

# Dermatoze u trudnoći

---

**Barac, Ema**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:252150>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-06**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ema Barac**

**Dermatoze u trudnoći**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice „Sveti Duh“ pod vodstvom doc. dr. sc. Ivanke Bekavac Vlatković, prim. dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## Popis kratica

**PG** – gestacijski pemfigoid (eng. *Pemphigoid gestationis*)

**IgG** – imunoglobulin G (eng. *Immunoglobulin G*)

**BP180** – bulozni pemfigoid antigen-180 (eng. *Bullous pemphigoid antigen 180*)

**MHC** – glavni kompleks tkivne podudarnosti (eng. *Major histocompatibility complex*)

**DIF** – direktna imunofluorescencija (eng. *Direct immunofluorescence*)

**IIF** – indirektna imunofluorescencija (eng. *Indirect immunofluorescence*)

**ELISA** – imunoenzimski test (eng. *Enzyme-linked immunosorbent assay*)

**AEP** – atopijska erupcija u trudnoći (eng. *Atopic eruption of pregnancy*)

**PEP** – polimorfna erupcija u trudnoći (eng. *Polymorphic eruption of pregnancy*)

**DNA** – deoksiribonukleinska kiselina (eng. *Deoxyribonucleic acid*)

**ICP** – intrahepatična kolestaza u trudnoći (eng. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy*)

**UDCA** – ursodeoksikolna kiselina (eng. *Ursodeoxycholic acid*)

**PPP** – pustulozna psorijaza u trudnoći (eng. *Pustular psoriasis of pregnancy*)

# Sadržaj

## Sažetak

## Summery

<b>Uvod.....</b>	<b>1</b>
Trudnoća.....	1
Kožne promjene u trudnoći .....	2
<b>Fiziološke kožne promjene u trudnoći .....</b>	<b>3</b>
<b>Dermatoze specifične za trudnoću .....</b>	<b>6</b>
<i>Pemphigoid gestationis</i> .....	6
Etiopatogeneza .....	6
Klinička slika.....	7
Dijagnoza.....	7
Liječenje .....	8
Rizik za plod.....	9
Atopijska erupcija u trudnoći .....	10
Etiopatogeneza .....	10
Klinička slika.....	10
Dijagnoza.....	11
Liječenje .....	11
Polimorfna erupcija u trudnoći.....	13
Etiopatogeneza .....	13
Klinička slika.....	14
Dijagnostika.....	14
Liječenje .....	15
Intrahepatična kolestaza u trudnoći .....	17
Etiopatogeneza .....	17
Klinička slika.....	18
Dijagnostika.....	18
Liječenje .....	19
Rizik za plod.....	20
Pustulozna psorijaza u trudnoći.....	22
Etiopatogeneza .....	22
Klinička slika.....	23
Dijagnostika.....	23
Liječenje .....	23

Rizik za plod.....	24
<b>Zaključak .....</b>	<b>25</b>
<b>Zahvale .....</b>	<b>26</b>
<b>Literatura .....</b>	<b>27</b>
<b>Životopis.....</b>	<b>33</b>

## Sažetak

Naslov: Dermatoze u trudnoći

Autor: Ema Barac

Trudnoća je fiziološko stanje udruženo s brojnim endokrinološkim, imunološkim, metaboličkim i vaskularnim promjenama koje dovode do fizioloških i patoloških promjena na koži. Fiziološke kožne promjene javljaju se u više od 90% trudnoća, za razliku od dermatosa specifičnih za trudnoću koje se javljaju u 14% trudnoća. Dermatoze specifične za trudnoću heterogena su skupina upalnih dermatoloških bolesti čiji je zajednički simptom svrbež. Atopijska erupcija u trudnoći najčešća je dermatosa specifična za trudnoću, a slijedi ju polimorfna erupcija u trudnoći s incidencijom od 1:300. To su bezopasna stanja koja ne nose rizik ni za majku ni za dijete. Intrahepatična kolestaza u trudnoći, *pemphigoid gestationis* i pustularna psorijaza u trudnoći javljaju se rjeđe, ali nose rizik za fetus te zahtijevaju odgovarajuće antenatalno praćenje. Ključno je pravovremeno prepoznavanje i međusobno razlikovanje ovih kožnih bolesti uz pomoć kliničke slike i dijagnostičkih pretraga kako bi se pružila adekvatna antenatalna skrb i liječenje od strane multidisciplinarnog tima koji uz specijaliste dermatologije uključuje i specijaliste ginekologije i opstetricije. Trenutno još uvijek etiologija i patogeneza ove skupine bolesti nisu u potpunosti jasne, te zbog toga postoji potreba za daljnjim istraživanjem kako bi se bolje razumjeli uzroci i mehanizmi ovih stanja i razvile učinkovitije metode liječenja.

Ključne riječi: atopijska erupcija u trudnoći, polimorfna erupcija u trudnoći, *pemfigoid gestationis*, intrahepatična kolestaza u trudnoći, pustulozna psorijaza u trudnoći.

# Summery

Title: Dermatoses of pregnancy

Author: Ema Barac

Pregnancy is a physiological state associated with numerous endocrinological, immunological, metabolic and vascular changes that lead to physiological and pathological changes in the skin. Physiological skin changes occur in more than 90% of pregnancies, in contrast to pregnancy-specific dermatoses that affect 14% of pregnancies. Dermatoses specific to pregnancy are a heterogeneous group of inflammatory dermatological diseases characterized by itching as a common symptom. The most common dermatosis specific to pregnancy is atopic eruption in pregnancy, followed by polymorphic eruption in pregnancy with an incidence of 1:300. These conditions are harmless and do not pose any risks to the mother or the child. However, less common conditions like intrahepatic cholestasis in pregnancy, pemphigoid gestationis and pustular psoriasis in pregnancy can pose risks to the fetus and require appropriate antenatal monitoring. Timely recognition and differentiation of these skin diseases with the help of clinical picture and diagnostic tests are crucial for providing adequate antenatal care and treatment by a multidisciplinary team that, in addition to dermatology specialists, also includes gynecology and obstetrics specialists. Currently, the etiology and pathogenesis of this group of diseases is not yet completely clear, therefore, further research is needed in order to better understand their causes and mechanisms, and develop more effective treatment methods.

Key words: atopic eruption in pregnancy, gestational pemphigoid, polymorphic eruption in pregnancy, intrahepatic cholestasis in pregnancy, pustular psoriasis in pregnancy.



# Uvod

## Trudnoća

Trudnoća je „drugo“ stanje u kojem dolazi do brojnih fizioloških promjena u tijelu majke kako bi se omogućili normalan rast i razvoj ploda, porođaj i dojenje. Te promjene započinju ubrzo nakon začeća i u potpunosti prolaze nakon trudnoće.

Dolazi do prilagodbe u hematopoetskom, kardiocirkulacijskom i dišnom sustavu, te se prilagođavaju bubrežna funkcija i metabolizam hranjivih tvari. Volumen cirkulirajuće krvi povećava se kao posljedica širenja volumena plazme i, manjim dijelom, većeg stvaranja eritrocita. Zbog povećanog volumena eritrocita, potrebe za željezom u trudnoći također su veće. Nerazmjerno širenje volumena plazme u usporedbi s krvnim stanicama dovodi do pada hematokrita, fiziološke hemodilucije, pada folata i vitamina. Koagulabilnost krvi također se povećava kako bi se tijelo majke pripremilo za hemostazu nakon poroda. Vrijednosti fibrinogena rastu za oko 50%, a povećane su i koncentracije određenih čimbenika koagulacije, dok je fibrinoliza usporena. Hiperkoagulabilnost dovodi do rizika za nastanak venske tromboze od prvog tromjesečja pa sve do 12 tjedana nakon poroda. Od kardiocirkulatornih prilagodbi, javljaju se hipertrofija miokarda, povećanje srčane frekvencije i udarnog volumena, te smanjenje vaskularne rezistencije. Bubrezi također prolaze niz strukturalnih i funkcionalnih promjena kao posljedica djelovanja hormona i prilagodbe kardiocirkulacijskog sustava. Minutni volumen disanja povećava se zbog mogućeg djelovanja progesterona na centar za disanje, a zbog podizanja dijafragme, funkcionalni rezidualni kapacitet je smanjen. Nekoliko tjedana nakon začeća stvara se posteljica koja proizvodi niz hormona koji utječu na metabolizam svih hranjivih tvari. Promijenjena je osjetljivost stanica na inzulin i iskorištavanje glukoze, kao i metabolizam lipida i bjelančevina (1, 2).

## **Kožne promjene u trudnoći**

Kožne promjene česta su pojava u trudnica, a javljaju se zbog kompleksnih endokrinoloških, imunoloških, metaboličkih i vaskularnih promjena. Dijele se na fiziološke kožne promjene, nespecifične promjene, odnosno dermatoze i tumore kože na koje utječe trudnoća, i dermatoze specifične za trudnoću (3).

Fiziološke kožne promjene javljaju se u više od 90% trudnoća i najčešće su bezazlene za majku i fetus te prolaze spontano nakon porođaja (4). Ovdje spadaju promjene u pigmentaciji kože, dlaci i noktima, aktivnosti žlijezda, vaskularne promjene i promjene vezivnog tkiva (5).

Nespecifične su one promjene koje se mogu pogoršati u trudnoći, a to su, prije svega, infektivne, autoimunosne i metaboličke bolesti, te bolesti vezivnog i elastičnog tkiva.

Patološke kožne promjene koje se javljaju isključivo u trudnoći, ili dermatoze specifične za trudnoću javljaju se u 14% trudnoća te ih je važno prepoznati jer mogu utjecati na zdravlje majke, ali i djeteta (4). Dermatoze specifične za trudnoću heterogena su skupina upalnih dermatoloških bolesti čiji je zajednički simptom svrbež (6). Prema klasifikaciji iz 2006. godine koju su predložili Ambros-Rudolph i suradnici, u dermatoze specifične za trudnoću spadaju gestacijski pemfigoid, polimorfna erupcija, intrahepatalna kolestaza i atopijska erupcija (7). Pustulozna psorijaza u trudnoći je bolest koja se smatra varijantom generalizirane pustulozne psorijaze, te zbog toga nije uvrštena kao peta dermatosa specifična za trudnoću, no mnogi stručnjaci smatraju da bi se trebala uvrstiti u klasifikaciju zbog važnosti ranog dijagnosticiranja i liječenja (8).

## Fiziološke kožne promjene u trudnoći

Hiperpigmentacija je jedna od najčešćih fizioloških kožnih promjena. Javlja se zbog povećanih serumskih razina hormona koji stimulira melanocite, te estrogena i progesterona. Počinje se javljati u prvom tromjesečju, i to najčešće u području bradavica, periumbilikalno, na abdomenu u području lineae albe koja postaje linea nigra, te na vanjskom spolovilu. Nakon porođaja, hiperpigmentacije se smanjuju, ali nikad ne nestanu u potpunosti (5, 9). U području lica pojavljuje se melazma koja se očituje kao oštro ograničena, smečkasto pigmentirana makula nepravilnog oblika. Javlja se u drugoj polovici trudnoće i obično nestaje godinu dana od porođaja. Tijekom trudnoće, preporučuje se izbjegavanje izlaganja suncu i uporaba krema sa zaštitnim faktorom. Također je moguće izliječenje postpartalno, izbjeljivanjem topičkim pripravcima koji sadržavaju hidrokinon, tretinoin i deksametazon, te kemijskim pilinzima, mikrodermoabrazijom i laserom (5, 10).

Tijekom drugog tromjesečja, kosa postaje gušća zbog većeg postotka dlaka u anagenoj fazi kao posljedica djelovanja veće količine estrogena. No, nakon završetka trudnoće, zbog naglog pada estrogena i stresa tijekom porođaja, javlja se telogeni efluvij, odnosno ispadanje kose koje je najizraženije u frontalnom i temporalnom dijelu glave. Kako bi se kosa potpuno oporavila, u nekim je slučajevima potrebno pričekati i do 12 mjeseci (9). Zbog pojačane sekrecije adrenokortikotropnog hormona i ovarijskih androgena, može doći do hirsutizma. Do prekomjernog rasta dlaka najčešće dolazi u području brade, obraza i iznad gornje usnice, a može se javiti i na rukama, nogama i leđima. Terapija se provodi nakon porođaja, a uključuje različite metode uklanjanja dlačica. Nokti u trudnoći brže rastu, omekšavaju i pojačano se lome. Mogu se javiti poprečne brazde, distalna oniholiza i subungvalne keratoze koje normalno prolaze nakon trudnoće, te za njih nije potrebno liječenje (10).

Strije se javljaju u 90% žena u šestom i sedmom mjesecu trudnoće (9). To su nepravilne, plavičasto crvenkaste linije, naborane i udubljene površine. Nastaju kao posljedica djelovanja hormona i pucanja vezivnog tkiva zbog rastezanja kože na abdomenu, prsima i bedrima. Nakon porođaja, one se smanjuju, ali ne nestaju u potpunosti. Postpartalno liječenje uključuje uporabu topičkog tretinoina i laserskih tretmana (11).

Vaskularne promjene kože nastaju zbog proširenja, nestabilnosti i proliferacije krvnih žila. Povišene vrijednosti angiogenetskih čimbenika u krvi tijekom trudnoće, zbog formiranja placente, mogu stimulirati neovaskularizaciju. Kao posljedica, mogu se javiti „spider“ teleangiektazije, palmarni eritem i hemangiomi. „Spider“ teleangiektazije obično se javljaju između 2. i 5. mjeseca trudnoće, a u većini slučajeva spontano nestaju nakon porođaja te imaju tendenciju pojavljivanja u idućim trudnoćama. Očituju se kao male, ravne ili blago uzdignute crvene makule povezane s teleangiektatičnim proširenim krvnim žilicama. Nastaju na licu, vratu, prsima i rukama. Ako je potrebno liječenje, primjenjuje se elektrokoagulacija, krioterapija i laser. Palmarni eritem pojavljuje se u prvom tromjesečju te se prezentira cijanozom i bljedoćom dlanova ili eritemom tenara, hipotenara i dlanova, uz metakarpofalangealne zglobove. Spontano prolazi otprilike tjedan dana nakon porođaja, pa ga nije potrebno liječiti. Kapilarni superficijalni ili supkutani hemangiomi javljaju se u 5% trudnica na kraju prvog tromjesečja. Oni se povećavaju do porođaja, a nakon toga nestaju. Ako je to potrebno, mogu se kirurški odstraniti. Proširenje vena, odnosno varikoziteti, nastaju zbog povećane osjetljivosti elastičnog tkiva i povećanog venskog tlaka u femoralnim i zdjeličnim krvnim žilama zbog pritiska uvećane maternice. Osim toga, genska predispozicija ima važnu ulogu u nastanku tih promjena. Javljaju se u trećem mjesecu trudnoće na nogama, u predjelu rektuma, vulve i vagine. Regrediraju nakon porođaja, ali ne u potpunosti. Varikoziteti nogu liječe se stavljanjem nogu u povišeni položaj, nošenjem elastičnih čarapa i spavanjem u Trendelburgovu položaju. U liječenju hemeroida koriste se tople kupke,

supozitoriji, laksativi i lokalni anestetici. Kao posljedica povećane razine ovarijskih, placentalnih i androgenih hormona, te zadržavanja natrija i vode, dolazi do povećane permeabilnosti kapilara i nastanka netjestastih edema. Edemi se javljaju u oko 50% trudnica, obično u trećem tromjesečju. Najčešće su prisutni na vjeđama, gležnjevima, tabanima i dlanovima. U liječenju se preporučuje podizanje udova i spavanje u Trendelburgovu položaju (3, 10).

Povećava se aktivnost ekrinih žlijezda, te dolazi do pojačanog znojenja, učestalosti miliarije i dishidroze. Suprotno tome, aktivnost apokrinih žlijezda se smanjuje. Moguće je povećano izlučivanje loja iz žlijezda lojnica, koje utječe na pojavu akni i Montgomeryjevih tuberkula, hipertrofičnih lojnih žlijezda smještenih uz mliječne kanale na areoli (10).

## **Dermatoze specifične za trudnoću**

### ***Pemphigoid gestationis***

*Pemphigoid gestationis* (PG) rijetka je autoimunosna bulozna dermatoza koja se najčešće javlja u trećem tromjesečju, ali može se pojaviti i u prvom i drugom tromjesečju, te u ranom postpartalnom periodu. Slučajevi koji počinju ranije imaju bolju prognozu i završavaju vrlo brzo nakon porođaja. Postoji tendencija pojavljivanja ove dermatoze u idućim trudnoćama, ali tada počinje ranije i težeg je oblika. Najčešće je povezana uz trudnoću, ali može postojati i poveznica s trofoblastičnim tumorima. Osim toga, povećava rizik za razvoj autoimunskih bolesti, poglavito Gravesove bolesti (3, 12).

### **Etiopatogeneza**

Ulogu u nastanku ove bolesti imaju imunoglobulin G (IgG) autoantitijela usmjerena na 180 kilodalton bulozni pemfigoid antigen-180 (BP180) ili kolagen XVII, transmembransku komponentu hemidezmosoma na bazalnoj membrani kože. Osim na bazalnoj membrani kože, BP180 se nalazi u posteljičnom tkivu i na fetalnim membranama. Prvi imunološki odgovor pojavljuje se u posteljičnom tkivu. U trofoblastičnim stanicama posteljice i amniokorionskim stromalnim stanicama dolazi do patološke ekspresije glavnog kompleksa gena tkivne podudarnosti (MHC) klase II koji omogućuje prezentaciju BP180 proteina u majčinom imunološkom sustavu. Majčin imunološki sustav te proteine prepoznaje kao strane i pokreće proizvodnju protutijela koja križno reagiraju s istim BP180 proteinima na koži majke, odnosno ta su protutijela usmjerena na izvanstaničnu nekolagenu 16A (NC16A) domenu ciljnog antigena. Vezanje protutijela s antigenima na bazalnoj membrani kože uzrokuje autoimunu reakciju, odnosno aktivaciju komplementa, odlaganje imunokompleksa, kemoatrakciju eozinofilnih granulocita i degranulaciju, što rezultira tkivnim oštećenjem i

stvaranjem vezikula i bula. Pacijentice s PG-om imaju povećanu frekvenciju pojavljivanja MHC klase II antigena DR3 i DR4 (13, 14).

Također su uočene egzacerbacije PG-a tijekom menstruacije i nakon uzimanja oralnih kontraceptiva postpartalno, što upućuje na to da postoji uloga spolnih hormona u nastanku bolesti (13, 14).

### **Klinička slika**

PG se manifestira intenzivnim svrbežom i polimorfnim kožnim lezijama. Kožne lezije variraju od eritematoznih, edematoznih papula, konfluirajućih vezikula i plakova nalik na urtikariju, do velikih napetih bula. Unutar urtikarijskih plakova ili na nepromijenjenoj koži, javljaju se napeti mjehuri. Bule i vezikule pucaju, pa zaostaju erozije pokrivenne žućkastim ili hemoragičnim krustama, nakon kojih se javljaju hiperpigmentacije. Simptomi su uočljivi na abdomenu, najčešće periumbilikalno, po trupu postranično, distalno na udovima, uključujući dlanove i tabane, te na prsima i leđima. Mogu zahvatiti cijelo tijelo, ali mukozne sluznice i lice obično su pošteđeni. U težim slučajevima, mogu se javiti i opći simptomi poput slabosti, malaksalosti, povišene temperature, zimice i tresavice (15). Tijek bolesti karakteriziraju egzacerbacije i remisije tijekom trudnoće. Simptomi se najčešće poboljšaju zadnjih nekoliko tjedana trudnoće, no za vrijeme i odmah nakon poroda može doći do ponovnog pogoršanja. Smatra se da je to povezano s razinama progesterona koji ima imunosupresivno djelovanje. Njegove se razine povisuju u kasnoj trudnoći i smanjuju za vrijeme poroda. Nekoliko mjeseci nakon poroda, simptomi obično spontano nestanu, no u težim slučajevima, što je rijetko, kožne lezije perzistiraju godinama (12, 14, 16).

### **Dijagnoza**

PG se dijagnosticira uz pomoć kliničke slike, biopsije i patohistološkog nalaza, nalaza direktne (DIF) i indirektne imunofluorescencije (IIF), te imunoenzimskog testa (ELISA).

Patohistološki nalazi razlikuju se ovisno o težini i stadiju bolesti. U ranijem stadiju, biopsiju urtikarijske lezije karakteriziraju površinski i dubinski edem dermisa, te perivaskularni infiltrat koji se sastoji od limfocita, histiocita i eozinofila. Bulozne promjene koje se javljaju kasnije karakterizirane su nastajanjem subepidermalna mjehura. Bule obično sadrže brojne eozinofile. Elektronskim mikroskopom vidljiva je destrukcija bazalnih stanica u ranijim lezijama. DIF je glavna dijagnostička pretraga koja otkriva prisutnost linearnih C3 i IgG depozita u predjelu bazalne membrane. C3 komponenta prisutna je u 100% slučajeva, dok se IgG pojavljuje u 25 – 50% slučajeva. Nalaz DIF-a nekad može ostati pozitivan od šest mjeseci do četiri godine nakon kliničke remisije bolesti. Indirektna imunofluorescencija omogućuje detekciju cirkulirajućih IgG protutijela u serumu trudnica u 30 – 100% slučajeva. Osim toga, cirkulirajuća IgG protutijela na NC16A domenu BP180 proteina moguće je detektirati imunoenzimskim testom koji ima veću osjetljivost i specifičnost od IIF-a. ELISA se može koristiti i za praćenje aktivnosti bolesti jer razina cirkulirajućih protutijela u serumu korelira s njenom težinom (12, 14, 17).

## **Liječenje**

Glavni cilj liječenja je ublažiti svrbež i spriječiti izbijanje novih vezikula i bula. Liječenje ovisi o težini bolesti. U blažim oblicima primjenjuju se lokalni kortikosteroidi 3. i 4. generacije i peroralni antihistaminici, dok su u težim oblicima potrebni sustavni kortikosteroidi. Najčešće se koriste prednizon i prednizolon koji se inaktiviraju 11  $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaza tipa 2 enzimom koji proizvodi posteljica. To rezultira snižavanjem njihove koncentracije prolaskom kroz posteljicu. Liječenje započinje dozom od 0,5 mg/kg/dan uz postepeno snižavanje, do doze održavanja nakon stabilizacije simptoma. Doza održavanja može se povisiti u periodima egzacerbacija (14). Intravenski imunoglobulini također su se koristili uspješno u nekim slučajevima bez neželjenih nuspojava (18). U



slučajevima perzistentnog, postpartalnog PG-a, moguće je liječenje imunosupresivima poput azatioprina, ciklosporina ili dapsona.

### **Rizik za plod**

PG je povezan s fetalnim rizicima poput rađanja novorođenčadi koja su mala za gestacijsku dob, i prijevremenog porođaja, odnosno porođaja prije 37. tjedna trudnoće kao posljedica placentalne insuficijencije (14). Retrospektivno kohortno istraživanje koje je obuhvatilo 61 trudnicu s PG-om pokazalo je da početak PG-a u prvom ili drugom tromjesečju, te prisutnost vezikula i bula, dovodi do nepovoljnih ishoda trudnoće, uključujući novorođenčad koja su mala za gestacijsku dob, smanjenu porođajnu masu i prijevremeni porođaj. Takve trudnoće treba smatrati visokorizičnima i osigurati odgovarajuću antenatalnu skrb. Osim toga, u istraživanju nisu pronađene značajne povezanosti nepovoljnih ishoda trudnoće s titrom autoantitijela u serumu majke ili terapijom sustavnim kortikosteroidima (19). Terapija sustavnim kortikosteroidima ne utječe na fetalnu prognozu jer samo male količine prednizolona dopijaju do fetusa trudne pacijentice u aktivnom obliku, zbog inaktivacije većine prednizolona placentalnim enzimom. No, u slučaju dugotrajne terapije sustavnim kortikosteroidima, važno je obratiti pozornost na isključivanje adrenalne insuficijencije kao jedne od rijetkih komplikacija liječenja (20). Zbog pasivnog prijenosa majčinih protutijela na fetus, zabilježena je pojava u 5 – 10% neonatusa vezikulo-bulozne bolesti (neonatalni *pemphigus gestationis*) koja spontano regredira (3).

## **Atopijska erupcija u trudnoći**

Atopijska erupcija u trudnoći (AEP) benigna je dermatoza specifična za trudnoću koja se manifestira ekcematoznim ili papuloznim lezijama. To je najčešća dermatoza specifična za trudnoću. U 75% slučajeva pojavljuje se prije trećeg tromjesečja i ima tendenciju ponavljanja u sljedećim trudnoćama. Javlja se kod pacijentica koje su sklone atopiji, i to najčešće kao prva manifestacija atopičkih promjena kože. AEP se sastoji od egzema u trudnoći, pruriga u trudnoći i pruritičkog folikulitisa (12, 21).

### **Etiopatogeneza**

Smatra se da atopijska erupcija u trudnoći nastaje zbog imunoloških promjena. U trudnoći dolazi do smanjene produkcije Th1 citokina (interleukin-1, interferon gama, interleukin-12) i povećane produkcije Th2 citokina (interleukin-4, interleukin-10) koji mogu dovesti do egzacerbacije akutnih lezija u atopijskom dermatitisu i prve manifestacije atopijske erupcije u trudnoći (12,22).

### **Klinička slika**

U 20% slučajeva atopijska erupcija u trudnoći predstavlja egzacerbaciju prethodno manifestnog atopijskog dermatitisa s tipičnom kliničkom slikom. U ostalih 80% slučajeva atopijske se promjene javljaju prvi put u trudnoći ili nakon dugogodišnje remisije (12). Egzem u trudnoći najčešća je manifestacija atopijske erupcije u trudnoći. Klinička slika je raznolika. Najčešće se očituje ekcematoznim promjenama na licu, vratu, parasternalnoj regiji i fleksornim stranama ekstremiteta. Promjene su popraćene intenzivnim svrbežom. Prurigo u trudnoći i pruritički folikulitis rjeđe su manifestacije atopijske erupcije u trudnoći. Prurigo u trudnoći prezentira se pruritičnim papulama na eritematoznim arealima. Zbog svrbeža, na mjestu papula nastaju ekzorijacije i erozije koje cijele stvaranjem hiperpigmentacija. Lezije

su najčešće grupirane i javljaju se na ekstenzornim stranama ekstremiteta i abdomenu. Promjene najčešće brzo regrediraju nakon poroda, ali mogu perzistirati postpartalno do tri mjeseca. Pruritički folikulitis u trudnoći karakterizira generalizirana erupcija eritematoznih, folikularnih papula i sterilnih pustula na abdomenu i ekstremitetima. Promjene su popraćene blagim svrbežom i spontano prolaze nakon poroda (3, 23). Bolest nema rizika za dijete, kao ni za majku.

### **Dijagnoza**

Dijagnoza se najčešće postavlja na temelju kliničke slike u pacijentica koje imaju pozitivnu osobnu ili obiteljsku anamnezu atopije. Histološka je slika nespecifična, te zbog toga biopsija i patohistološka analiza nisu potrebne, osim u slučaju isključenja drugih specifičnih dermatozata. Nalazi direktne i indirektne imunofluorescencije su negativni. Laboratorijsko testiranje obično se ne indicira, no ako se napravi, rezultati će pokazivati povišene razine serumskih imunoglobulina E u 30 – 70% pacijentica (22). Kod pacijentica koje se prezentiraju s folikulitisom korisno je uzeti uzorak pustule i napraviti kulturu radi isključenja bakterijskog ili gljivičnog folikulitisa (24).

### **Liječenje**

Cilj liječenja je olakšanje simptoma. Emolijensi, mlake kupke i izbjegavanje jakih sapuna važni su u rutinskom liječenju svih pacijenata s ekcemom, uključujući i trudnice. Izbor emolijensa varira ovisno o specifičnim potrebama kože trudnice. Emolijensi mogu sadržavati ureu (5 – 10%) i antipruritične sastojke, poput mentola (1%), polidokanola (2 – 10%) i pramoksina (1%), koji su sigurni za korištenje u trudnoći. Nisko do srednje potentni topikalni kortikosteroidi i druga generacija oralnih antihistaminika koriste se kao prva linija liječenja. Primjena emolijensa u kombinaciji s topikalnim kortikosteroidima tijekom nekoliko dana najčešće rezultira iznimno brzim poboljšanjem simptoma. Od druge generacije

antihistaminika, preporučuje se loratadin u dozi od 10 mg, jednom dnevno, i cetirizin u dozi od 10 mg, jednom dnevno. Antihistaminici druge generacije imaju manje sedativno djelovanje i manje antikolinergičkih nuspojava u usporedbi s lijekovima prve generacije. Ako ne dođe do poboljšanja simptoma uz navedenu terapiju, preporučuje se upotreba uskospektralne ultraljubičaste B (UVB) terapije. U težim slučajevima, moguća je kratkotrajna terapija sustavnim kortikosteroidima (prednizolon 0,5 mg/kg/dan). U iznimno rijetkim slučajevima, kada se simptomi ne mogu staviti pod kontrolu, i kada koristi nadmašuju rizike za fetus, umjesto dugotrajne terapije sustavnim kortikosteroidima mogu se primijeniti ciklosporin i azatioprin (22, 25).

## **Polimorfna erupcija u trudnoći**

Polimorfna erupcija u trudnoći (PEP) je samolimitirajuća pruritična upalna dermatoza koja se pojavljuje kod jedne od 120 do 300 trudnica (22). Sinonim koji se često koristi za ovu bolest jest „pruritične urtikatrijske papule i plakovi u trudnoći“. Najčešće se javlja u prvorotkinja, u trećem tromjesečju, ili u manjeg broja pacijentica rano postpartalno. Rizični su čimbenici za nastanak bolesti povećana abdominalna distenzija i višepodne trudnoće. U retrospektivnoj analizi višeplođnih trudnoća, od 138 žena koje su rodile blizance, PEP su razvile njih četiri (2,9%), a od četrnaest žena koje su rodile trojke, razvile su ga dvije (14%) (26).

### **Etiopatogeneza**

Točan mehanizam nastanka bolesti nije jasan. Moguće je da ona nastaje zbog rastezanja kože abdomena. Rastezanje kože uzrokuje oštećenje vezivnog tkiva koje uzrokuje izlaganje dermalnih antigena raširenog ili oštećenog kolagena koji pokreću upalni odgovor (3, 12). Postoji i druga teorija prema kojoj bolest nastaje zbog imunološke reakcije na fetalne antigene. Zbog mikrokimerizma koji se javlja u trudnoći, fetalne stanice mogu migrirati u kožu majke i dovesti do upalnog odgovora. U istraživanju provedenom na uzorcima kože, od deset žena s PEP-om koje su nosile muški fetus i 26 žena s normalnom kožom ili nekim drugim kožnim bolestima (13 koje su nosile muški i 13 koje su nosile ženski fetus), epidermis i dermis odvojeni su iz uzoraka, a deoksiribonukleinska kiselina (DNA) je ekstrahirana. Test lančanom reakcijom polimeraze s prajmerima specifičnima za SRY gen korišten je za otkrivanje muške DNA. Rezultati su pokazali da se ona nalazila u dermisu ili epidermisu lezija kože kod šest od deset žena s PEP-om, dok se u žena bez PEP-a muška DNA nije otkrila (27).

## **Klinička slika**

PEP najčešće počinje pruritičnim urtikarijskim papulama i plakovima. Napredovanjem bolesti, promjene postaju polimorfne. U pola pacijentica javljaju se vezikule, eritem, targetoidne i ekcematozne lezije (12, 28). Promjene obično počinju na donjem dijelu abdomena unutar strija, ne zahvaćaju periumbilikalni dio, te se šire prema bokovima, bedrima, stražnjici, donjem dijelu leđa, donjem dijelu prsnog koša, te nadlakticama. Lice, dlanovi i tabani obično su pošteđeni, a sluznice nisu zahvaćene (1). Promjene obično traju od četiri do šest tjedana, te prolaze kroz dva tjedna postpartalno (21). Uz kožne promjene, prisutan je iznimno jak svrbež koji također nestaje unutar dva tjedna nakon porođaja (10). Istraživanje provedeno na 57 pacijentica s PEP-om pokazalo je da se one mogu kategorizirati u tri skupine na temelju kliničkih značajka, a to su uglavnom pacijentice s urtikarijskim papulama i plakovima (tip I), pacijentice s neurtikarijskim eritemom, papulama ili vezikulama (tip II) i pacijentice s kombinacijom dviju formi (tip III). Također, pacijentice s tipom I nisu imale kožne promjene na licu, dlanovima i tabanima, za razliku od pacijentica s tipom II i III (29). Bolest nije povezana s rizikom od fetalnog morbiditeta i mortaliteta.

## **Dijagnostika**

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i fizikalnog pregleda. Laboratorijski su nalazi uredni, a patohistološki je nalaz nespecifičan. Superficialni dermis pokazuje perivaskularni infiltrat limfocita i histiocita s varijabilnim brojem eozinofila. Također se može naći edem u dermalnim papilama. Promjene koje se mogu vidjeti u epidermisu su akantoza, spongioza, parakeratoza ili hiperkeratoza. Imunohistokemijska istraživanja pokazuju infiltrat koji se primarno sastoji od pomoćnih T limfocita, što može upućivati na odgođenu reakciju preosjetljivosti na nepoznati antigen (30). Nalazi direktne i indirektne imunofluorescencije su

negativni, no opisani su slučajevi nalaska C3 ili imunoglobulin M depozita na stijenkama krvnih žila, ili C3 granularni depoziti na dermoepidermalnoj granici (3).

## Liječenje

Iako bolest ne predstavlja rizik ni za majku ni za dijete, te regredira spontano nakon porođaja, moguće je liječenje kako bi se olakšali simptomi. Preporučuje se lokalna upotreba antipruriginoznih pripravaka poput cinkovog losiona s dodatkom 2 – 5% polidokanola ili 5% ihtiola, lokalna upotreba srednje do visoko potentnih kortikosteroida i peroralnih antihistaminika (10). Uljne kupke i emolijensi također su učinkoviti za suzbijanje svrbeža (21). Istraživanja su pokazala da nema povezanosti između izloženosti majke topikalnim kortikosteroidima i razvojnih anomalija, prijevremenog poroda, fetalne smrti, niskog Apgar rezultata i načina poroda. Međutim, uporaba jakih do vrlo jakih topikalnih kortikosteroida kod trudnica, posebno kada je ukupna doza topikalnih kortikosteroida tijekom trudnoće vrlo velika, povezana je s niskom porođajnom težinom (31). U težim slučajevima, moguće je kratkotrajno liječenje sustavnim kortikosteroidima (prednizolon u dozi od 20 – 30 mg/dan) tijekom 3 – 5 dana, zatim smanjivanje doze tijekom sljedećih 7 – 14 dana za 5 mg svaka 2 – 3 dana (3, 30). U Slovačkoj je provedeno malo istraživanje na ženama s polimorfnom erupcijom tijekom trudnoće kako bi se procijenila učinkovitost različitih metoda liječenja. Šest je žena randomizirano u dvije skupine. Jedna je skupina liječena sistemskim kortikosteroidima i antihistaminicima, a druga skupina autolognom hemoterapijom. Rezultati su pokazali da je u prvoj skupini koja je liječena sistemskim kortikosteroidima i antihistaminicima do poroda učinkovitost terapije bila vrlo niska. Promjene na koži bile su stabilne, te su pacijentice patile od ozbiljnog svrbeža. U drugoj skupini, koristili su intramuskularnu autolognu hemoterapiju s cjelokupnom krvlju u tjednim intervalima. Svrbež se poboljšao u roku od 2 dana, a promjene na koži nestale su u roku od 10 do 15 dana nakon početka terapije. Prema tom istraživanju,

intramuskularna autologna hemoterapija može se smatrati učinkovitom alternativnom terapijskom metodom s vrlo dobrom učinkovitošću i sigurnosnim profilom za majku i dijete (32).



## **Intrahepatična kolestaza u trudnoći**

Intrahepatična kolestaza u trudnoći (ICP) opstetrička je kolestatska bolest koja se javlja krajem drugog, ili u trećem tromjesečju trudnoće. Kolestaza označava smanjenje ili zastoj protoka žuči. Može biti posljedica funkcionalnog oštećenja hepatocita u lučenju žuči, ili opstrukcije na bilo kojoj razini njenog izlučivanja. Intrahepatička kolestaza može nastati zbog bolesti jetrenih parenhimskih stanica, poremećaja transportnih molekula ili bolesti koje zahvaćaju intrahepatičke žučne kanale (33). ICP reverzibilni je oblik zastoja žučnih kiselina, te se javlja s incidencijom od 0,3 do 5,6 %, ovisno o etničkim, geografskim i sezonskim varijacijama (22).

### **Etiopatogeneza**

Etiopatogeneza bolesti još nije do kraja razjašnjena, no smatra se da je multifaktorijalna.

Glavni faktori koji pridonose nastanku bolesti su hormonalni, genetski i okolišni (34).

Tijekom trudnoće, razine hormona estrogena i progesterona značajno se povećavaju.

Metabolit estrogena koji se najviše povećava u trudnoći, estriol-16 $\alpha$ -D-glukuronid, sam je po sebi kolestastičan, barem kod životinja. Metaboliti estrogena smanjuju unos žučnih kiselina u hepatocite, djelujući na transportne proteine njihove bazolateralne membrane. Također, djeluju na kanalikularnu membranu hepatocita gdje inhibiraju pumpu koja je zadužena za izlučivanje žučnih soli u žučne kanale (35). S druge strane, progesteroni inhibiraju jetrenu glukouronil-transferazu, te tako smanjuju eliminaciju estrogena i pojačavaju njihov učinak.

Monosulfati ili disulfati progesteronskih metabolita značajno su povišeni u pacijentica oboljelih od ICP-a. Smatra se da povišena razina sulfatnih progesteronskih metabolita u serumu može dovesti do maksimalne saturacije membranskih transportnih proteina na hepatocitima (36). Ove hormonske promjene mogu poremetiti normalnu funkciju jetre i dovesti do nakupljanja žučnih kiselina u krvi. Nasljedna predispozicija jedan je od glavnih

genetskih čimbenika koji se dovodi u vezu s ICP-om. Žene s poviješću ICP-a u obitelji imaju veći rizik od razvoja bolesti u trudnoći u usporedbi sa ženama koje nemaju pozitivnu obiteljsku anamnezu. Identificirani su i neki genetski polimorfizmi, posebno u genima koje kodiraju transporteri žučnih kiselina, koji se dovode u vezu s razvojem ICP-a. Osim toga, utvrđeno je da se tijekom trudnoće javljaju epigenetske promjene, što može utjecati na izražavanje gena povezanih s regulacijom žučne kiseline. Promjene u regulaciji gena povezanih s metabolizmom žučnih kiselina uz povećanu razinu spomenutih hormona mogu dovesti do nakupljanja žučnih kiselina u krvi i razvoja ICP-a (12, 34).

### **Klinička slika**

ICP se prezentira naglo nastalim intenzivnim svrbežom koji je najizraženiji noću. Svrbež se najčešće inicijalno javlja na dlanovima i tabanima, no može se pojaviti i na abdomenu i gluteusu, te u konačnici zahvatiti cijelo tijelo osim lica. Kao sekundarne promjene na koži, zbog svrbeža i češanja javljaju se ekzorijacije. Žutica se može pojaviti 2 – 4 tjedna nakon početka svrbeža, no to je zabilježeno u otprilike 10% slučajeva. Od ostalih simptoma mogu biti prisutni steatoreja sa smanjenom apsorpcijom vitamina topivih u mastima i gubitkom težine, te tamna mokraća i svijetla stolica. Osim toga, mogu se javiti abdominalna bol, mučnina i povraćanje. Svi simptomi nestaju spontano nakon porođaja, ali se pojavljuju u kasnijim trudnoćama (3,12,13).

### **Dijagnostika**

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i povišenih vrijednosti žučnih kiselina u serumu ( $>11.0 \mu\text{mol/L}$ ). U laboratorijskim nalazima također mogu biti povišene vrijednosti alkalne fosfataze, aminotransferaza, gama-glutamil transferaze i bilirubina. Protrombinsko vrijeme može biti produljeno. Ako su prisutni abdominalni simptomi, potrebno je napraviti ultrazvuk kako bi se isključila kolelitijaza, s obzirom na to da je ICP povezan i s povećanim

rizikom za nastanak kolesterolskih žučnih kamenaca. Biopsija jetre i kože nije potrebna za postavljanje dijagnoze (13, 34). Histološki nalaz kože je nespecifičan, dok histološki nalaz jetre pokazuje nespecifičnu kolestazu sa široko dilatiranim žučnim kanalima, uz uredan jetreni parenhim. DIF i IIF testovi su negativni (3).

## **Liječenje**

Primarni je cilj liječenja smanjiti rizik od perinatalnog morbiditeta i mortaliteta, i ublažiti majčine simptome. Lokalni preparati poput tekućeg pudera s anestezinom ili lokalnim anestetikom, cinkom ili 5%-tnim girodalom, te uljne kupke, preporučaju se za ublažavanje svrbeža. Sustavni antihistaminici slabo su djelotvorni (3). Lijek koji se bira u liječenju ICP-a je ursodeoksikolna kiselina (UDCA) u dozi od 15 mg/kg/dan do poroda. Ona smanjuje razinu žučnih kiselina, čime se smanjuje svrbež i snižava mogućnost pojave rizika za plod. Obično će se majčini simptomi ublažiti za otprilike dva tjedna, dok će razine žučnih kiselina pasti za dva do tri tjedna. Ako ne dođe do poboljšanja majčinih simptoma ili smanjenja razine žučnih kiselina, doza se može titrirati svakih tjedan ili dva do maksimalne doze od 21 mg/kg/dan. U većini slučajeva, UDCA se dobro tolerira i ne utječe na plod, a od nuspojava se mogu pojaviti mučnina, povraćanje i proljev (34). U randomiziranom, dvostruko slijepom placebo kontroliranom istraživanju provedenom na 20 trudnica s intrahepatičkom kolestazom koje su dobile ili 450 mg/dan UDCA ili placebo tijekom trećeg trimestra trudnoće, rezultati su pokazali da je UDCA dobro podnošljiva i da je dovela do značajnog poboljšanja svrbeža kod trudnica te smanjenja razine alanin aminotransferaze i ukupnih žučnih kiselina nakon 2 tjedna liječenja, za razliku od placeba (37). Ako ne dođe do poboljšanja uz primjenu UDCA, u terapiju se može dodati rifampicin u dozi od 300 do 1200 mg/dan (22). Neki od ostalih lijekova koji su se koristili u liječenju ICP-a, ali s ograničenom uspješnošću, su S-adenozilmetionin, deksametazon i kolestiramin (38). U randomiziranom, placebo kontroliranom istraživanju, tretman S-adenozilmetioninom nije bio bolji od placeba (39).

Uporaba deksametazona radi supresije fetoplacentarne proizvodnje estrogena i posljedičnog smanjenja razine žučnih kiselina u krvi bila je učinkovita u malom, nekontroliranom ispitivanju (40). Kolestiramin, osim što veže žučne kiseline i ometa njihovu enterohepatičku cirkulaciju, također smanjuje reapsorpciju vitamina topivih u mastima, te tako dodatno snizuje razine vitamina K. To može rezultirati značajnim komplikacijama, poput peripartalnog krvarenja u majki i novorođenčadi (41). Istraživanje koje je provedeno na 84 trudnice s ICP-om prikazalo je usporedbu UDCA s kolestiraminom. Rezultati su pokazali da je kolestiramin bio lošiji u svim parametrima ishoda (smanjenje svrbeža, žučnih kiselina i aminotransferaza) te da se lošije podnosio u usporedbi s UDCA (42). Osim toga, postoji opcija elektivnog poroda kako bi se smanjilo trajanje izloženosti fetusa povišenim vrijednostima žučnih kiselina i spriječio nastanak fetalnih komplikacija, poput prijevremenog porođaja, ispuštanja mekonija u amnionsku tekućinu, respiratornog distres sindroma i iznenadne intrauterine smrti. Preporučuje se inducirati porod između 36. i 38. tjedna trudnoće, s obzirom na to da se većina mrtvorođenosti događa oko 38. tjedna, pogotovo ako razina žučnih kiselina u serumu majke prelazi 40  $\mu\text{mol/L}$  (43).

### **Rizik za plod**

Majčine žučne kiseline prolaze placentu, te se akumuliraju u fetusu i amnijskoj tekućini i uzrokuju fetalne komplikacije (34). ICP povećava rizik od prijevremenog porođaja, ispuštanja mekonija u amnionsku tekućinu, respiratornog distres sindroma i iznenadne intrauterine smrti (44). Patogeneza tih događaja nije još do kraja razjašnjena. Smatra se da se prijevremeni porođaj događa zbog povećanih razina žučnih kiselina koje povećavaju osjetljivost maternice na oksitocin. Oksitocin je hormon koji stimulira kontrakcije maternice, te otprilike 20 do 40 posto trudnoća s ICP-om spontano završi prijevremenim porodom (45). Istraživanje provedeno na životinjskim modelima pokazalo je da infuzija žučnih kiselina dovodi do stimulacije motiliteta fetalnih crijeva i ispuštanja mekonija u plodovu vodu (46). Postoji

hipoteza da abnormalno visoke razine žučnih kiselina mogu preokrenuti djelovanje fosfolipaze A2 u plućima, te dovesti do nedostataka surfaktanta i razvoja respiratornog distres sindroma (47). Iznenadna intrauterina smrti najviše je zabrinjavajuća komplikacija, a rizik od nje je najveći kada su serumske koncentracije žučnih kiselina u majke 100  $\mu\text{mol/L}$  i više (34). Iako točan uzrok fetalne smrti nije poznat, on može biti povezan s toksičnim učincima žučnih kiselina na srce razvijajućeg fetusa i nastanka aritmija i vazospazmom korionskih žila, što sprječava da krv majke bogata kisikom dođe do fetusa i dovodi do asfiksije (45). Rizik od fetalnih komplikacija povećava se usporedno s razinama majčinih žučnih kiselina u serumu, te je vjerojatnost svih fetalnih komplikacija znatno veća kada razine žučnih kiselina u serumu majke prijeđu 40  $\mu\text{mol/L}$  (48). Iako ne postoje dokazi o učinkovitosti otkrivanja fetalnih komplikacija, redovito praćenje fetusa uspostavljeno je u kliničkoj praksi, uglavnom kardiokografijom, jednom tjedno od 34. tjedna trudnoće, i ultrazvukom (43).

## **Pustulozna psorijaza u trudnoći**

Pustulozna psorijaza u trudnoći (PPP), prije zvana herpetiformni impetigo, iznimno je rijetka dermatoza vezana uz trudnoću za koju se trenutno smatra da je varijanta generalizirane pustulozne psorijaze (49). Često se javlja u pacijentica koje nisu prethodno bolovale od psorijaze i imaju negativnu obiteljsku anamnezu (3). Najčešće se javlja u trećem tromjesečju, ali može se pojaviti i ranije, te se obično ponavlja u kasnijim trudnoćama (1, 21).

### **Etiopatogeneza**

Etiopatogeneza bolesti je nepoznata. S obzirom na to da postoji određeni broj slučajeva bolesti u obitelji, smatra se da genetski čimbenici mogu utjecati na razvoj pustulozne psorijaze u trudnoći. Na temelju prethodnih istraživanja, većina slučajeva generalizirane pustulozne psorijaze nosi homozigotnu ili složenu heterozigotnu mutaciju antagonista receptora interleukina 36 (IL-36). Antagonist receptora IL-36 prvenstveno se eksprimira u koži i antagonist je triju proupalnih citokina iz obitelji interleukina-1 (50). IL-36, koji se ne nalazi u normalnoj koži, induciran je drugim citokinima, kao što su faktor tumorske nekroze- $\alpha$ , interleukin-17A i interleukin-22 koji sudjeluju u nekim pustuloznim dermatozama. Smatra se da ova mutacija ima obećavajuću ulogu u predviđanju pojave pustulozne psorijaze u trudnoći i sprječavanju mogućeg rizika za majku i fetus. Postoje određena stanja koja su povezana s pustuloznom psorijazom u trudnoći, poput hipokalcijemije. Stanja za koja se navodi da su temeljni uzrok hipokalcijemije u pacijentica uključuju hipoparatiroidizam, hipoalbuminemiju, niske razine vitamina D i smanjenje koncentracije ioniziranog kalcija u serumu zbog malapsorpcije. Hipoparatiroidizam je najistaknutije stanje za koje je poznata moguća uloga u bolesti (49).

## **Klinička slika**

PPP se manifestira pojavom eritematoznih plakova koji su obrubljeni sterilnim pustulama, obično u intertriginoznim područjima. Periferno se na rubovima eritematoznih plakova postupno javljaju pustule, koje mogu međusobno konfluirati, te tvoriti žarišta poput prstenova, a centralno se postupno stvaraju erozije i kraste. Promjene cijele bez ožiljka, no na mjestima na kojima su bile pustule moguće su postinflamatorne hiperpigmentacije. Bolest se širi centrifugalno prema ekstremitetima, a pošteđuje lice, dlanove i tabane. Opisane su i subungvalne pustule i bolne ulceracije na mukoznim membranama i jednjaku, te promjene na noktima, poput oniholize. Svrbež je najčešće odsutan. Od sustavnih simptoma, mogući su umor, vrućica, mučnina, povraćanje i proljev. Ako je bolest povezana s hipokalcijemijom, javljaju se konvulzije, tetanija i simptomi delirija (3, 10, 49, 51).

## **Dijagnostika**

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i fizikalnog pregleda, te biopsije kožne promjene i patohistološke analize. Patohistološki nalaz istovjetan je nalazu kod pustulozne psorijaze. Nalazimo spongiformnu pustulu s neutrofilima i eozinofilima, te akantolitičke stanice kojih inače nema kod pustulozne psorijaze. DIF i IIF su negativni. U laboratorijskim nalazima nailazimo na leukocitozu s neutrofilijom, ubranu sedimentaciju eritrocita, a u nekim slučajevima i hipokalcijemiju i hipofosfatemiju kao posljedicu hipoparatiroidizma i hipoalbuminemije. Hemokulture i kulture pustule su sterilne (10, 13).

## **Liječenje**

Dokazi o učinkovitosti liječenja su ograničeni (49). Lijek izbora oralni su kortikosteroidi (prednizolon) (52). Blagi slučajevi mogu se liječiti dozama kortikosteroida od 15 do 30 mg na dan. U težim slučajevima, doza se povećava do čak 60 – 80 mg na dan. Ciklosporin u dozi od

2 do 3 mg/kg/dan može biti alternativa kortikosteroidima isključivo ukoliko potencijalna korist opravdava mogući rizik za fetus. Ciklosporin je označen kao lijek kategorije „C“ u trudnoći, što znači da su studije na životinjama pokazale teratogeni učinak lijeka na fetus i da ne postoje adekvatne kontrolirane studije na trudnicama. Postoje izolirani slučajevi uspješnog liječenja uporabom TNF  $\alpha$  inhibitora, infliksimaba (51). U liječenju se koristi i fototerapija, odnosno usko spektralna UVB terapija, a postpartalno fotokemoterapija (PUVA), metotreksat i oralnih retinoidi. Neki stručnjaci preporučuju primjenu antibiotske terapije istovremeno s drugim lijekovima, iako su pustule sterilne. Antibiotik izbora je cefalosporin. U slučajevima hipovolemije i disbalansa elektrolita, potrebno je nadoknaditi tekućinu i elektrolite, posebice kalcij, kako ne bi došlo do konvulzija. Iako simptomi obično nestaju spontano nakon poroda, agresivno liječenje i pažljivo praćenje majke i fetusa ključni su u liječenju žena s PPP-om (49, 51).

### **Rizik za plod**

Bolest može imati značajne učinke na zdravlje fetusa, dovodeći do intrauterinog zaostajanja u rastu, pa čak i pobačaja i mrtvorodenosti. Kada trudnica ima sustavne znakove i simptome, fetus se mora pažljivo pratiti zbog povećanog rizika od insuficijencije placente, fetalnih anomalija i fetalne smrti (51). Antenatalna je skrb ključna kako bi se prepoznale i zbrinule fetalne komplikacije. Antenatalno praćenje fetusa uključuje praćenje fetalnog srčanog ritma, ultrazvučnu biometriju i procjenu količine plodne vode, Doppler ultrazvuk za evaluaciju fetalne i placentarne cirkulacije, te procjenu bioloških parametara fetusa (53).



## Zaključak

Trudnoća je složeno fiziološko stanje koje može utjecati na kožu i izazvati brojne fiziološke, ali i patološke promjene. Većina fizioloških kožnih promjena koje se javljaju u trudnoći je bezazlena i ne zahtijeva liječenje. S druge strane, patološke kožne promjene, odnosno dermatoze specifične za trudnoću najčešće su popraćene svrbežom, a neke od njih mogu biti rizične za majku i dijete. Zbog toga ih je važno na vrijeme prepoznati i dijagnosticirati te osigurati adekvatno liječenje.

Dermatoze specifične za trudnoću nekada je teško razlikovati samo na temelju njihovog izgleda. Stoga je važno uz detaljnu anamnezu i fizikalni pregled u određenim slučajevima napraviti i biopsiju kože i patohistološku analizu, testove direktne i indirektne imunofluorescencije, te laboratorijske testove, kako bi se postavila točna dijagnoza. Tek nakon utvrđivanja dijagnoze, moguće je odabrati odgovarajući tretman i plan liječenja.

Važno je naglasiti da se liječenje dermatoloških stanja u trudnoći može razlikovati od liječenja istih stanja kod žena koje nisu trudne. Određene lijekove treba izbjegavati tijekom trudnoće, stoga je ključno pažljivo odabrati terapiju koja neće ugroziti zdravlje majke i fetusa. Međutim, zbog nedostatka kliničkih podataka i specifičnosti terapije, još uvijek postoji potreba za daljnjim istraživanjima kako bi se bolje razumjeli uzroci i mehanizmi ovih stanja te razvile učinkovitije metode liječenja.

## **Zahvale**

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Ivanki Bekavac Vlatković, prim. dr.med. na strpljenju, vrijednim savjetima i stručnosti tijekom izrade ovog diplomskog rada. Također, zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj podršci i razumijevanju tijekom cijelog školovanja.

## Literatura

1. Đelmiš J, Orešković S. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
2. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 2016.;27(2):89–94.
3. Ljubojević Hadžavdić S, Lipozenčić J, Ljubojević Grgec D. Kožne bolesti i trudnoća. U: Basta-Juzbašić A. *Dermatovenerologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 551.-571.
4. Barnawi AM, Barnawi GM, Alamri AM. Women's Health: Most Common Physiologic and Pathologic Cutaneous Manifestations During Pregnancy. *Cureus.* 2021.;13(7):e16539.
5. Kar S, Krishnan A, Shivkumar PV. Pregnancy and skin. *J Obstet Gynaecol India.* 2012.;62(3):268–75.
6. Sachdeva S. The dermatoses of pregnancy. *Indian J Dermatol.* 2008.;53(3):103–5.
7. 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.
8. Danesh M, Pomeranz MK, McMeniman E, Murase JE. Dermatoses of pregnancy: Nomenclature, misnomers, and myths. *Clin Dermatol.* 2016.;34(3):314–9.
9. Vora RV, Gupta R, Mehta MJ, Chaudhari AH, Pilani AP, Patel N. Pregnancy and Skin. *J Fam Med Prim Care.* 2014.;3(4):318–24.
10. Stanimirović A. Kožne bolesti i trudnoća. U: Đelmiš J, Orešković S. *Fetalna medicina i opstetricija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 519.-531.

11. Tunzi M, Gray GR. Common skin conditions during pregnancy. *Am Fam Physician*. 2007.;75(2):211–8.
12. Ambros-Rudolph CM. Dermatoses of Pregnancy - Clues to Diagnosis, Fetal Risk and Therapy. *Ann Dermatol*. 2011.;23(3):265–75.
13. Roth MM. Pregnancy Dermatoses. *Am J Clin Dermatol*. 2011.;12(1):25–41.
14. Sävervall C, Sand FL, Thomsen SF. Pemphigoid gestationis: current perspectives. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017.;10:441–9.
15. Lipozenčić J, Ljubojevic S, Bukvić-Mokos Z. Pemphigoid gestationis. *Clin Dermatol*. 2012.;30(1):51–5.
16. Huilaja L, Mäkikallio K, Tasanen K. Gestational pemphigoid. *Orphanet J Rare Dis*. 2014.;9:136.
17. Intong LRA, Murrell DF. Pemphigoid gestationis: pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin*. 2011.;29(3):447–52, ix.
18. Nguyen T, Alraqum E, Razzaque Ahmed A. Positive clinical outcome with IVIg as monotherapy in recurrent pemphigoid gestationis. *Int Immunopharmacol*. 2015.;26(1):1–3.
19. Chi CC, Wang SH, 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.
20. Jackson S, Gilchrist H, Nesbitt LT. Update on the dermatologic use of systemic glucocorticosteroids. *Dermatol Ther*. 2007.;20(4):187–205.

21. Lehrhoff S, Pomeranz MK. Specific dermatoses of pregnancy and their treatment. *Dermatol Ther.* 2013.;26(4):274–84.
22. Stefaniak AA, Pereira MP, Zeidler C, Ständer S. Pruritus in Pregnancy. *Am J Clin Dermatol.* 2022.;23(2):231–46.
23. Roth MM, Cristodor P, Kroumpouzou G. Prurigo, pruritic folliculitis, and atopic eruption of pregnancy: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2016.;34(3):392–400.
24. Bergman H, Melamed N, Koren G. Pruritus in pregnancy: treatment of dermatoses unique to pregnancy. *Can Fam Physician Med Fam Can.* 2013.;59(12):1290–4.
25. Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, Christen-Zaech S, Deleuran M, Spuls P, i sur. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019.;33(9):1644–59.
26. Elling SV, McKenna P, Powell FC. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy in twin and triplet pregnancies. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2000.;14(5):378–81.
27. 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 Lond Engl.* 1998.;352(9144):1898–901.
28. 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.

29. 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.
30. Petropoulou H, Georgala S, Katsambas AD. Polymorphic eruption of pregnancy. *Int J Dermatol.* 2006.;45(6):642–8.
31. Chi CC, Wang SH, Kirtschig G. Safety of Topical Corticosteroids in Pregnancy. *JAMA Dermatol.* 2016.;152(8):934–5.
32. Part M, Gulanova B, Simaljakova M. Polymorphic eruption of pregnancy – new therapeutic approach. *J Pregnancy Reprod [Internet].* 2017. [pristupljeno 10. svibanj 2023.];1(2). Dostupno na: <http://www.oatext.com/polymorphic-eruption-of-pregnancy-new-therapeutic-approach.php>
33. Shah R, John S. Cholestatic Jaundice. U: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.
34. Pillarisetty LS, Sharma A. Pregnancy Intrahepatic Cholestasis. U: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.
35. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol.* 2000.;33(6):1012–21.
36. Kroumpouzou G. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: what's new. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002.;16(4):316–8.
37. Joutsiniemi T, Timonen S, Leino R, Palo P, Ekblad U. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2014.;289(3):541–7.

38. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol.* 2008.;14(38):5781–8.
39. 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.
40. Hirvioja ML, Tuimala R, Vuori J. The treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992.;99(2):109–11.
41. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014.;124(1):120–33.
42. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 2005.;129(3):894–901.
43. Hagenbeck C, Hamza A, Kehl S, Maul H, Lammert F, Keitel V, i sur. Management of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Recommendations of the Working Group on Obstetrics and Prenatal Medicine – Section on Maternal Disorders. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021.;81(8):922–39.
44. Šimják P, Pařízek A, Vitek L, Černý A, Adamcová K, Koucký M, i sur. Fetal complications due to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med.* 2015.;43(2):133–9.
45. Sahni A, Jogdand SD. Effects of Intrahepatic Cholestasis on the Foetus During Pregnancy. *Cureus.* 14(10):e30657.

46. Campos GA, Guerra FA, Israel EJ. Effects of Cholic Acid Infusion in Fetal Lambs. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986.;65(1):23–6.
47. Zecca E, Costa S, Lauriola V, Vento G, Papacci P, Romagnoli C. Bile acid pneumonia: a „new“ form of neonatal respiratory distress syndrome? *Pediatrics.* 2004.;114(1):269–72.
48. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. *J Clin Med.* 2020.;9(5):1361.
49. Namazi N, Dadkhahfar S. Impetigo Herpetiformis: Review of Pathogenesis, Complication, and Treatment. *Dermatol Res Pract.* 2018.;2018:5801280.
50. Mirza HA, Badri T, Kwan E. Generalized Pustular Psoriasis. U: *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2023.
51. Trivedi MK, Vaughn AR, Murase JE. Pustular psoriasis of pregnancy: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2018.;10:109–15.
52. Oumeish OY, Parish JL. Impetigo herpetiformis. *Clin Dermatol.* 2006.;24(2):101–4.
53. Malcus P. Antenatal fetal surveillance. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004.;16(2):123–8.



# Životopis

## Osobni podaci:

Ime i prezime: Ema Barac

Datum i mjesto rođenja: 20.1.1999., Zagreb, RH

E-mail: ema.barac@gmail.com

## Obrazovanje:

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu ( od 2017.)

XVIII gimnazija, Zagreb (2013. – 2017.)

Osnovna škola Brestje, Zagreb (2005. – 2013.)

## Ostala znanja i vještine:

Strani jezici: aktivno služenje engleskim i njemačkim, pasivno služenje španjolskim

2017. – položen DSD (Deutsches Sprachdiplom) II ispit