

Evoluția psoriazisului prenatal și postnatal, afectarea fătului, modificări imune și hormonale, tratament

Evolution of prenatal/postnatal psoriasis, fetal damage, immune and hormonal changes, treatment

Asist. Univ. Dr. Ana Maria Alexandra STĂNESCU, Șef Lucr. Dr. Ioana Veronica GRĂJDEANU, Șef Lucr. Dr. Camelia DIACONU, Șef Lucr. Dr. Mihaela Adela IANCU, Asist. Univ. Dr. Constantin ȘTEFANI

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

REZUMAT

Plecând de la ideea prin care psoriazisul se poate declanșa la orice vârstă și luând în considerare faptul că afectează ambele sexe în egală măsură, ajungem la subiectul actual, femeia la vârsta reproductivă care suferă de psoriazis. Pe perioada sarcinii, la pacientele cu psoriazis survin diverse modificări care necesită o abordare aparte a medicilor din specialitatea dermatolo-venereologie și obstetrică-ginecologie, a medicului de familie, a psihologului și, în unele cazuri, a neonatologului. Dintre modificările care pot să apară pe timpul sarcinii la pacientele cu psoriazis, menționăm: acutizarea sau remisiunea psoriazisului, complicații cardiologice, naștere prematură, greutate mică a copilului la naștere, depresia etc.

Cuvinte cheie: psoriazis, sarcină, complicații, tratament

ABSTRACT

Starting from the idea that psoriasis can be triggered at any age and considering that it affects both sexes equally, we come to the current subject, the woman of reproductive age who suffers from psoriasis. During pregnancy in patients with psoriasis various changes take place which require a special approach of the dermatologist, obstetrics and gynecology, family doctor, psychologist and in some cases the neonatologist. Among the changes that may occur during pregnancy in patients with psoriasis include: psoriasis aggravation or remission, cardiac complications, premature birth, low birth weight, depression etc.

Keywords: psoriasis, pregnancy, complications, treatment

INTRODUCERE

Psoriazisul este o boală cronică, inflamatorie, sistemică, ce se dezvoltă în pusee reprezentate de acutizări și remisiuni, cu afectare cutanată și cu posibilitatea afectării articulare, inclusiv cu numeroase comorbidități asociate, cum ar fi:

sindrom metabolic, deficit de vitamina D, risc crescut de boli cardiovasculare și un impact emoțional asupra pacientului foarte puternic (1-4).

O atenție deosebită trebuie acordată femeilor cu psoriazis atât pe timpul sarcinii, cât și postnatal, când schemele terapeutice posibile

Adresă de corespondență:

Ana Maria Alexandra Stănescu, Intrarea Pinului nr. 34, bl. 6, ap. 10, sector 6, București, România
E-mail: alexandrazotta@yahoo.com

sunt limitate, iar posibilitatea apariției complicațiilor crește.

Până acum, nu s-a putut demonstra influența psoriazisului asupra infertilității sau asupra organelor reproductive, ceea ce ne determină să ne concentrăm atenția asupra modificărilor apărute asupra gravidei cu psoriazis și a fătului.

Scopul acestui review este de a aduce date de actualitate la nivel internațional în ceea ce privește relația dintre psoriazis și sarcină, cu toate implicațiile celor două, pentru a putea deschide noi oportunități de cercetare cât mai amănunțită a acestui subiect de interes.

Modificările asupra psoriazisului pe timpul sarcinii

Majoritatea studiilor au arătat că, într-un procent de 25%, psoriazisul nu și-a modificat evoluția pe timpul sarcinii, îmbunătățiri s-au înregistrat la 50% dintre pacientele studiate, iar înrăutățiri – la 25% dintre ele (5).

În ceea ce privește efectele psoriazisului asupra sarcinii și asupra fătului la naștere, studiul realizat de Lima, Xinaida T. et al. în Statele Unite a urmărit nașterea prematură (sub 37 săptămâni) și greutatea mică la naștere (sub 2.500 g). Acest studiu a demonstrat asocierea psoriazisului la gravidă cu nașterea prematură și greutatea mică a sugarului la naștere cu o creștere de 1,89 ori (95% CI 1,06-3,39), însă nu s-a putut asocia operația cezariană, preeclampsie/eclampsie sau avort spontan (Tabelul 1) (6).

Cu toate acestea, alte studii au arătat o asociere semnificativă a avortului recurent (OR = 2,1, 95% CI 1,1-4,9, p = 0,04) și a hipertensiunii arteriale cronice pe sarcină (OR = 2,9, 95% CI 1,01-8,3, p = 0,048), iar psoriazisul a fost găsit ca factor de risc independent pentru operația cezariană (7).

TABELUL 1. Analiza multivariabilă a prognozei sarcinii la pacientele cu psoriazis (6)

Rezultatul sarcinii	Ajustat OR pentru psoriazis	95% CI	P-value
Naștere prematură și greutate mică la naștere	2,02	1,09-3,76	0,026
Naștere prematură	1,67	0,82-3,39	0,160
Greutate mică la naștere	2,08	0,94-4,57	0,069
Avort spontan	1,10	0,75-1,60	0,640

În studiul Ya-Wen Yang M.S. et al., realizat pe 1.463 mame cu psoriazis și 11.704 mame fără psoriazis, în cazul psoriazisului sever, s-au con-

statat că șansele de a avea o greutate mai mică la naștere sunt cu 1,40 mai mari față de mamele fără psoriazis (95% CI = 1,04-1,89); în cazul psoriazisului moderat, nu s-au înregistrat modificări semnificative față de mamele fără psoriazis (8).

Psoriazisul pustular în sarcină este o afecțiune care pune în pericol atât mama, cât și fătul, inițial clasificată ca dermatoză unică și separată a sarcinii, care apare de obicei în al treilea trimestru de sarcină și se caracterizează prin pustule coalescente pe scară largă, descumare și simptome sistemice. Tratamentele în timpul sarcinii includ corticosteroizi în doze mari, ciclosporină, radiație ultravioletă B cu bandă îngustă, antibiotice sistemice, fiind necesară monitorizarea îndeaproape a mamei și a fătului cu studii de laborator adecvate pe durata sarcinii și postpartum (9).

Există o relație între apariția complicațiilor, greutatea mică la naștere, nașterea prematură și severitatea psoriazisului. Cu cât este mai mare severitatea, cu atât este mai nefavorabilă evoluția pe timpul sarcinii.

Independent de modificările aduse psoriazisului pe timpul sarcinii, trebuie monitorizate toate complicațiile psoriazisului la femeia gravidă, acestea având tendința de apariție sau de agravare în această perioadă.

S-a arătat – printr-un studiu prospectiv de cohortă al femeilor însărcinate cu psoriazis comparativ cu femeile însărcinate care nu au prezentat boală autoimună – că pacientele cu psoriazis au fost mai predispuse să fumeze în primul trimestru de sarcină, să fie supraponderale sau obeze și să aibă un diagnostic de depresie (10).

Un studiu prezentat în 2012 la Academia Europeană de Dermatologie și Venerologie a constatat că femeile în vârstă de 35 de ani și peste cu psoriazis au avut rate de sarcină și natalitate semnificativ mai scăzute în comparație cu pacientele fără psoriazis (11).

Modificări asupra psoriazisului postnatal

În primele trei luni după naștere, asupra psoriazisului nu au apărut modificări la 30%, 10% au avut o îmbunătățire, iar în 60% dintre cazuri psoriazisul s-a înrăutățit (5).

Din păcate, mama poate avea o agravare a psoriazisului postnatal; mai mult de jumătate dintre femeile cu psoriazis se confruntă cu o exacerbare a acestuia în primele șase luni după naștere (12).

Modificări imune și hormonale

Sarcina este marcată de modificările complexe ale hormonilor maternali și ale sistemului

imunitar – în timpul sarcinii, sistemul imunitar maternal trece de la o celulă T helper (Th) 1 la un răspuns Th2; cu această schimbare, anumite boli mediate de Th2, cum este lupusul eritematos, se agravează în timpul sarcinii (13)- Alte subseturi de celule T care sunt legate de bolile autoimune includ celule Th17 și T de reglementare (Treg).

Psoriazisul se consideră a fi o boală mediată în primul rând Th17 cu o implicare Th1 și, deoarece ambele celule sunt scăzute în timpul sarcinii, starea bolii unei paciente se poate ameliora în timpul sarcinii (14). Cu toate acestea, în studii recente sunt relatate multe cazuri de psoriazis pe timpul sarcinii care nu suferă modificări sau care se agravează.

Psoriazisul se caracterizează prin dereglarea răspunsului celulelor T și al citokinelor proinflamatorii; aceste citokine pot avea efecte dăunătoare asupra placentei materne și ar putea duce, astfel, la o diminuare a creșterii fetale și la o greutate mică a sugarului la naștere (15).

Răspunsul imun T-helper-1 și eliberarea citokinelor inflamatorii (inclusiv de factorul α de necroză tumorală, de interleukină (IL) -1 și IL-6) pot determina disfuncție endotelială vasculară maternă și ar putea complica sarcina (16).

Psoriazisul pustular în sarcină pare să fie declanșat la persoanele cu predispoziție genetică.

În literatură, la momentul actual, sunt 17 mutații genetice asociate psoriazisului pustular generalizat și se consideră a fi comuni factorii declanșatori ai acestuia cu factorii declanșatori ai psoriazisului pustular în sarcină (17,18).

Modificările hormonale în timpul sarcinii joacă un rol important în îmbunătățirea psoriazisului, deoarece determină o stare de toleranță imunologică; estrogenii au atât funcții imunosupresoare, cât și imunostimulatoare. Estrogenii maternali stimulează producerea de IL-2, IL-10 și IFN- γ și inhibă producerea de TNF în celulele mononucleare periferice (13).

Prolactina și lactogenul uman placentar, de asemenea, par să aibă funcții imunosupresoare, deși rolul imunomodulator pare să fie mai puțin bine stabilit (19).

Tratamentul gravidei cu psoriazis

Terapia topică rămâne terapia de primă intenție, dar, în ceea ce privește terapia cu steroizi topici, părerile sunt controversate.

Se pare că există o asociere între administrarea corticosteroizilor topici foarte puternici cu greutatea mică la naștere, însă nu sunt suficiente dovezi care să arate că nu există diferențe

semnificative statistic între femeile gravide care utilizează și cele care nu utilizează corticosteroizi topici (20).

Tratamentul topic cu acid salicilic nu este recomandat, deoarece absorbția locală poate fi substanțială; gudronul de cărbune a fost asociat cu avort spontan și tulburări congenitale, nefiind recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii (5).

Fototerapia este considerată ca a doua intenție în terapia psoriazisului la gravidă.

Este folosită fototerapia cu ultraviolete (UVB), care până acum pare să fie sigură, necrescând riscul de anomalii fetale sau naștere prematură, în timp ce PUVA nu se recomandă în sarcină (21).

Metotrexatul, retinoizii sistemici și steroizii sistemici nu sunt recomandați a fi utilizați în timpul sarcinii.

Un studiu de caz realizat de Yin YinVun prezintă o formă de psoriazis pustular generalizat exacerbat în trimestrul doi de sarcină care a fost tratat cu succes utilizând UVB și steroizi topici (Fig. 1) (22).

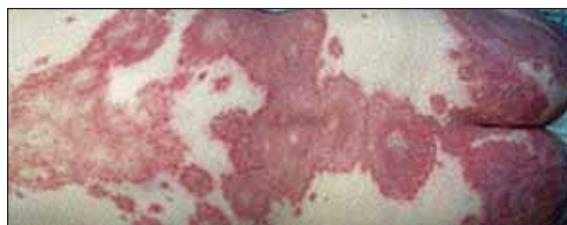


FIGURA 1. Psoriazis pustular generalizat în timpul sarcinii (20)

Terapia biologică

Există tendința în literatura de specialitate că terapia biologică ar fi sigură pentru făt, cu toate acestea, nu există evidențe clare din care să rezulte acest lucru, iar studiile sunt puține, de obicei retrospective. Unele – ceva mai amănunțite – au fost făcute pe animale, ceea ce nu poate garanta efectul la om.

Expunerea la terapie biologică se face în general înainte de sarcină, până în primul trimestru sau pe perioada sarcinii la persoanele cu psoriazis sever. De obicei, terapia biologică este întreruptă imediat ce se află de existența sarcinii, în general în primul trimestru de sarcină (23).

Expunerea fătului la agenții biologici în timpul sarcinii depinde de transportul prin placenta al imunoglobulinei G (IgG), singura clasă majoră de anticorpi transportată pe placenta umană. Valorile fetale ale IgG în sângele venos ombilical

sunt scăzute în primele două trimestre ale sarcinii și nu depășesc nivelurile materne ale IgG până la începutul celui de-al treilea trimestru, când transportul activ al moleculelor IgG transplacentar crește rapid (24).

Dintre cele patru subclase ale IgG (G1-G4), IgG1 este cel mai eficient transportat, urmat de IgG4, IgG3 și, respectiv, IgG2 (25).

Adalimumab și infliximab sunt ambele imunoglobuline IgG1, etanerceptul este și el o proteină de fuziune care conține, de asemenea, o porțiune IgG1 Fc, dar cu un transport mai puțin transplacentar decât adalimumab sau infliximab (26).

Datorită transportului minim placentar al anticorpilor maternali în primele două trimestre de sarcină, tratamentul pacientelor cu medicamente biologice cu factor de necroză tumorală (TNF) este în general considerat sigur în prima jumătate a sarcinii (27).

Vaccinarea cu virus viu a copiilor care au fost expuși intrauterin la terapie biologică trebuie amânată cel puțin șase luni de la naștere.

CONCLUZII

Putem concluziona că este imprezvizibilă evoluția psoriazisului pe timpul sarcinii, cu toate

acestea, severitatea psoriazisului înainte de sarcină ne poate ghida posibilul prognostic în timpul sarcinii.

Este necesară abordarea multidisciplinară, de regulă mediată de medicul de familie, din cauza comorbidităților asociate psoriazisului, ce se pot declanșa sau exacerba o dată cu înrăutățirea psoriazisului în sarcină. Atât viitoarea mamă, cât și medicul specialist obstetrică-ginecologie și medicul neonatolog trebuie să conștientizeze riscul de naștere prematură asociat cu o greutate mică a nou-născutului la naștere. Dermato-venerologul trebuie să fie pregătit pentru un puseu al psoriazisului după naștere, în primele 6 săptămâni, indiferent de cursul bolii în timpul sarcinii.

Multe dintre terapiile psoriazisului sunt controversate, fiind necesare mult mai multe studii pentru a determina cu exactitate efectele asupra mamei și asupra fătului. Este necesară o atenție sporită în amânarea vaccinării cu virus viu în cazul copilului născut după ce mama a urmat terapie biologică în timpul sarcinii.

Acest articol deschide un drum pentru o viitoare cercetare amănunțită în domeniu, aceasta fiind extrem de necesară.

BIBLIOGRAFIE

1. **Ana Maria Alexandra Stănescu, Alexandru Matei, Ioana Veronica Grăjdeanu, Ekua Asafoaba Appiah, Cristi Paparău, Călin Giurcăneanu.** Asocierea între psoriazis și sindromul metabolic, corelată cu deficitul vitaminei D în ambele afecțiuni. *Revista Medicală Română* 2016; 1: 81-85
2. **Ana Maria Alexandra Stănescu, Alexandru Matei, Ioana Veronica Grăjdeanu, Ekua Asafoaba Appiah, Călin Giurcăneanu.** Multipli factori de interes în managementul psoriazisului și comorbidităților asociate. *Practica Medicală* 2016; 11,1(43): 49-52
3. **Ana Maria Alexandra Stănescu, Ana Maria Goanță, Roxana Ignătescu, Ekua Asafoaba Appiah, Ioana Veronica Grăjdeanu, Lucian Ioniță.** Aspecte comparative la om și animal în diagnosticul sindromului metabolic și disfuncției metabolice asociate obezității. *Practica Medicală* 2017; 12, 4(53): 250-255
4. **Stănescu A.M.A.** Psoriazisul. În: Dumitru M. Esențialul în medicina de familie, ediția 3. Amaltea, București 2016: 384-388.
5. **Sorin D., Pavlovsky L., David M.** Psoriasis in Pregnancy. *Curr Derm Rep* (2012) 1: 209. <https://doi-org.ezproxy.umf.ro/10.1007/s13671-012-0024-8>
6. **Xinaida T. Lima, Vanitha Janakiraman, Michael D. Hughes, Alexandra B. Kimball.** The impact of psoriasis on pregnancy outcomes. *Journal of investigative dermatology* 2012 ; 132: 1, Pages 85-91. 10.1038/jid.2011.271
7. **Ben-David G., Sheiner E., Hallak M., Levy A.** Pregnancy outcome in women with psoriasis. *J Reprod Med.* 2008 Mar; 53(3):183-7.
8. **Ya-Wen Yang, Chin-Shyan Chen, Yi-Hua Chen, Heng-Ching Lin.** Psoriasis and pregnancy outcomes: A nationwide population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2011; 64, 1: 71-77 <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.02.005>
9. **Trivedi M.K., Vaughn A.R., Murase J.E.** Pustular psoriasis of pregnancy: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2018 26;10:109-115. doi: 10.2147/IJWH.S125784.
10. **Bandoli G., Johnson D.L., Jones K.L., Lopez Jimenez J., Salas E., Mirrasoul N. et al.** Potentially modifiable risk factors for adverse pregnancy outcomes in women with psoriasis. *Br J Dermatol*, 163 (2010), pp. 334-339
11. **Powers J.** Psoriasis is significantly associated with lower rates of pregnancy and live births. Abstract presented at: 21st Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology (2012) [Prague, Czech Republic: Abstract P921]
12. **Debra Sullivan, Deborah Weatherspoon, Christopher A. Weatherspoon.** Pregnancy with Psoriasis: What New Parents Need to Know. *International Journal of Childbirth Education* 2016; 31 (3): 25-28
13. **Ruiz V., Manubens E., Puig L.** Psoriasis in pregnancy: A review (I). *Actas Dermosifiliogr*, 105 (2014), pp. 734-743
14. **Martina L. Porter, Stephen J. Lockwood, Alexa B. Kimball.** Update on biologic safety for patients with psoriasis during pregnancy. *International Journal of Women's Dermatology.* 2017; 3(1): 21-25 doi.org/10.1016/j.ijwd.2016.12.003.

15. Guven M.A., Coskun A., Ertas I.E., Aral M., Zencirci B., Oksuz H. Association of maternal serum CRP, IL-6, TNF-alpha, homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels with the severity of preeclampsia and fetal birth weight. *Hypertens Pregnancy*, 28 (2009), pp. 190-200
16. Kwak-Kim J.Y., Gilman-Sachs A., Kim C.E. T helper 1 and 2 immune responses in relationship to pregnancy, nonpregnancy, recurrent spontaneous abortions and infertility of repeated implantation failures. *Chem Immunol Allergy*, 88 (2005), pp. 64-79
17. Takeichi T., Togawa Y., Okuno Y. et al. A newly revealed IL36RN mutation in sibling cases complements our IL36RN mutation statistics for generalized pustular psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2017; 85(1):58–60.
18. Sugiura K., Nakasuka A., Kono H., Kono M., Akiyama M. Impetigo herpetiformis with IL36RN mutations in a Chinese patient: a founder haplotype of c.115+6T>C in East Asia. *J Dermatol Sci*. 2015;79(3):319–320.
19. J. Murase, K.K. Chan, T.J. Garite, D.M. Cooper, G.D. Weinstein. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol*, 141 (2005), pp. 601-606
20. Chi C.C., Wang S.H., Kirtschig G., Wojnarowska F. Systematic review of the safety of topical corticosteroids in pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Apr; 62(4):694-705. doi: 10.1016/j.jaad.2009.09.041
21. Yun Y.Y., Jones B., Al-Mudhaffer M., Egan C. Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with narrowband uvb and topical steroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54:S28–30.
22. Yin Yin Yun, Brad Jones, Muammer Al-Mudhaffer, Conleth Egan. Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with narrowband UVB and topical steroids. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006; 54, Issue 2, Supplement: S28-S30 doi.org/10.1016/j.jaad.2005.04.041
23. Bogas M., Leandro M.J. Biologic therapy and pregnancy. A systematic literature review. *Acta Reumatol Port*, 36 (2011), pp. 219-232
24. Chambers C.D., Johnson D.L. Emerging data on the use of anti-tumor necrosis factor-alpha medications in pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 94 (2012), pp. 607-611
25. Wakefield I., Stephens S., Foulkes R., Nesbitt A., Bourne T. The use of surrogate antibodies to evaluate the developmental and reproductive toxicity potential of an anti-TNF alpha PEGylated Fab' monoclonal antibody. *Toxicol Sci*, 122 (2011), pp. 170-176
26. Kurizky P.S., Ferreira C.C., Nogueira L.S., Mota L.M. Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis during pregnancy and breastfeeding. *An Bras Dermatol*, 90 (2015), pp. 367-375
27. Förger F., Villiger P.M. Treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy: Present and future. *Expert Rev Clin Immunol*, 12 (2016), pp. 937-944