

Przebieg łuszczycy w ciąży

* Małgorzata Dąbrowska-Członka, Grażyna Chodorowska, Joanna Bartosińska

z Katedry i Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej AM w Lublinie

Kierownik Kliniki: prof. Nadzwyczajny, dr hab. n. med. Grażyna Chodorowska

COURSE OF PSORIASIS DURING PREGNANCY

Summary

Psoriasis is a chronic, meaning lifelong disease, affecting 2%-3% of the population.

It is characterized by skin inflammation with superiority of Th1 activity. Pregnancy have considerable effect on the hormone levels like estrogen and progesterone. Endocrine milieu influence the maternal immune response by down - regulation of Th1 depending cytokines. This phenomenon aim to avoid rejection of fetus allograft. Many studies suggest improvement in psoriasis course during pregnancy, indicating the regulatory effect of estrogen or progesterone on the disease. On the other hand pregnancy may be a provocative factor of generalized pustular psoriasis (impetigo herpetiformis) with systemic symptoms.

Key words: psoriasis, pregnancy, impetigo herpetiformis, maternal immune system, estrogen, progesterone

Łuszczyca jest jedną z najczęstszych dermatoz, obserwowaną u 2-3% populacji krajów europejskich. Charakteryzuje się przewlekłym przebiegiem oraz zróżnicowanym obrazem klinicznym. Zmiany chorobowe mogą ograniczać się do typowych okolic ciała, zajmować całą powierzchnię skóry, a w niektórych przypadkach również stawy (6). Ze względu na tło genetyczne wyróżnia się dwa typy łuszczycy: typ I młodzieńczy dotyczący osób przed 40 r.ż. o cięższym przebiegu, z częstą obecnością antygeny Cw6 oraz typ II o łagodniejszym obrazie klinicznym rozpoczynający się po 40 r.ż.

Choroba spotykana jest równie często u obu płci.

Wśród chorych kobiet wiele z nich jest w wieku rozrodczym - 75% nie skończyła 40 roku życia (18).

Poznano różne czynniki zewnętrzne oraz wewnętrzne mające wpływ na obraz kliniczny choroby, do których należą: infekcje, stres, urazy mechaniczne, zmiany stężeń hormonów występujących głównie podczas ciąży czy menopauzy, alkohol, niektóre leki czy promieniowanie słoneczne. Ostatnio wiele uwagi poświęca się pozytywnemu wpływowi ciąży na łuszczycę, choć z drugiej strony schorzenie to może być przyczyną nawracających poronień oraz przewlekłego nadciśnienia tętniczego, wpływając tym samym na rozrodczość chorujących kobiet (2).

Etiopatogeneza łuszczycy jest złożona. Główną rolę przypisuje się miejscowemu stanowi zapalnemu w skórze wywołanemu przez aktywowane limfocyty T. Zaobserwowano przewagę odpowiedzi immunologicznej typu Th1 nad Th2 z nadmierną produkcją cytokin prozapalnych (4), wśród których największe znaczenie mają: interleukina 2 (IL-2), czynnik martwicy nowotworów (TNF- α), interferon γ (IFN- γ). Kluczową rolę w patogenezie choroby przypisuje się IL-2,

która pobudza do wzrostu limfocyty cytotoksyczne i komórki NK oraz jest ważnym czynnikiem chemotaktycznym dla limfocytów (13). Stwierdzono znaczny wzrost stężenia tej interleukiny u chorych na łuszczycę, zarówno w surowicy krwi oraz w wykwitach skórnych, który koreluje z ciężkością schorzenia (5, 13). Zauważono natomiast spadek w skórze ekspresji cytokin charakterystycznych dla limfocytów Th2 tj. IL-4 czy IL-10 (13).

Keratynocyty pobudzone w głównej mierze przez INF- γ i TNF- α produkują wiele cytokin, których podwyższone poziomy stwierdzane są zarówno w zmianach skórnych oraz surowicy krwi. Należą tu min: IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β oraz cytokieratyny: 6 oraz 16. IL-8 jest najważniejszym czynnikiem chemotaktycznym dla neutrofilów oraz limfocytów (7), które naciekając naskórek niszczą go, czego obrazem są mikroropnie Munro w warstwie rogowej. Inne czynniki chemotaktyczne odgrywające ważną rolę w miejscowym procesie zapalnym to: C5a, HETE, LTB₄, IL-6. Diapedeza limfocytów przez ściany naczyń do ogniska chorobowego możliwa jest dzięki zwiększonej ekspresji cząstek adhezyjnych na komórkach śródbłonna: ICAM-1, E selectin i VCAM-1 (6, 7). Aktywacja komórek układu odpornościowego zarówno tych występujących w skórze jak i krążących w organizmie oraz produkowane przez nie cytokiny, chemokiny czy czynniki wzrostu odpowiedzialne są za charakterystyczną dla procesu łuszczycowego nadmierną proliferację keratynocytów, pogrubienie naskórka oraz wzmożoną angiogenezę (14).

W układzie immunologicznym kobiety ciężarnej zachodzą liczne zmiany mające na celu ochronę rozwijającego się płodu, dlatego też często obserwuje się łagodniejszy przebieg chorób o podłożu autoimmunologicznym z przewagą odpowiedzi Th1. Supresja od-

powiedzi immunologicznej matki musi być na tyle znaczna aby nie doszło do samoistnego poronienia jaja płodowego stanowiącego rodzaj przeszczepu allogenicznego w związku z posiadaniem materiałem genetycznym ojca (10, 15). Zaobserwowano wyraźnie pozytywny wpływ nie tylko na przebieg łuszczycy ale również reumatoidalnego zapalenia stawów czy stwardnienia rozsianego (16).

W piśmiennictwie dostępne są liczne prace opisujące ce zwiążek między obrazem klinicznym łuszczycy a ciążą. Raychaudhuri i wsp. podają, iż 56% ciężarnych zaobserwowała poprawę, 26,4% pogorszenie, a 17,6% nie stwierdziła zmian w przebiegu choroby (16). W oparciu o cztery inne badania przyjmuje się, iż choroba przebiega łagodniej w 30-40% przypadków, ciężiej u 20% oraz bez zmian u 40-50% (8). Objawy łuszczycy ustępowały u większości badanych kobiet w pierwszym trymestrze, a u innych w drugim trymestrze ciąży (11, 18). Podobny przebieg choroby obserwowano u 87% kobiet będących w następnych ciążach, a w pozostałym odsetku badanych obraz kliniczny zmieniał się (11). U 40%-90% chorych nawrót łuszczycowych zmian skórnych występował między 6 a 8 tygodniem po porodzie (16, 18), przy czym nie zaobserwowano wpływu karmienia piersią na przebieg choroby (11). Dotychczasowe dane nie wskazują na istnienie związku między płcią dziecka a klinicznymi objawami łuszczycy u matki (11).

Istnieją jednak doniesienia, choć są one nieliczne, o zaostrzeniu w tym czasie niektórych odmian choroby. Breier-Maly i wsp. (1) opisali przypadek 17-letniej kobiety, u której doszło do wystąpienia uogólnionej łuszczycy krostkowej. Nowe dane z piśmiennictwa wskazują iż, liszajec opryszczkowaty (impetigo herpetiformis) wcześniej klasyfikowany jako dermatoza swoista dla okresu ciąży jest w zasadzie odmianą uogólnionej łuszczycy krostkowej za czym przemawia obraz histologiczny oraz dane z wywiadu chorobowego (występowanie choroby przed ciążą, współistnienie wykwitów charakterystycznych dla łuszczycy oraz impetigo herpetiformis) (1, 17). Zmiany skórne występują zazwyczaj w trzecim trymestrze ciąży (1), a stan ogólny pacjentki jest ciężki. Nieleczona choroba może być przyczyną śmierci matki lub płodu (3).

Do poznanych czynników mających wpływ na przebieg choroby w czasie ciąży, a równocześnie stanowiących ochronę dla jaja płodowego zalicza się: zmiany immunologiczne z przewagą odpowiedzi typu humoralnego (Th2), wytwarzanie przeciwciał blokujących oraz wzrost stężenia estrogeny i progesteronu.

Podczas trwania prawidłowej ciąży dochodzi do przewagi odpowiedzi typu Th2 nad Th1, czego wyrazem jest wzrost produkcji interleukin Th2: IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13. Obniżeniu ulega natomiast poziom IL12 czy TNF- α , co silnie zaznaczone jest w trzecim trymestrze ciąży w porównaniu do okresu poporodowego (16). Supresja odpowiedzi Th1 i cytokin od niej zależnych hamuje odpowiedź przeciwko łożysku (15), a jednocześnie pozytywnie wpływa na proces zapalny chorób o podłożu autoimmunologicznym (między innymi łuszczycy).

W wytwarzaniu cytokin Th2 bierze udział trofoblast,

doczesna, kosmówka i owodnia (10). Stwierdzono iż, komórki trofoblastu produkują liczne czynniki o działaniu immunosupresyjnym, do których należy: transformujący czynnik wzrostu, łożyskowy czynnik supresorowy, towarzyszące ciąży białko osoczkowe A (PAPP-A), izoferyna łożyskowa, białko łożyskowe 14, ludzki laktogen łożyskowy, ludzka gonadotropina kosmówkowa, chociaż ich wpływ na przebieg łuszczycy nie jest do końca poznany (10, 16).

Podobnie jak wyżej wymienione związki charakterystyczne dla okresu ciąży również hormony hamujące odpowiedź immunologiczną (tj. kortyzol czy epinefryna) występują w wyższych stężeniach w moczu kobiet ciężarnych w porównaniu do ich poziomów w okresie poporodowym (16).

Ponadto wśród frakcji immunoglobulin G wykryto przeciwciała blokujące: BAbs, które łącząc się z limfocytami matki uniemożliwiają rozpoznanie antygenów ojca, które posiada rozwijający się płód (10).

W organizmie kobiety ciężarnej obserwuje się fizjologiczne zmiany w stężeniach hormonów płciowych tj. estrogeny oraz progesteronu, które posiadają silne właściwości immunomodulujące. Liczne badania wykazały wpływ tych hormonów na obraz kliniczny łuszczycy. Mowad i wsp. (11) badali przebieg choroby podczas ciąży, menopauzy, menstruacji, przyjmowania środków antykoncepcyjnych oraz leczenia niepłodności. Stwierdzono złagodzenie przebiegu schorzenia podczas ciąży, głównie w pierwszym trymestrze, a zaostrzenie podczas menopauzy. Zdaniem tych autorów o ile wyraźne zmiany w stężeniach hormonów miały wpływ na łuszczycę, to niewielkie ich wahania nie odegrały znaczącej roli. Kolejne wysiewy zmian łuszczycowych przebiegały w sposób niezmienny podczas przyjmowania doustnych środków antykoncepcyjnych, leczenia bezpłodności czy menstruacji (11).

Estrogen, którego poziom w ciąży wzrasta 100-krotnie, hamuje produkcję w aktywowanych limfocytach T cytokin prozapalnych: IL-2, IL-12 oraz TNF- α , a pobudza powstawanie IL-10 o właściwościach przeciwzapalnych w komórkach dendrytycznych (9, 16). Działając na keratynocyty powoduje supresję produkcji chemokin dla makrofagów: CXCL8, CXCL10, CCL5 (9). 17- β estradiol hamuje ekspresję receptora IL-2 na aktywowanych limfocytach T (16) oraz produkcję chemokiny z rodziny CXC jaką jest IP-10 (interferon-induced Protein of 10kDa) w keratynocytach pod wpływem IFN- γ (8).

Za najważniejszy czynnik immunosupresyjny uważa się progesteron, którego stężenie jest 25-krotnie wyższe u kobiet w ciąży (16). Hormon ten hamuje odpowiedź limfocytów cytotoksycznych, wpływa ujemnie na produkcję cytokin Th1 zależnych: TNF- α , IL-2, IFN- γ (10) oraz pobudza produkcję cytokin Th2 zależnych: IL-3, IL-4, IL-5 i IL-10 (10,16). Progesteron indukuje powstawanie BIBF - czynnika blokującego, który utrzymuje korzystną równowagę między Th1 a Th2 (10). Brak BIBF oraz niskie stężenie progesteronu uważane są za jedną z przyczyn poronień nawykowych (10). W piśmiennictwie nie ma jednak zgodności odnośnie wpływu progesteronu na przebieg łuszczycy.

Tauscher i wsp. (18) podają, iż zwiększone stężenie tego hormonu łagodzi przebieg choroby, natomiast Murase J.E. i wsp. (12) takiego związku nie zauważyli.

Wystąpienie łuszczycy podczas ciąży wymaga włączenia terapii, szczególnie w przypadku ciężkiej odmiany tej choroby - uogólnionej łuszczycy krostkowej, która charakteryzuje się nie tylko zajęciem skóry, ale również wpływa na stan ogólny ciężarnej oraz może prowadzić do uszkodzenia lub śmierci płodu.

Według klasyfikacji bezpieczeństwa leków podawanych w ciąży zaproponowanej przez FDA (US Food and Drug Administration) większość preparatów, które stosuje się w terapii łuszczycy należy do kategorii C co oznacza, iż nie można wykluczyć ryzyka związanego z ich podaniem kobietom ciężarnym z powodu braku pełnej dokumentacji medycznej (5). W tej grupie znajdują się aplikowane miejscowo: cygnolina, dziegieć, kortykosteroidy, kalcipotriol, takrolimus, tretinoina, takrolimus oraz cyklosporyna stosowana ogólnie (18). Natomiast systemowe retinoidy, metotreksat oraz miejscowo podany tazaroten należą do kategorii X, czyli są to leki przeciwwskazane w okresie ciąży ze względu na udokumentowane działanie teratogenne (5, 18). W przypadku zmian ograniczonych dozwolona jest miejscowa aplikacja słabych lub średnio silnych kortykosteroidów (19). Naświetlanie promieniowaniem UVB ma zastosowanie w przypadku uogólnionej łuszczycy (18, 19). Tauscher A.E. i wsp. (18) w swojej pracy podają, iż bezpieczna wydaje się miejscowa aplikacja kortykosteroidów, kalcipotriolu, cygnoliny lub takrolimusu. Użycie cygnoliny czy dziegci jest jednak zagadnieniem kontrowersyjnym ze względu na potencjalne właściwości mutagenne preparatów pochodnych smoły węglowej oraz nefrotoksyczność antraliny (5, 18). Obecnie brak jest również pełnych danych klinicznych odnośnie bezpieczeństwa stosowania kalcipotriolu u kobiet w ciąży (18).

W piśmiennictwie istnieją doniesienia odnośnie stosowania cyklosporyny samej bądź w połączeniu z prednisonem doustnie w ciężkich postaciach schorzenia (uogólniona łuszczycy krostkowa). Podając te preparaty przez krótki okres czasu, w ostatnim trymestrze ciąży uzyskano znaczną poprawę w

przebiegu łuszczycy, jednocześnie nie stwierdzając negatywnego wpływu leków na rozwijający się płód (3).

Zmiany zachodzące w organizmie kobiety ciężarnej pozwalające na donoszenie płodu a jednocześnie polegające na supresji odpowiedzi immunologicznej wywierają pozytywny wpływ na przebieg chorób o podłożu zapalnym z dominującą odpowiedzią Th1, do których należy między innymi łuszczycę.

Podwyższony poziom estrogenu, supresja odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego, osłabienie reakcji zapalnych, upośledzenie chemotaksji oraz obecność w surowicy specyficznych białek typu BAb odgrywają znaczącą rolę w ochronie rozwijającego się allogenicznego płodu. Są to również mechanizmy, które mają istotny wpływ na przebieg łuszczycy. Większość kobiet zauważa złagodzenie objawów choroby zarówno podczas pierwszej ciąży jak i następnych. Istnieją sprzeczne doniesienia odnośnie korzystnego wpływu progesteronu, a działanie innych hormonów specyficznych dla okresu ciąży i ich pozytywny wpływ na to schorzenie nie jest do końca jasno określony. Zmiany skórne zwykle nawracają w 6-8 tygodniu po porodzie co związane jest ze wzrostem produkcji cytokin Th1 zależnych: IL-2 czy TNF- α .

Leczenie łuszczycy u kobiet ciężarnych jest zagadnieniem trudnym. Zawsze należy dobrać schemat leczenia indywidualnie dla pacjentki biorąc pod uwagę rozległość, ciężkość choroby oraz po dokładnym rozważeniu korzyści terapii nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu i matki. Niestety dostępne badania kliniczne nie są wystarczające do określenia wszystkich potencjalnych efektów ubocznych stosowanych preparatów. W chorobie o lekkim i ograniczonym przebiegu można stosować emolienty oraz słabe lub średnio silne kortykosteroidy, natomiast terapia UVB dozwolona jest w przypadku zmian rozsianych