

Miejscowe leczenie swoistych dermatoz w ciąży

powikłanych mieszanym zakażeniem za pomocą złożonego preparatu zawierającego natamycynę, neomycynę i hydrokortyzon

Topical treatment of specific dermatosis complicated by mixed infection in pregnancy with combination of natamycin, neomycin and hydrocortisone

AUTOR

Krzysztof Kamiński

Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

AUTHOR

Krzysztof Kamiński

Department of Obstetrics and Perinatology Medical University of Lublin

STRESZCZENIE

Specyficzne dermatozy ciążowe to heterogenna grupa chorób skóry, których dominującym objawem jest przewlekły świąd prowadzący do potrzeby pocierania, drapania, co często powoduje powstawanie przeczosów i wtórne zakażenia bakteryjne i grzybicze. Charakterystyka kliniczna, w szczególności morfologia i lokalizacja zmian skórnych, okres ciąży w chwili wystąpienia objawów, dzietność oraz szczegółowy wywiad dotyczący przebiegu poprzednich ciąż są kluczem do postawienia prawidłowego rozpoznania i wdrożenia odpowiedniego leczenia. Zastosowanie w terapii miejscowej złożonego preparatu natamycyny z neomycyną i hydrokortyzonem jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu atopowych zmian skórnych powikłanych stanem zapalnym w przebiegu mieszanego zakażenia bakteryjnego i/lub grzybiczego.

ABSTRACT

Pregnancy-specific dermatosis is heterogenic group of skin diseases with chronic pruritus as dominant sign resulting in need to rub and scratch, what often lead to comb and secondary mixed bacterial and fungal infection. Clinical characteristic, especially morphology and localization of skin changes, time of sign presentation, parity and careful medical history in previous pregnancy are key to establish a proper diagnosis and therapy. Topical treatment by combination of natamycin, neomycin and hydrocortisone is good therapeutic option in therapy of atopic skin lesions if inflammatory process in consequence of bacterial and/or fungal infection are present.

SŁOWA KLUCZOWE

- dermatozy
- ciąża
- natamycyna
- neomycyna
- hydrokortyzon

KEYWORDS

- dermatosis
- pregnancy
- natamycin
- neomycin
- hydrocortisone

Specyficzne dermatozy ciążowe stanowią heterogenną grupę chorób skóry przebiegających z uporczywym, przewlekłym (trwającym ponad sześć tygodni) świądem, które po zmianach w klasyfikacji obejmują:

- atopowe wykwity ciążowe (*atopic eruption of pregnancy* – AEP),
- polimorficzne osutki ciężarnych (*polymorphic eruption of pregnancy* – PEP),
- pemfigoid ciężarnych (*pemphigoid gravidarum* – PG),
- ciążową cholestazę wewnątrzwątrobową (*intrahepatic cholestasis in pregnancy* – ICP).

Podczas ciąży skóra podlega licznym zmianom wskutek przestrojenia hormonalnego, immunologicznego i metabolicznego. Czynniki hormonalne to podwyższone stężenia steroidów płciowych: estrogenów (głównie estriolu i pojawiającego się wyłącznie w ciąży estetrolu), progesteronu, hormonu stymulującego melanocyty (*melanocyte-stimulating hormone* – MSH) oraz glikokortykosteroidów (zwłaszcza kortyzolu). Zmiany ogólnoustrojowe w ciąży wpływają na występowanie fizjologicznych zmian skórnych, które obejmują nasilenie pigmentacji (melasma – maska ciąży i chloasma – ostuda ciążowa), destrukcję tkanki łącznej (*striae* – rozstępy), przekrwienie (teleangiektazje – pajęczki naczyniowe), rumień, nasilenie funkcji gruczołów łojowych i potowych oraz obniżoną aktywność gruczołów apokrynowych [1]. Skutkiem nasilenia tych zmian wraz z trwaniem ciąży oraz predyspozycji genetycznych jest występowanie chorób skóry swoistych dla ciąży. Wiodącym objawem tych schorzeń jest uporczywy świąd skóry. Badania epidemiologiczne wskazują, że 18–40% kobiet ciężarnych odczuwa świąd skóry [2, 3]. Może on występować tylko miejscowo, głównie w okolicy piersi, brzucha i na kończynach, jak również w postaci uogólnionej, na skórze całego ciała.

W 2007 r. Międzynarodowe Forum Badań nad Świądem (International Forum for Study of Itch – IFSI) [4] ustanowiło nową klasyfikację przewlekłego świądu, która pozwala przyporządkować wszystkich pacjentów z tym objawem do jednej z trzech grup, obejmujących:

- osoby ze świądem na zmienionej chorobowo (zapalnie) skórze,
- osoby ze świądem na skórze niezmienionej chorobowo,
- osoby z przewlekłymi zmianami wtórnymi na skórze.

Co istotne, w niektórych badaniach stwierdzono, że jedynie w mniej więcej 40% przypadków udało się stwierdzić przyczynę świądu skóry w ciąży. W pozostałych przypadkach zakwalifikowano ten objaw jako świąd niewiadomego pochodzenia [3].

Polimorficzne osutki ciężarnych (PEP)

Spośród powierzchniowych dermatoz przebiegających ze świądem dominującym schorzeniem są polimorficzne osutki ciężarnych (PEP), występujące najczęściej już w pierwszej ciąży w III trymestrze z częstością 1 : 120–1 : 300 ciąż [5].

Etiologia schorzenia wciąż jest niejasna. Jedna z teorii zakłada uszkodzenie włókien kolagenowych skóry w trakcie jej mechanicznego rozciągania przez powiększający się obwód brzucha w ciąży, co może aktywować zakończenia nerwowe i receptory odpowiedzialne za występowanie odczucia świądu oraz wywoływać reakcję alergiczną na ekspozycję białka kolagenu. Inne teorie kojarzą występowanie PEP z dodatnim wywiadem w zakresie występowania tzw. specyficznego fenotypu alergicznego, objawiającego się obecnością astmy oskrzelowej, nieżytu siennego czy atopowej skóry u pacjentki lub w jej rodzinie, bądź też ekspozycji matczynej układu immunologicznego na fragmenty krążącego DNA płodów męskich [6].

PEP jest samoograniczającą się chorobą, zmiany ustępują samoistnie w ciągu czterech–sześciu tygodni, zwykle w kilka dni po porodzie. Obraz kliniczny obejmuje wielopostaciowe zmiany skórne w postaci grudek pokrzywkowych, które zlewają się w blaszki rumieniowo-obrzękowe i małe pęcherzyki o średnicy 1–2 mm, bez powstawania pęcherzy. Zmiany pojawiają się najczęściej w okolicy brzucha, szczególnie w okolicy rozstępów, jeżeli te są obecne, oszczędzając okolicę pępka, po czym rozprzestrzeniają się na uda i pośladki. Zajęcie skóry dystalnych części

kończyn jest rzadkie. Wykwitom towarzyszy bardzo nasilony świąd, co często powoduje odruchowe drapanie i uszkodzenie naskórka lub głębszych warstw skóry. To otwiera wrota infekcji dla bakterii i grzybów obecnych na powłokach skórnych lub w środowisku.

W diagnostyce nie ma wskazań do wykonywania badań histologicznych ani immunofluorescencyjnych. Rozpoznanie opiera się na wywiadzie i charakterystycznym obrazie klinicznym.

Leczenie PEP jest wyłącznie objawowe. W terapii stosuje się emolienty, środki zmiękczające, miejscowe glikokortykosteroidy o słabej i średniej sile działania. Gdy świąd jest na tyle silny, że znacznie upośledza jakość życia pacjentki, podaje się doustnie preparaty antyhistaminowe. W przypadku gdy zmiany chorobowe są rozległe, a świąd nie ustępuje po zastosowanym leczeniu pierwszego rzutu, należy rozważyć ogólnoustrojowe podanie korykosteroidu (prednizolonu).

Schorzenie nie wpływa negatywnie na rokowanie dla pacjentki i dziecka. Nawroty są rzadkie w kolejnych ciążach, PEP występuje prawie wyłącznie u pierwiastek [6, 7].

Opis przypadku

25-letnia kobieta w 32. tygodniu pierwszej ciąży zgłosiła się na Ginekologiczno-Położniczą Izbę Przyjęć skierowana w trybie pilnym po telefonicznej poradzie u lekarza leczącego. W wywiadzie podała, że od tygodnia występuje u niej świąd skóry przedniej powierzchni ściany brzucha, wzdłuż linii powstających rozstępów czerwonych na skórze podbrzusza, przez co sądziła, że świąd jest z tym związany. Jednakże w ciągu kilku następnym dni pojawiła się grudkowata czerwona wysypka zlewająca się i sięgająca pachwin, a świąd skóry znacznie się nasilił, nawet kilkakrotnie wybudzała ją ze snu w ciągu nocy. Pacjentka często drapała swędzące zmiany, co przynosiło chwilową ulgę.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono: stan ogólny pacjentki dobry, temperatura ciała 36,5°C, tętno 82/min, ciśnienie tętnicze 124/70 mmHg. Na skórze brzucha uwidoczniło się zlewne wykwity rumie-

niowo-grudkowe, podminowane niewielkim obrzękiem, a przez to wyniesione ponad powierzchnię zdrowej skóry. Liczne linijne przeczyny wzdłuż rozstępów w podbrzuszu i pachwinach z tkliwym naciekem w tkance podskórnej o charakterze zapalnym.

W badaniu położniczym stwierdzono: dno macicy w połowie odległości między pępkiem a wyrostkiem mieczykowatym mostka, macica zrelaksowana, część pochwowa szyjki macicy w położeniu ku kości krzyżowej o długości 3,5 cm, ujście zewnętrzne szyjki punkcikowate, tarcza bez zmian makroskopowych. W pochwie stwierdzono niewielką ilość wydzieliny śluzowej o pH 4,0. Tętno płodu o częstotliwości 146/min, miarowe. W przeprowadzonym referencyjnym badaniu USG płodu potwierdzono wiek biometryczny 32,2 tygodnia ciąży i szacowaną masę płodu 1850 g, adekwatną do czasookresu trwania ciąży. Określono ilość płynu owodniowego jako prawidłową, wartość indeksu płynu owodniowego (*amniotic fluid index* – AFI) wynosiła 190 mm. Uwidoczniło się łożysko w prawidłowej lokalizacji w dnie i trzonie macicy na ścianie tylnej o II stopniu dojrzałości według Granuma, przylegające na całej widocznej powierzchni do ścian macicy. Nie uwidoczniło się anomalii morfologii płodu. Oceniono dobrostan wewnątrzmaciczny płodu jako dobry na podstawie obecności dużych ruchów płodu, prawidłowego napięcia mięśniowego (widoczne naprzemienne ruchy zginania i prostowania kończyn) i obecności ruchów oddechowych w trakcie badania. Wykonano rutynowo zapis kardiograficzny KTG, uzyskany zapis w teście niestresowym (*non-stress test* – NST) oceniono jako prawidłowy, reaktywny.

Zlecono dodatkowe badania morfologiczne krwi i moczu, badania biochemiczne surowicy krwi oraz skierowano pacjentkę do lekarza dermatologa w trybie pilnym celem konsultacji występujących zmian skórnych. Uzyskane wyniki badań wykazały prawidłowe parametry morfologiczne krwi i moczu, prawidłowy poziom białka ostrej fazy 1,3 mg/l (*C-reactive protein* – CRP), prawidłową aktywność transaminaz (AST – 16 IU/l, ALT – 18 IU/l), prawidłowe stężenie bilirubiny (0,9 mg/dl) oraz prawidłową wartość stężenia kwasów żółciowych (1,2 mmol/l).

Ujemny wywiad w kierunku chorób skóry w przeszłości, wykluczenie wewnątrzwartrobowej cholestazy ciążowej po przeprowadzonych badaniach biochemicznych surowicy krwi i charakter zmian skórnych pozwoliły na postawienie rozpoznania PEP z wtórnym nadkażeniem skaryfikowanych drapaniem zmian skórnych prawdopodobnie mieszaną florą bakteryjną. Zalecono: smarowanie dwa razy dziennie zmian skórnych kremem Pimafucort przez 14 dni. Do mycia skóry i kąpieli zalecono emolienty. Podczas przeprowadzonej w następnym dniu konsultacji lekarz dermatolog potwierdził rozpoznanie i zalecił kontynuację zastosowanego leczenia.

W ciągu siedmiu dni po rozpoczęciu kuracji zmiany skórne i świąd znacznie się zmniejszyły, a po dwóch tygodniach uzyskano całkowitą remisję dolegliwości.

Analiza wyboru zastosowanego leczenia

Miejscowe stosowanie kortykosteroidów na zmienioną chorobowo skórę jest powszechnie przyjętą metodą postępowania terapeutycznego jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku PEP. Kortykosteroidy o słabym działaniu przeciwzapalnym, takie jak octan hydrokortyzonu, łagodzą świąd poprzez działanie immunosupresyjne na limfocyty T, monocyty i makrofagi, czym zmniejszają nasilenie aktywności cytokin prozapalnych. Hamują też uwalnianie mediatorów stanu zapalnego, tj. interleukiny 1, 2 i 6 (IL-1, 2, 6), interferonu-alfa (IFN-α) i kachektyny, czynnika martwiczego guza-alfa (TNF-α), które są odpowiedzialne za uwalnianie specyficznych mediatorów świądu, tj. histaminy i bradykininy. Ponadto hydrokortyzon hamuje proliferację naskórka poprzez hamowanie syntezy DNA, zmniejsza syntezę kolagenu i elastyny, zwęża i uszczelnia ściany naczyń krwionośnych, zmniejsza migrację neutrofilii do ogniska zapalnego i hamuje reakcję antygen–przeciwciała.

Według danych z biblioteki Cochrane nie wykazano związku przyczynowego między miejscowym stosowaniem glikokortykosteroidów o niskiej lub średniej sile działania a występowaniem wad rozwojowych, obumarcia płodu, porodu przedwczesnego czy innych powikłań przebiegu ciąży. Natomiast długotrwałe sto-

PEP jest samoograniczającą się chorobą, zmiany ustępują samoistnie w ciągu czterech–sześciu tygodni, zwykle w kilka dni po porodzie. Obraz kliniczny obejmuje wielopostaciowe zmiany skórne w postaci grudek pokrzywkowych, które zlewają się w blaszki rumieniowo-obrzękowe i małe pęcherzyki o średnicy 1–2 mm, bez powstawania pęcherzy. Wykwitom towarzyszy bardzo nasilony świąd, co często powoduje odruchowe drapanie i uszkodzenie naskórka lub głębszych warstw skóry.

sowanie miejscowe silnych lub bardzo silnych glikokortykosteroidów (ekspozycja na całkowitą dawkę >300 g w czasie ciąży) może skutkować zwiększonym ryzykiem urodzenia dziecka z niską masą urodzeniową [8].

Mechanizm działania natamycyny, antybiotyku kłasyfikowanego jako polienowy makrolid, polega na wiązaniu się cząsteczki leku ze składnikiem błony komórkowej patogenu, głównie z ergosterolem, co powoduje zmianę jej przepuszczalności dla istotnych metabolicznie molekuł, tj. jonu potasu i jonu wodorokowego, co prowadzi do zakwaszenia cytozolu, fuzji wakuoli i zahamowania funkcji enzymatycznych w komórce grzyba. Natamycyna ma wysoką masę cząsteczkową i po podaniu miejscowym nie ulega wchłanianiu ogólnoustrojowemu, przez co jest lekiem bezpiecznym dla kobiet w ciąży i karmiących piersią. Co istotne, natamycyna jest lipofilna i stosunkowo słabo rozpuszczalna w wodzie, dlatego stosowana na skórę jest efektywna w bardzo niskich stężeniach. Natamycyna jest skuteczna w zakażeniach zarówno drożdżakowych z rodzaju *Candida spp.*, jak i grzybiczych z rodzaju *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Blastomyces* i *Fusarium*.

Lek jest dobrze tolerowany, ma stosunkowo mało działań ubocznych związanych najczęściej z osobniczą nadwrażliwością i wystąpieniem podrażnienia w miejscu podania. Dotychczas nie zaobserwowano wtórnej lekooporności na natamycynę [9, 10].

Neomycyna jest antybiotykiem z grupy aminoglikozydów o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego wobec bakterii Gram-dodatnich (*Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*) oraz Gram-ujemnych (*Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli*). Mechanizm jej działania polega na hamowaniu syntezy białek w komórce bakterii. Wiąże się nieodwracalnie z miejscem receptorowym bakteryjnego rybosomu i hamuje włączanie aminokwasów do łańcucha syntetyzowanego białka. Nie zaleca się długotrwałej terapii miejscowej ze względu na możliwe działania alergizujące (osutka), możliwe działanie ototoksyczne, a także selekcję szczepów antybiotykoopornych.

Idea leczenia empirycznego dermatoz przebiegających z nadkażeniem mieszaną florą patogenną polega na zastosowaniu preparatu o udowodnionej skuteczności wobec jak najszerszego spektrum przeciwbakteryjnego i przeciwgrzybicznego bez konieczności wykonywania badań mikrobiologicznych. Wykonywanie posiewów z wykwitów skórnych w przypadku swoistych dermatoz w ciąży nie jest zalecane z powodu niskiej wiarygodności otrzymanego wyniku spowodowanej najczęściej kontaminacją wymazu komensalną florą z powierzchni skóry.

Podsumowanie

Lekarz ginekolog-położnik nigdy nie powinien lekceważyć zgłaszanego przez pacjentkę świądu skóry w ciąży. Świąd jest głównym objawem zarówno specyficznych dermatoz ciąży, jak i zaostrzenia chorób skóry, które występowały przed ciążą (np. łuszczyca) i chorób współistniejących z ciążą (alergii, zakażeń bakteryjnych, grzybiczych czy pasożytniczych).

W pierwszym etapie diagnostycznym należy zebrać dokładny wywiad lekarski ze szczególnym uwzględnieniem umiejscowienia i czasu wystąpienia zmian chorobowych. Następnie należy przyporządkować objawy do czterech specyficznych dermatoz

ciężowych i wykluczyć inne możliwe przyczyny świądu, także neurogenne i psychogenne.

W proces diagnostyczno-terapeutyczny w przypadku przewlekłego świądu u ciężarnych powinien być zaangażowany zespół specjalistów obejmujący lekarza ginekologa-położnika, dermatologa, lekarza internistę i położną, co pomoże w prawidłowym postępowaniu z ciężarną i kontroli zaleceń leczniczych.

Złożone preparaty do terapii miejscowej zawierające natamycynę, neomycynę i hydrokortyzon są skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w krótkotrwałym leczeniu powierzchownych dermatoz ze współistniejącym wtórnym nadkażeniem mieszaną florą bakteryjną i/lub grzybiczą. ■

PIŚMIENICTWO

1. Wong R., Ellis C. Physiologic skin changes in pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1984; 6 (10): 929–940.
2. Weisshaar E., Witteler R., Diepgen T.L. et al. Pruritus in pregnancy. A frequent diagnostic and therapeutic challenge. *Hautarzt* 2005; 56: 48–57.
3. Szczęch J., Wiatrowski A., Hirnle L. et al. Prevalence and relevance of pruritus In Pregnancy. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 4 238 139.
4. Ständer S., Weisshaar E., Mettang T. et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venerol* 2007; 4 (87): 291–294.
5. Kaur I.P., Kakkar S. Topical delivery of antifungal agents. *Expert Opin Drug Deliver* 2010; 7: 1303–1327.
6. Ambros-Rudolph C.M. Dermatoses of pregnancy – clues to diagnosis, fetal risk and therapy. *Annals Dermatol* 2011; 23: 265–275.
7. Rudolph C.M., Al-Fares S., Vaughan-Jones S.A. et al. Polymorphic eruption of pregnancy: clinicopathology and potential trigger factors in 181 patients *Br J Dermatol* 2006; 1(154): 54–60.
8. Petropoulou H., Georgala S., Katsambas A.D. Polymorphic eruption of pregnancy. *Intern J Dermatol* 2006; 6 (45): 642–648.
9. Chi C.C., Wang S.H., Wojnarowska F. et al. Safety of topical corticosteroids in pregnancy. *Cochrane Database Rev* 2015; 2015 (10): CD007346.
10. Malayeri F.A., Rezaei A.A., Raiesi O. Antifungal agents: polyene, azole, antimetabolite, other and future agents. *J Bas Res Med Sci* 2018; 5: 48–55.
11. Kaur I.P., Kakkar S. Topical delivery of antifungal agents. *Expert Opin Drug Deliv* 2010; 7 (11): 1303–1327.