koje mogu biti folikularne, grupirane ili diseminirane u obliku egzantema (8). Promjene na koži praćene su svrbežom. Oko 20% bolesnica u anamnezi ima osobnu ili obiteljsku sklonost atopiji (4). U oko 20% bolesnica dolazi do egzacerbacije prethodno manifestnog atopijskog dermatitisa (6) .

U ostalih 80% slučajeva, bolest se prvi put pojavljuje u trudnoći, najčešće na tipičnim mjestima (lice, vrat, dekolte, fleksurni dijelovi udova, bradavice, abdomen i gluteus) (5, 6).

Ukupni je serumski IgE povišen u 71% bolesnica (8). Histološka je slika nespecifična. U papilarnom dermisu nalazi se limfo-histiocitarni upalni stanični infiltrat i malobrojni eozinofili (6). Testovi imunohistokemije su negativni.

Liječenje se provodi lokalnim antipruritičnim sredstvima, lokalnim kortikosteroidima i antihistaminicima druge generacije. Loratidin i cetirizin su sigurni za primjenu u trudnoći i u periodu laktacije (39). Kod generalizirane kliničke slike uvodi se kratkotrajna sustavna kortikosteroidna terapija (6). Egzem u trudnoći nije evidentiran kao rizičan za majku i dijete.

## 6.2 PRURIGO U TRUDNOĆI

Prurigo u trudnoći (PP) relativno je česta i benigna dermatoza specifična za trudnoću. Njeni su sinonimi: Besnierov sindrom, prurigo gestationis i prurigo herpetiformis. Pojavljuje se između 25. i 30. tjedna trudnoće, iako su zabilježeni pojedini slučajevi i u prva dva tromjesečja (35). PP čini 6% svih dermatozu u trudnoći (5). Incidencija ove dermatoze je od 1:300 do 1:450 trudnoća (6). Javlja se u obliku malih pruritičnih seropapula veličine do 1 cm, ponekad u obliku folikularnih lezija (bez vezikula), smještenih uglavnom na trupu i ekstenzornim stranama donjih ekstremiteta i proksimalnog dijela ruku. Kožne su promjene praćene jakim svrbežom. Na mjestu papula nastaju ekzorijacije i erozije koje cijele, te na njihovom mjestu nastaju rezidualne hiperpigmentacija. Etiopatogeneza bolesti nije poznata. Bolest se češće javlja u bolesnica sklonih atopiji (atopijski dermatitis, astma, alergijski rinitis, povišene vrijednosti IgE) (35). Pojedini autori smatraju kako je prurigo u trudnoći jedan oblik gestacijskog progesteronskog dermatitisa, dok drugi drže kako se radi o varijanti PUPP-a (5, 6).

Kako bolest napreduje, osim ekstenzornih strana udova postaju zahvaćeni i dorzalni dijelovi te trbuh (8, 35). Bolest traje tokom cijele trudnoće, a spontano se povlači postpartalno. Laboratorijski nalazi ne pokazuju odstupanja (ali se rutinski rade zbog diferencijalne dijagnoze s ICP) (11). DIF i IIF su negativni. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike. Diferencijalna dijagnoza uključuje: gestacijski pemfigoid (PG), prurigozni oblik atopijskog dermatitisa, scabies i Duhringov herpetiformni dermatitis (6). Liječenje je simptomatsko. Lokalno se primjenjuje tekući puder s anestezinom, oralni antihistaminici te rijetko kada sustavni kortikosteroidi (6). Nakon porođaja promjene spontano regrediraju najkasnije do 3 mjeseca postpartalno. Fetalni rizik nije zabilježen. Uglavnom se ne pojavljuje u idućim trudnoćama (35). U istraživanju koje su proveli Ambros-Rudolph i suradnici, PP je bio češći u multigravida (75%) (8). Simptomi su se pojavili isključivo u trećem trimestru i to najprije na ekstenzornim stranama udova (samo je jedna bolesnica imala prvotnu pojavu PP u području abdomena) (8).

### 6.3 FOLLICULITIS PRURITICA

Folliculitis prurítica (FP) je relativno česta (1:3000), benigna dermatoza koja spontano regredira, a pojavljuje se u 2 i 3 trimestru trudnoće. Prema nekim autorima, incidencija PF je vjerovatno i veća jer se ova dermatoza često teško razlikuje od s bakterijskog folikulitisa, akne ili PUPP-a (32, 35). Etiologija bolesti nije poznata. Spontano se povlači unutar mjesec dana od porođaja. Smatra se da bi promjene u razini estrogena i progesterona mogle imati ulogu u njenoj patogenezi. Recidivi ove bolesti su rijetki. Zabilježen je samo jedan slučaj koji je povezan s preranim porodom (35). Pruritični folikulitis karakteriziran je pojavom eritematoznih papula veličine 3-5 mm i sterilnih pustula unutar dlačnih folikula. Najčešće se promjene nalaze na području leđa, gornjeg dijela abdomena te se potom šire na ekstremitete. Kožne promjene nalikuju steroidnim aknama (5). Iako se nalazi u samom nazivu ove dermatoze, pruritus ne mora uvijek biti prisutan. PF spontano regredira nekoliko tjedana nakon porođaja.

Diferencijalnodijagnostički treba isključiti infektivni folikulitis i ostale oblike folikulitisa (6). Histološki nalaz pokazuje sterilne folikularne pustule i akutni folikulitis. Nalaze se neutrofili, limfociti, makrofagi i eozinofili (35). Imunofluorescentni testovi su negativni. Terapija je simptomatska. Primjenjuju se lokalni preparati s 10% benzoil-peroksidom i 1% hidrokortizonom te terapija UVB zrakama koja ima ograničenu učinak (5).

## 7 ZAKLJUČAK

Trudnoća je fiziološko stanje koje može biti udruženo s brojnim imunološkim, metaboličkim, endokrinološkim i vaskularnim promjenama, a koje mogu dovesti do fizioloških i patoloških promjena na koži i njeznim aneksima.

Dermatoze specifične za trudnoću su heterogena skupina kožnih bolesti koje se pojavljuju u trudnoći i postpartalnom periodu, a gotovo su uvijek praćene subjektivnim osjećajem svrbeža. Utjecaj ovih kožnih bolesti i njihovog liječenja na ishod i tijek trudnoće je raznolik. Kliničke slike dermatosa ove skupine su različite, a izgled kožnih promjena dovodi do izrazitog psihološkog stresa trudnice i njene obitelji. Stoga je potrebno pravodobno prepoznavanje i dijagnoza dermatosa specifičnih za trudnoću kako bi se zaustavila progresija simptoma i mogući nepovoljni ishodi na trudnoću.

Zbog nespecifične terapije i relativno male baze podataka kliničkih slučajeva, ova skupina bolesti zahtjeva daljnja kontrolirana istraživanja. Veliki izazov u budućnosti je otkrivanje točnog etiopatogenetskog mehanizma ove skupine bolesti koji dovodi do pokretanja imunološkog odgovora bolesnica, a koji bi riješio problem odgovarajućeg liječenja i dao objašnjenje za raznolike kožne manifestacije dermatosa specifičnih za trudnoću.

## 8 LITERATURA

1. Ouzounian JG, Elkayam U. Physiologic changes during normal pregnancy and delivery. *Cardiol Clin* 2012;30(3):317–29.
2. Đemliš J, Orešković S. Fetalna medicina i opstetricija. Medicinska naklada; 2014.
3. Dschietzig T, Richter C, Bartsch C, Laule M, Armbruster FP, Baumann G i sur. The pregnancy hormone relaxin is a player in human heart failure. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 2001;15(12):2187–95.
4. Ambros-Rudolph CM. Dermatoses of pregnancy - clues to diagnosis, fetal risk and therapy. *Ann Dermatol* 2011;23(3):265.
5. Stanimirović A, Đemliš J, Orešković S. Kožne bolesti i trudnoća. U: Fetalna medicina i opstetricija. Medicinska naklada; 2014. Str. 519-531.
6. Ljubojević Hadžavdić S, Lipozenčić J, Ljubojević Grgec D. Kožne bolesti i trudnoća. U: Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 551-571.
7. Basta-Juzbašić A. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
8. Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, Kerl H, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: Results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(3):395–404.
9. Holmes RC, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1983;8(3):405–12.
10. Shornick JK. Dermatoses of pregnancy. *Semin Cutan Med Surg* 1998;17(3):172–81.
11. Lipozenčić J, Ljubojevic S, Bukvić-Mokos Z. Pemphigoid gestationis. *Clin Dermatol* 2012;30(1):51–5.
12. Milton J. The pathology and treatment of diseases of the skin. London: Robert Hardwicke; 1872:205.
13. Holmes RC, Black MM, Dann J, James DC, Bhogal B. A comparative study of toxic erythema of pregnancy and herpes gestationis. *Br J Dermatol* 1982;106(5):499–510.

14. Shornick JK, Bangert JL, Freeman RG, Gilliam JN. Herpes gestationis: clinical and histologic features of twenty-eight cases. *J Am Acad Dermatol* 1983;8(2):214–24.
15. Cobo MF, Santi CG, Maruta CW, Aoki V. Pemphigoid gestationis: clinical and laboratory evaluation. *Clinics* 2009;64(11):1043–7.
16. Semkova K, Black M. Pemphigoid gestationis: current insights into pathogenesis and treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;145(2):138–44.
17. Djahansouzi S, Nestle-Kraemling C, Dall P, Bender HG, Hanstein B. Herpes gestationis may present itself as a paraneoplastic syndrome of choriocarcinoma—a case report. *Gynecol Oncol* 2003;89(2):334–7.
18. Tindall JG. Herpes gestationis in association with a hydatidiform mole: Immunopathologic studies. *Arch Dermatol* 1981;117(8):510.
19. Jenkins RE, Hern S, Black MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol* 1999;24(4):255–9.
20. Shornick JK, Stastny P, Gilliam JN. High frequency of histocompatibility antigens HLA-DR3 and DR4 in herpes gestations. *J Clin Invest* 1981;68(2):553–5.
21. Roth M-M. Pregnancy dermatoses: diagnosis, management, and controversies. *Am J Clin Dermatol* 2011;12(1):25–41.
22. Shornick JK, Meek TJ, Nesbitt LT, Gilliam JN. Herpes gestationis in blacks. *Arch Dermatol* 1984;120(4):511–3.
23. García-González E, Castro-Llamas J, Sci B, Karchmer S, Zúñiga J, de Oca DM i sur. Class II major histocompatibility complex typing across the ethnic barrier in pemphigoid gestationis. A study in Mexicans. *Int J Dermatol* 1999;38(1):46–51.
24. Kelly SE, Fleming S, Bhogal BS, Wojnarowska F, Black MM. Immunopathology of the placenta in pemphigoid gestationis and linear IgA disease. *Br J Dermatol* 1989;120(6):735–43.

25. Horváth B, Niedermeier A, Podstawa E, Müller R, Hunzelmann N, Kárpáti S i sur. IgA autoantibodies in the pemphigoids and linear IgA bullous dermatosis. *Exp Dermatol* 2010;19(7):648–53.
26. Lin MS, Gharia M, Fu CL, Olague-Marchan M, Hacker M, Harman KE i sur.. Molecular mapping of the major epitopes of BP180 recognized by herpes gestationis autoantibodies. *Clin Immunol Orlando Fla* 1999;92(3):285–92.
27. Provost TT, Tomasi TB. Evidence for complement activation via the alternate pathway in skin diseases. *J Clin Invest* 1973;52(7):1779–87.
28. Chi C-C, Wang S-H, Charles-Holmes R, Ambros-Rudolph C, Powell J, Jenkins R i sur. Pemphigoid gestationis: early onset and blister formation are associated with adverse pregnancy outcomes. *Br J Dermatol* 2009;160(6):1222–8.
29. Sitaru C, Mihai S, Zillikens D. The relevance of the IgG subclass of autoantibodies for blister induction in autoimmune bullous skin diseases. *Arch Dermatol Res* 2007;299(1):1–8.
30. Patsatsi A, Vavilis D, Tsikeloudi M, Kalabalikis D, Sotiriadis D. Refractory pemphigoid gestationis postpartum: Letter to editor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(5):636–7.
31. Da Silva JA. Sex hormones and glucocorticoids: interactions with the immune system. *Ann N Y Acad Sci* 1999;876:102-118.
32. Kroumpouzou G, Cohen LM. Specific dermatoses of pregnancy: An evidence-based systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(4):1083–92.
33. Aoyama Y, Asai K, Hioki K, Funato M, Kondo N, Kitajima Y. Herpes gestationis in a mother and newborn: immunoclinical perspectives based on a weekly follow-up of the enzyme-linked immunosorbent assay index of a bullous pemphigoid antigen noncollagenous domain. *Arch Dermatol* 2007;143(9):1168–72.
34. Yancey KB. Herpes gestationis. *Dermatol Clin* 1990;8(4):727–35.
35. Ramot Y, Ingber A. Dermatoses of Pregnancy. *Curr Dermatol Rep* 2012;1(4):222–6.

36. Bedocs PM, Kumar V, Mahon MJ. Pemphigoid gestationis: a rare case and review. *Arch Gynecol Obstet* 2009;279(2):235–8.
37. Powell AM, Sakuma-Oyama Y, Oyama N, Albert S, Bhogal B, Kaneko F i sur. Usefulness of BP180 NC16a enzyme-linked immunosorbent assay in the serodiagnosis of pemphigoid gestationis and in differentiating between pemphigoid gestationis and pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *Arch Dermatol* 2005;141(6):705–10.
38. Sitaru C, Dähnrich C, Probst C, Komorowski L, Blöcker I, Schmidt E i sur. Enzyme-linked immunosorbent assay using multimers of the 16th non-collagenous domain of the BP180 antigen for sensitive and specific detection of pemphigoid autoantibodies. *Exp Dermatol* 2007;16(9):770–7.
39. Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(3):401.e1-14.
40. Moretti M, Liao-Chu M, Tadio A, Ito S, Koren G. Adverse events in breastfed infants exposed to antihistamines in maternal milk. *Reprod Toxicol* 1995;9:588.
41. Committee on drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108(3):776–89.
42. Johns DG, Rutherford LD, Leighton PC, Vogel CL. Secretion of methotrexate into human milk. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112(7):978–80.
43. Yancey KB, Hall RP, Lawley TJ. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. Clinical experience in twenty-five patients. *J Am Acad Dermatol* 1984;10(3):473–80.
44. Matz H, Orion E, Wolf R. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: polymorphic eruption of pregnancy (PUPPP). *Clin Dermatol* 2006;24(2):105–8.
45. Rudolph CM, Al-Fares S, Vaughan-Jones SA, Müllegger RR, Kerl H, Black MM. Polymorphic eruption of pregnancy: clinicopathology and potential trigger factors in 181 patients. *Br J Dermatol* 2006;154(1):54–60.
46. Petropoulou H, Georgala S, Katsambas AD. Polymorphic eruption of pregnancy. *Int J Dermatol* 2006;45(6):642–8.



47. Elling SV, McKenna P, Powell FC. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy in twin and triplet pregnancies. *JEADV* 2000;14(5):378–81.
48. Aractingi S, Berkane N, Bertheau P, Le Goué C, Dausset J, Uzan S i sur. Fetal DNA in skin of polymorphic eruptions of pregnancy. *Lancet* 1998;352(9144):1898–901.
49. Kirkup ME, Dunnill MGS. Polymorphic eruption of pregnancy developing in the puerperium. *Clin Exp Dermatol* 2002;27(8):657–60.
50. Callen JP, Hanno R. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy (PUPPP). A clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1981;5(4):401–5.
51. Aronson IK, Bond S, Fiedler VC, Vomvouras S, Gruber D, Ruiz C. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: clinical and immunopathologic observations in 57 patients. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(6):933–9.
52. Beltrani VP, Beltrani VS. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: a severe case requiring early delivery for relief of symptoms. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:266–7.
53. Kroumpouzou G. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: what's new. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16(4):316–8.
54. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000;33(6):1012–21.
55. Reyes HB, Leuschner U, Arias IM. Pregnancy, sex hormones, and the liver : proceedings of the 89th Falk Symposium, held in Santiago, Chile, 10-11 November 1995 / Falk Symposium 89. Dordrecht; Boston: Kluwer Academic; 1996.
56. Davis RA, Kern F, Showalter R, Sutherland E, Sinensky M, Simon FR. Alterations of hepatic Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-atpase and bile flow by estrogen: effects on liver surface membrane lipid structure and function. *Proc Natl Acad Sci* 1978;75(9):4130–4.
57. Laatikainen T, Ikonen E. Serum bile acids in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977;50(3):313–8.

58. Altshuler G, Arizawa M, Molnar-Nadasdy G. Meconium-induced umbilical cord vascular necrosis and ulceration: a potential link between the placenta and poor pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1992;79:760–6.
59. Campos GA, Guerra FA, Israel EJ. Effects of cholic acid infusion in fetal lambs. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65(1):23–6.
60. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT i sur. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(3):890–5.
61. Laifer SA, Stiller RJ, Siddiqui DS, Dunston-Boone G, Whetham JC. Ursodeoxycholic acid for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Med* 2001;10(2):131–5.
62. Sasseville D, Wilkinson RD, Schnader JY. Dermatoses of pregnancy. *Int J Dermatol* 1981;20(4):223–41.
63. Ribalta J, Reyes H, Gonzalez MC, Iglesias J, Arrese M, Poniachik J i sur. S-adenosyl-L-methionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with negative results. *HepatoL Baltim Md* 1991;13(6):1084–9.
64. Laatikainen T. Effect of cholestyramine and phenobarbital on pruritus and serum bile acid levels in cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132(5):501–6.
65. Rampone A, Rampone B, Tirabasso S, Capuano I, Voza G, Voza A, et al. Prurigo gestationis. *JEADV* 2002;16(4):425–6.
66. Francetić I, Reiner Ž, Makar-Aušperger K. *Farmakoterapijski priručnik*. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
67. Diaferia A, Nicastrì PL, Tartagni M, Loizzi P, Iacovizzi C, Di Leo A. Ursodeoxycholic acid therapy in pregnant women with cholestasis. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;52(2):133–40.
68. Floreani A, Paternoster D, Melis A, Grella PV. S-adenosylmethionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy:

preliminary results of a controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;67(2):109–13.

69. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernández I, Sandoval L, Almuna R i sur. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997;27(6):1022–8.
70. Nicastrì PL, Diaferia A, Tartagni M, Loizzi P, Fanelli M. A randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(11):1205–7.

## **9 ZAHVALE**

Zahvalila bih se mentorici prof. dr. sc. Suzani Ljubojević Hadžavdić na strpljenju, pomoći i dobroj volji koju mi je pružila za vrijeme pisanja diplomskog rada, kao i ostalim članovima komisije prof. dr. sc. Mihaelu Skerlevu i doc. dr. sc. Krešimiru Kostoviću.

Zahvaljujem svojoj obitelji koja mi je bila neopisiva potpora tijekom moga studija. Na kraju, hvala i članovima StEPP-a na svemu što su me naučili.

## 10 ŽIVOTOPIS

Rođena sam 12.02.1991. godine u Zagrebu. Osnovnu školu pohađala sam u OŠ Mladost. Maturirala sam 2009. godine u I gimnaziji u Zagrebu s odličnim uspjehom te sam iste godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Od 2012. godine sam član Studentske ekipe prve pomoći (StEPP) u kojoj sam mlađi instruktor. Pisala sam za studentski časopis "Medicinar" tijekom 2014. godine. Tijekom studija bila sam član organizacije EMSA-e (European Medical Student's Assotiation) te sam 2016. godine sudjelovala u razmijeni sa studentima iz Njemačke (Wurzburg).

Aktivno govorim njemački i engleski jezik. Godine 2010. Položila sam međunarodni ispit CAE (Certificate of Advanced English).