

Frauenklinik, Spital Zollikerberg, 08.08.2017

Schwangerschaftsdermatosen: Update und Überblick

Prof. Dr. med. WenChieh Chen

IZZ-Immunologie Zentrum Zürich, Zürich, Schweiz

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der
Technischen Universität München, München, Deutschland

Schwangerschaftsdermatosen

- Spezifisch, obligat
 - Atopische/atopiforme Schwangerschaftsdermatose?
 - Pemphigoid gestationis
 - Intrahepatische Schwangerschafts-Cholestase (Pruritus gravidarum)
 - Polymorphe Schwangerschaftsdermatose (PUPPP/PEP)
- Unspezifisch, fakultativ
 - Generalisierte pustulöse Psoriasis in der Schwangerschaft?
 - Rosacea fulminans
 - ...

Atopiforme Schwangerschaftsdermatose

- Prurigo gestationis Besnier, papular dermatitis of pregnancy, Pruritic folliculitis of pregnancy, prurigo of pregnancy
- Atopic eruptions of pregnancy (Ambros-Rudolph CM 2006)?
 - Die Diagnosekriterien der atopischen Dermatitis nicht erfüllt
 - Definition der Atopie?
- Atopiform dermatitis of pregnancy (Kompouzos G 2011)
- Klinische Manifestationen
 - Ekzem
 - Prurigo
 - Follikulitis
 - Mischform
- Histopathologie
 - Eine superfizielle oder superfizielle/tiefe perivaskuläre Dermatitis mit Eosinophilen
 - Lymphozytäre Vaskulitis: 23%

Atopiforme Schwangerschaftsdermatose

- Therapie

- Intensive Hautpflege
- Topisch hochpotente Steroide
- Phototherapie: UVB 311nm

- Cf. Atopische Dermatitis in der Schwangerschaft

- Exazerbation im 1/3, stabil 1/3, Verbesserung 1/3
- Häufige Exazerbation in der Schwangerschaft
- Selten erstmaliges Auftreten in der Schwangerschaft
- Mit oder ohne Vorgeschichte oder Familienanamnese

Pemphigoid gestationis (PG)

- Herpes gestationis von John Laws Milton, 1872
- Auftreten ausschliesslich in der Schwangerschaft, durch einen immunologischen Toleranzbruch und eine Autoimmreaktion auf das Bullöse-Pemphigoid-Antigen 2 (BP 180 oder Typ XVII Kollagen) der Hemidesmosomen
- Inzidenz 1:20,000-50,000 Schwangerschaft
- Prämenstruelle Rezidive oder Induktion durch orale Kontrazeptiva
- Paraneoplastische Manifestation von trophoblastischen Tumoren, z.B. *Mola hydatidosa* oder Chorionkarzinom
- Krankheitsbeginn zwischen dem 2. Trimenon und dem Puerperium, mit starkem Juckreiz und entzündlichen Hautläsionen, initial periumbilikal

Pemphigoid gestationis (PG)

- Meistens selbstlimitierend, mit einer kompletten Regression innerhalb von 6 Monaten postpartal
- Rezidive in den Folgeschwangerschaften bei 90% der betroffenen, und oft mit einem früheren Auftreten und einem schlimmeren Verlauf
- Chronischer Krankheitsverlauf bei weniger als 5% der Fälle, D.D. bullöses Pemphigoid
- Fötus: leicht erhöhtes Risiko für Frühgeburt und Small-for-Gestational-Age, insb. In einer frühmanifesten Form oder mit einer ausgeprägten Blasenbildung
- 10% der Neugeborenen zeigten typische PG-Hautläsionen durch eine passive Übertragung mütterlicher IgG-AK
- Assoziation mit Graves-Krankheit bei etwa 10% der PG-Patienten vgl. 0.4% der normalen weiblichen Bevölkerung

Pemphigoid gestationis (PG)

Pathogenese

- Starke Assoziation mit dem mütterlichen HLA-DR3 (61-80% der betroffenen vs. 22% der Kontrolle), und HLA-DR4 (52% der betroffenen vs. 33% der Kontrolle)
- BP180-Ag: exprimiert in den Amnion-Epithelzellen der Plazenta und der Nabelschnur
- BP-180 Ak: IgG1 und IgG3
- Antikörperbildung gegen das väterliche MHC-I-Ag bei allen PG-Patienten, aber nur bei 25% der gesunden Multipara
- Das C4-Nullallel (C4*Q0) bei 90% der PG-Patienten vs. 43% der Kontrolle
- Östrogene vs. Progesteron

Pemphigoid gestationis (PG)

Diagnostik

- D.D. Polymorphe Schwangerschaftsdermatose/PUPPP/PEP
- Klinik
- Histopathologie
 - C4d-Immunhistochemie in Formalin-fixierten, Paraffin-eingebetteten Gewebeschnitten
 - Direkte Immunfluoreszenz: Lineare Ablagerung der IgG-Autoantikörper und C3 an der dermoepidermalen Junktionszone, die nach einer klinischen Remission weiterhin von 6 Monaten bis zu 4 Jahren nachweisbar bleiben kann
- Serologie
 - ELISAs oder BIOCHIP
 - Positive Korrelation zwischen dem Serumspiegel von BP180 NC16A-IgG und dem Krankheitsschweregrad
 - Sensitivität 86-97% vs. Spezifität 96-100%
 - kann postpartum ein Jahr positiv bleiben

Pemphigoid gestationis (PG)

Therapie

- Therapie der Wahl: topisch hochpotente Kortikosteroide
- Systemische Glukokortikoide: 0.25-0.5 mg/KG Prednisolon
- IVIG
- Immunadsorption
- Diverse immunsuppressiva: Cyclosporin, Dapson, Methotrexat, Azathioprin, Sulfapyridin, und Rituximab

Generalisierte pustulöse Psoriasis in der Schwangerschaft

- Impetigo herpetiformis von Ferdinand von Hebra, 1872
- Typischerweise im 2.-3. Trimenon, Remission nach der Geburt und verstärkte Rezidive in den Folgeschwangerschaften
- Onset: *de novo* oder Rezidiv
- Persönliche oder familiäre Anamnese von Psoriasis: mit oder ohne
- *De novo* Form ohne Vorbelastung: spezifische Schwangerschaftsdermatose?
- Assoziation mit Hypokalzämie und Hypoparathyreoidismus
- Assoziierte mütterliche Morbiditäten (Fieber, Leukozytose, Epilepsie) und erhöhte fötale Risiken (Totgeburt, neonataler Tod, Fehlbildung)
- Therapie
 - Systemische Kortikosteroide
 - Cyclosporin, Dapson

Intrahepatische Schwangerschafts-Cholestase

- Johann Friedrich Ahlfeld, 1883
- Pruritus gravidarum von Kehrer, 1907
- Inzidenz: UK 0.7%, China 1.2%, Indien 1.2%, Chile 4%
- Risikofaktoren: Hepatitis C, Gallensteinerkrankungen, Multipara
- Starker Pruritus mit Erhöhung der zirkulierenden Gallensäuren, und Leberfunktionsstörung, und Bilirubin (10%)
- Negativer Einfluss auf den Fötus, mit Frühgeburt oder Totgeburt
 - Wenn mütterliche Serum-Gallensäuren $\geq 40 \mu\text{mol/L}$
 - ex vivo: Gallensäure-Taurocholat, Druckerhöhung im Plazentakreislauf
 - In vitro: Gallensäuren beschädigen die Kardiomyozyten
 - Erhöhte Gallensäuren in der bronchoalveolären Lavage reduzierte das Lungen-Surfactant

Intrahepatische Schwangerschafts-Cholestase

Pathogenese

- Pruritogene:
 - Gallensäure und Desoxycholsäure: keine Korrelation zu den klinischen Symptomen
 - Lysophosphatidische Säure, Lysophosphatidylcholin
 - Pregnan-diolsulfat
- Genetik
 - Gallensäuretransporter Bile-Salt-Export-Pump (BSEP/ABCB11)
 - Multidrug-Resistance-Protein 3 (MDR3/ABCB4)
 - Gallensäure-Rezeptoren: Farnesoid-X-Rezeptor (FXR), Pregnan-X-Rezeptor (PXR)
- Hormone: Hoher Blutspiegel von Östrogen und Progesteron beeinträchtigt die Homöostasis der Gallensäure

Intrahepatische Schwangerschafts-Cholestase

Diagnostik

- Zuverlässige Serummarker? ALT/GPT ↑↑, GGT normwertig, Gallensäure $\geq 10 \mu\text{mol/L}$?
- Gallensäurespiegel vs. Pruritus?
- Autotaxin? Irisin? im mütterlichen Serum, Adiponutrin (Leber/Haut)

Therapie

- Ursodesoxycholsäure (UDCA)
 - Meistverwendet, aber nicht von dem Cochrane-Review 2013 empfohlen
- S-adenosyl-L-Methionin (SAM)
 - Hepatoprotektiv?
 - Widersprüchliche Ergebnisse

Intrahepatische Schwangerschafts-Cholestase

Therapie

- UDCA + Rifampicin oder UDCA + SAM: wirksamer?
- Geburtseinleitung in der 37.-38. vs. 36. Schwangerschaftswoche?

Prognose

- Schwangere: gesteigertes Risiko für Schwangerschaftsdiabetes, Dyslipidämie, und proportional grössere Babys, vgl. mit einer unkomplizierten Schwangerschaft
- Assoziation mit Präeklampsie in den Folgeschwangerschaften
- Komplikationen für die Neugeborene

Intrahepatische Schwangerschafts-Cholestase

- Pruritus in der Schwangerschaft
 - 23% der Schwangerschaft, davon 1.6% mit ICP
 - Pruritus ohne Bezug zum ICP: überwiegend im Bauchbereich
 - ICP-Pruritus: generalisiert und besonders palmoplantar

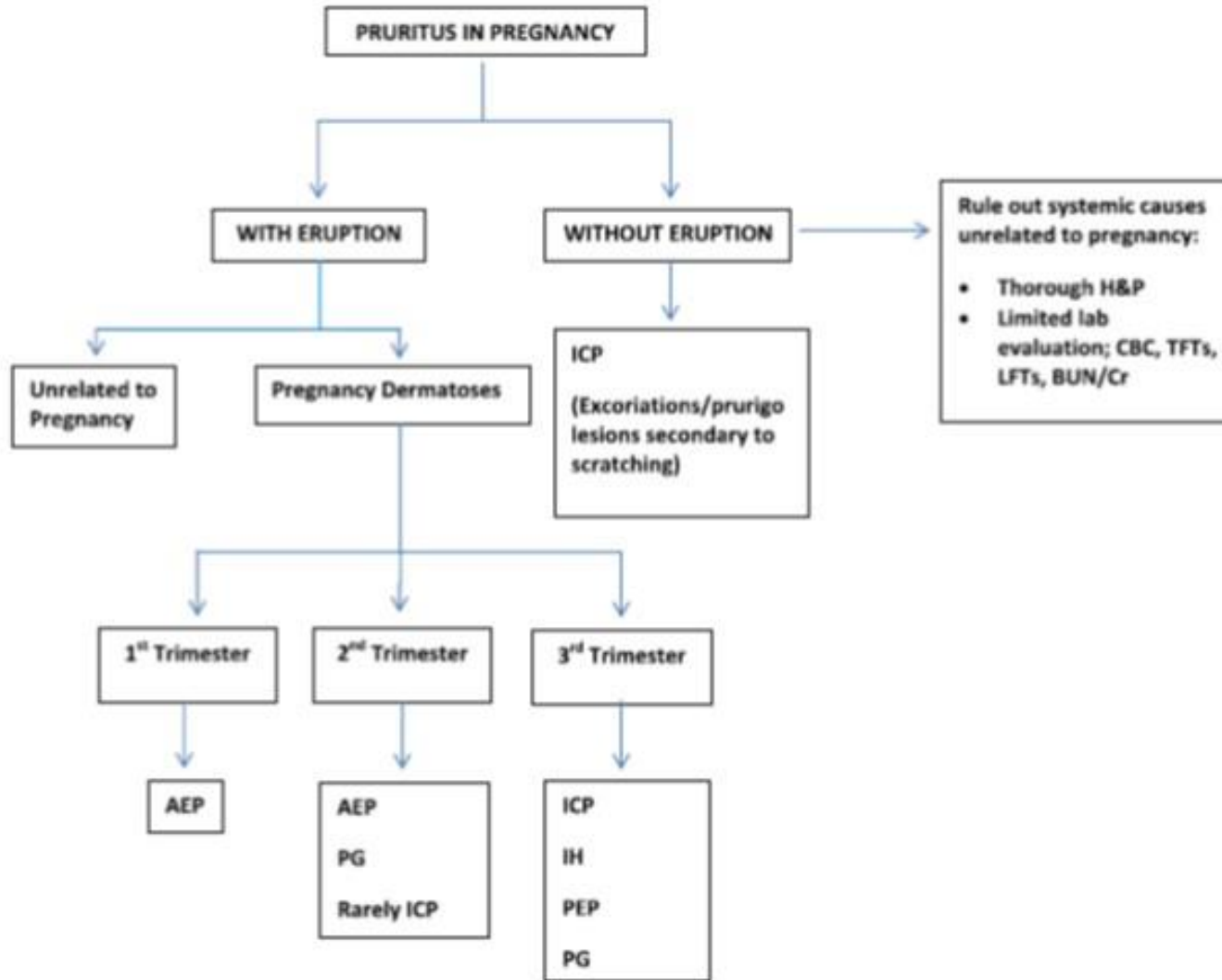
Polymorphe Schwangerschaftsdermatose

- Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy (PUPPP) von Lawley TJ et al. 1979
- Polymorphic eruptions of pregnancy (PEP) von Holmes and Black, 1983
- Die häufigste spezifische Schwangerschaftsdermatose, 1:120-200 Schwangerschaft
- Erhöhte Prävalenz bei Primigravida, Multipara, und mit männlichem Fötus
- Onset im 3. Trimenon, 15% Postpartum, Regression nah der Entbindung, seltener Relaps
- Ohne assoziierte mütterliche oder fetale Risiken
- Erythematöse, stark juckende, urtikarielle Papeln/Plaques beginnend inmitten der abdominalen Striae gravidarum
- Im späteren Verlauf: 51% atypische klinische Manifestation mit Vesiklen, kokardenartige Läsionen, und ekzematöse Plaques

Polymorphe Schwangerschaftsdermatose

- Diagnose
 - D.D. Akute Urtikaria, Virusexanthem, Arzneimittelreaktion, Pemphigoid gestationis
- Ätiopathogenese
 - Völlig unklar, durch Hautdehnung?
- Prognose
 - Krankheitsdauer: 4-6 Wochen im Durchschnitt
 - Selten Rezidiv in den Folgeschwangerschaften
- Therapie
 - Intensive Hautpflege
 - Orale Antihistaminika
 - Topisch potente/superpotente Steroide (<200 g)
 - Prednisolon oral 40-60 mg täglich, mit schneller Dosisreduktion
 - Eigenblut-Injektion?

Pruritus in der Schwangerschaft



Rosacea fulminans in der Schwangerschaft

- Prävalenz: unklar, aber selten
- Ätiopathogenese: unklar, Hormonstatus? Immunreaktion?
- Anamnese: ohne oder mit einer leichten Rosazea
- Krankheitsonset: Primigravida (?), 1.-3. Trimenon bis postpartum
- Klinik: keine systemischen Symptome
- Fehldiagnose: Abszess
- Therapie: Makrolide (z.B. Erythromycin, Azithromycin) ± Glukokortikoid systemisch
- Komplikationen: Mutter, keine; Fötus: umstritten
- Prognose:
 - Fortschreitende Rosazea
 - Rezidiv in den Folgeschwangerschaften: unklar

Take Home Message

- Atopische/atopiforme Schwangerschaftsdermatose: Umbrella-Term, unklare Definition
- Pemphigoid gestationis: Serum BP180-IgG zur Diagnostik
- Intrahepatische Schwangerschafts-Cholestase: Diagnosemarker? Therapieherausforderung
- Polymorphe Schwangerschaftsdermatose (PUPPP/PEP): ungeklärte Ätiologie
- Generalisierte pustulöse Psoriasis in der Schwangerschaft: obligate Schwangerschaftsdermatose bei bestimmter Patientengruppe?
- Rosacea fulminans: Fehldiagnose als Abszess

References

- Sadik CD et al. Pemphigoid gestationis: Toward a better understanding of the etiopathogenesis. *Clin Dermatol* 2016;34:378-82
- Al Saif F et al. Sensitivity and specificity of BP180 NC16A enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of pemphigoid gestationis. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:560-2
- Mehta N et al. Skin disease in pregnancy: The approach of the obstetric medicine physician. *Clin Dermatol* 2016;34:320-6
- Kenyon AP et al. Pruritus in pregnancy: a study of anatomical distribution and prevalence in relation to the development of obstetric cholestasis. *Obstet Med* 2010;3:25-9
- Ovadia C et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recent advances. *Clin Dermatol* 2016;34:327-34
- Roth MM et al. Prurigo, pruritic folliculitis, and atopic eruption of pregnancy: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2016;34:392–400
- Taylor D et al. Polymorphic eruption of pregnancy. *Clin Dermatol* 2016;34:383-91.
- Fleisch-Laetsch B, Lautenschlager S. Hautprobleme rund ums Babyglück. Dermatosen während der Schwangerschaft. www.tellmed.ch 2014