

Dermatózy v graviditě

MUDr. Filip Rob, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

V průběhu gravidity dochází vlivem hormonálních a imunologických změn k fyziologickým i patologickým změnám. Většina těchto změn má benigní charakter a neohrožují matku ani plod, nicméně mohou mít výrazný vliv na kvalitu života ženy v průběhu těhotenství. Vzhledem k potenciálnímu teratogennímu či toxickému působení některých léčiv jsou současné terapeutické možnosti v některých případech velmi omezené. Těhotenské dermatózy tvoří samostatnou skupinu onemocnění, do které patří gestační pemfigoid, intrahepatální cholestáza v těhotenství, atopická erupce v těhotenství a polymorfní erupce v těhotenství. Jejich rozeznání může být někdy obtížné, a proto je správná diagnostika velmi důležitá.

Klíčová slova: gestační pemfigoid, polymorfní erupce v graviditě, atopická erupce v graviditě, intrahepatální cholestáza v graviditě.

Dermatoses in pregnancy

During pregnancy physiological and pathological changes occur due to hormonal and immunological changes. Most of these changes are benign in nature and do not endanger the mother or the fetus, however, they can have a significant impact on a woman's quality of life during pregnancy. Moreover due to the potential teratogenic or toxic effect of some drugs, therapeutic options may be limited in some cases. Pregnancy dermatoses form a separate group of diseases, which include gestational pemphigoid, intrahepatic cholestasis in pregnancy, atopic eruptions in pregnancy, and polymorphic eruptions in pregnancy. Recognizing them can sometimes be difficult, thus proper diagnosis is very important.

Key words: gestational pemphigoid, polymorphic eruption of pregnancy, atopic eruption of pregnancy, intrahepatic cholestasis of pregnancy.

Úvod

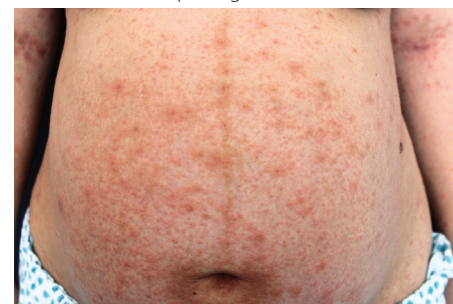
Na podkladě hormonálních, metabolických a imunologických změn může docházet u gravidních žen jak k fyziologickým, tak i patologickým změnám kůže a jejich adnex. Kožní změny v průběhu těhotenství pozoruje kolem 75 % žen, mezi nejčastější patří vznik stríí či akné. Tyto změny mohou mít výrazně negativní vliv na kvalitu života v průběhu gravidity, kdy až polovina z těchto žen udává subjektivně velmi negativní dopad (1). Některé choroby však mohou představovat i riziko pro plod. Specifické těhotenské dermatózy jsou heterogenní skupinou onemocnění, které se vyskytují v graviditě či šestinedělí. Do této skupiny onemocnění patří **gestační pemfigoid**

(GP), intrahepatální cholestáza v těhotenství (ICP), atopická erupce v těhotenství (AEP) a polymorfní erupce v těhotenství (PEP), které byly dříve také označovány jako pruritické urtikární papuly a plaky v těhotenství – PUPPP (2).

Gestační pemfigoid (GP)

Gestační pemfigoid (dříve nazývaný gestační herpes) je vzácné autoimunitní bulózní onemocnění, které se může objevit kdykoliv v průběhu těhotenství. Typicky se však objevuje ke konci gravidity a šestinedělí, v prvním trimestru bývá výskyt GP výjimečný. Incidence GP se pohybuje mezi 1 případem na 2000 až 50000 těhotenství (3). Vyšší inci-

Obr. 1. Gestační pemfigoid (GP)



dence je spojena s určitými HLA haplotypy, a proto se výskyt v různých populacích liší. U těchto pacientek je také vyšší riziko vzniku toxické difúzní strumy, asociace s jinými autoimunitními chorobami prokázána nebyla (4). U žen, u kterých se tato jednotka objeví,

velmi často recidivuje v dalších těhotenstvích s dřívějším nástupem symptomů a těžším průběhem choroby. V patogenezi onemocnění se uplatňují cirkulující komplement fixační IgG protilátky, které se vážou na antigeny přítomné na hemidesmozomech dermoepidermální junkce (DEJ). Ty vedou k poškození DEJ za vzniku puchýřů (5). Primárním místem této autoimunitní reakce je však nejspíše placenta, nikoliv kůže, neboť bylo prokázáno, že tyto specifické protilátky se vážou nejen na bazální membránu epidermis, ale také na další tkáň ektodermálního původu, epitel choria a amnia (6).

Pro GP je typické intenzivní svědění, které může předcházet výsevu kožních projevů. Prebulózní stadium je charakterizováno erytematozními papulami či plakami typicky na bříše v oblasti pupku. Postupně mohou projevy diseminovat na celou kůži, obličej a sliznice však bývají zpravidla nepostiženy (2). V prebulózním stadiu nelze prakticky onemocnění odlišit od PEP, diagnóza GP je stanovena zpravidla při výsevu puchýřů s pevnou krytkou.

Histopatologický obraz se bude lišit v prebulózním a bulózním stadiu onemocnění. V počátku onemocnění lze v histologickém vyšetření pozorovat edém horní a střední dermis s perivaskulárním zánětlivým infiltrátem, který je složený z histiocyty, lymfocytů a eozinofilů. Při odběru biopsie z okraje puchýře je patrný subepidermální puchýř. Ke stanovení přesné diagnózy je nutné provedení vyšetření perilezionální kůže přímou imunofluorescencí. Lineární depozita C3 podél DEJ je vždy přítomna (7). V diagnostice lze využít i vyšetření protilátek nepřímou fluorescencí, které však nemusí být vždy pozitivní. Pro monitoraci aktivity onemocnění lze u některých pacientek sledovat hladiny protilátek v periferní krvi, které v některých případech korelují s aktivitou onemocnění (5).

Průběh onemocnění se v graviditě vyznačuje obdobími exacerbací a remisí. Ve většině případů dochází před porodem k regresi onemocnění s následným výrazným zhoršením kolem porodu, tento průběh je popisována až u 75 % pacientek (2). Projevy spontánně regredují během několika týdnů po porodu, jen vzácně jsou popisovány případy, kdy onemocnění přetrvává i několik let. Onemocnění může recidivovat v mírnější formě i mimo

graviditu, například v průběhu menstruace, vzácně byly popsány případy asociované s užíváním hormonální antikoncepce (2).

Onemocnění u matky není asociováno s negativním průběhem gravidity, nebylo prokázáno vyšší riziko potratu, předčasného porodu ani dalších závažných komplikací těhotenství na straně matky (8).

GP pro plod nepředstavuje vážnější riziko. V minulosti byly v literatuře popsány kazuistické případy hypotrofie novorozence, která byla v minulosti dávána do souvislosti s užíváním kortikoidů, nicméně bylo prokázáno, že riziko hypotrofie koreluje se závažností průběhu onemocnění, kdy hlavním faktorem je brzký vznik puchýřů. Po porodu se přibližně u 10 % novorozenců může vyvinout makulopapulózní exantém či nečetné puchýře, které spontánně velmi rychle regredují. Vznik těchto kožních projevů u novorozence je způsoben pasivním přechodem protilátek z matky na dítě (9).

Léčbu mírného prebulózního stadia GP lze úspěšně zvládnout lokálními kortikoidy. Dle recentní analýzy terapeutických postupů je vhodné začít léčbu silnějšími lokálními kortikoidy, neboť slabší či středně potentní kortikosteroidy nemají u většiny případů dostatečný efekt. U některých pacientek mají antihistaminika pozitivní vliv na pruritus. V případě výraznějšího postižení či vzniku puchýřů by měla být již zahájena celková kortikoidní terapie v dávce prednisonu 0,5–1 mg/kg/den. Při nedostatečném efektu celkových kortikoidů lze v kombinaci využít i intravenózní imunoglobuliny (8). Při dostatečném efektu terapie lze dávky snižovat v postupně sestupném režimu, před porodem je však vhodné dávku celkových kortikoidů krátkodobě opět zvýšit, aby se zabránilo exacerbaci.

Polymorfní erupce v těhotenství (PEP)

Polymorfní erupce v těhotenství je benigní zánětlivé onemocnění, které se vyskytuje hlavně u prvorodiček ve spojitosti s vícečetným těhotenstvím a výrazným váhovým přírůstkem těhotné. Onemocnění se vyskytuje typicky v posledních týdnech gravidity a v období po porodu, s incidencí kolem 1 : 160 těhotenství (10). V patogenezi onemocnění se nejspíše uplatňuje poškození pojivové tkáně vlivem roztahování kůže a podkoží břicha

Obr. 2. Polymorfní erupce v těhotenství (PEP)



v kombinaci s hormonálními a imunologickými změnami. Poškození pojivové tkáně nejspíše odhalí antigeny, na které následně reaguje imunitní systém. Je tak usuzováno z důvodu, že PEP se zpravidla objevuje se vznikem strií na bříše v období, kdy dochází k největšímu zvětšování břicha (10).

PEP je charakterizována náhlým výsevem intenzivně svědivých drobných papul do velikosti 2 mm, které mají časem tendenci splývat do větších plaků. Projevy se zpravidla objevují na bříše v oblastech, kde dochází k roztahování kůže (současně vznikají zpravidla i strie). Projevy se často šíří i dále na hýždě a stehna, v ojedinělých případech může exantém generalizovat. S postupnou progresí PEP se projevy stávají polymorfními a mohou mít charakter velmi drobných vezikul až splývajícího erytému. V rozlišení od prebulózního stadia GP může pomoci, že kůže kolem pupku zůstává při PEP nepostižena. Obdobně nebývají postiženy ani plosky, dlaně ani sliznice. Projevy zpravidla vymizí během 1–2 měsíců i spontánně bez terapie.

V diagnostice není příliš přínosné histologické vyšetření, které má zpravidla nespecifický charakter. V bioptickém materiálu lze pozorovat superficiální a dermální perivaskulární lymfoidní infiltrát s nečetnými eozinofily, spongiózu, hyper- a parakeratózu. Přínosné není ani přímé a nepřímé imunofluorescenční vyšetření, které je negativní (může však pomoci v rozlišení od gestačního pemfigoidu).

Onemocnění nemá žádný vliv na průběh gravidity ani nepředstavuje riziko pro plod. Obtíže nemá ani novorozenec. PEP nerecidivuje v dalších graviditách s výjimkou mnohočetného těhotenství, kdy rekurence mohou nastat (11).

Základem terapie je aplikace emoliencií, při nedostatečném účinku lze využít mírně či středně potentní lokální kortikoidy, které bývají zpravidla dostatečně efektivní. Svědění lze u některých pacientek ovlivnit antihistaminiky, při refrakterním průběhu je možné krátkodobě využít celkové kortikoidy. Existují kazuistické případy, u kterých byla využita UVB fototerapie s velmi dobrým efektem (11).

Atopická erupce v těhotenství (AEP)

Atopická erupce v těhotenství (AEP) je svědivou dermatózou, která má klinicky charakter ekzému. Diagnóza AEP by měla být stanovena až na základě vyloučení ostatních výše zmíněných jednotek. Jedná se o nejčastější dermatózu vznikající v graviditě, zpravidla u žen s atopickou predispozicí. Projevy se objevují u většiny žen na počátku gravidity, v prvním a druhém trimestru (2).

V patogenezi onemocnění se uplatňují hlavně imunologické změny, které nastávají v průběhu gravidity. Dochází k utlumení buněčné imunity a snížené produkci Th1 cytokinů (IL-2, interferon gamma) a naopak (pro graviditu typické) zvýšené sekreci Th2 cytokinů (IL-4, IL-10). Díky tomu může u žen s atopickou predispozicí dojít k prvnímu vzplanutí onemocnění v životě, nebo exacerbaci i po velmi dlouhé době remise (12).

Onemocnění má dva základní typické obrazy. Častější je forma, která má klinicky charakter atopického ekzému a je spíše typická u žen, které v minulosti ekzémem trpěly. U těchto pacientek můžeme pozorovat v předilekčních lokalizacích – obličeji, krku, zápěstí, loketní a kolenní jamky ekzémové makulopapuly, až splývající plaky s deskvamací. U přibližně třetiny pacientek se objevuje papulózni forma, která je typická solitárními červenými papulami diseminovanými na trupu i končetinách (klinicky spíše podobná koženeckému ekzému) (13). V obou formách AEP můžeme pozorovat změny typické pro pacienty s ato-

pickým ekzémem, bílý dermatografismus či celkovou suchost kůže (xerózu).

Jak již bylo zmíněno v úvodu popisu tohoto onemocnění, diagnóza AEP je stanovena na základě vyloučení všech ostatních obdobných dermatóz. Je tomu tak hlavně z důvodu, že histopatologický obraz AEP není specifický, přímá imunofluorescence je negativní. V diagnostice může pomoci elevace sérových hladin IgE, která však je přítomna jen u části pacientek (2).

AEP zpravidla dobře reaguje na terapii, může však recidivovat v dalších graviditách. Vliv onemocnění na plod nebyl prokázán, taktéž ani není jasné, zda je u narozeného dítěte v průběhu jeho života větší riziko rozvoje atopického ekzému (13).

V léčbě AEP se v první linii uplatňuje aplikace slabých až středně potentních lokálních kortikoidů v krátkodobých režimech v kombinaci s pravidelným užíváním emoliencií. V případě velkého rozsahu projevů či nedostatečnému efektu lokální léčby je možné podat krátkodobě systémové kortikoidy v kombinaci s antihistaminiky. Pokud ani tato léčba není dostatečná, lze do kombinace k systémové léčbě zařadit UVB fototerapii.

Intrahepatální cholestáza v graviditě (ICP)

Intrahepatální cholestáza v graviditě je poměrně časté onemocnění, které se projevuje výrazným svěděním a elevací žlučových kyselin (14). Přesná patofyziologie není zcela známa, ale jedná se o reverzibilní stav způsobený hormonálními změnami u geneticky predisponovaných pacientek. Existují výrazné geografické rozdíly v prevalenci tohoto onemocnění. Zatímco v naší středoevropské populaci se prevalence pohybuje kolem 1–2 % ze všech těhotenství, v severní Evropě a Jižní Americe je až desetinásobná (14). ICP bývá častější u žen s hepatitidou C, žlučovými kameny (15).

Onemocnění vzniká na podkladě poruchy exkrece žlučových solí, které vedou k vyšším hladinám žlučových kyselin v krvi. Na základě sledování rodin, ve kterých ženy vyvinuly ICP, byly identifikovány geny, jejichž defektní mutace zapříčiňují změny v transportu proteinů nezbytných pro exkreci žlučových kyselin (což vysvětluje výrazně heterogenní výskyt

Obr. 3. Atopická erupce v těhotenství (AEP)



onemocnění geograficky) (16). Při normálních hormonálních hladinách je však jejich kapacita dostatečná, proto tyto změny nejsou odhaleny před graviditou. V patogenezi ICP není zanedbatelný vliv progesteronu a estrogenu, které samy o sobě mají cholestatické účinky. Dle dostupných dat nemá jídelníček matky zásadní vliv na rozvoj onemocnění (17).

ICP začíná náhle vzniklým intenzivním pruritem typicky ve dlaních a ploskách, může však poměrně záhy dojít k jeho generalizaci (18). V iniciálních stádiích nebývají přítomny kožní eflorescence, ty vznikají až sekundárně na podkladě škrábání kůže, kdy může dojít i k její impetiginizaci. V případě rozvoje malabsorpce tuků může dojít ke snížené absorpci v tuku rozpustných vitaminů a tedy i vitaminu K. Nicméně koagulopatie u žen s ICP bývá velmi vzácným jevem (19). Vzhledem k tomu, že žlučové kyseliny procházejí placentou do fetální cirkulace, mohou mít výrazný vliv na plod tím, že způsobí akutní placentální anoxii a srdeční depresi. Vysoké hladiny žlučových kyselin mohou mít za následek předčasný porod, ale také úmrtí plodu (20). V průběhu gravidity jsou hladiny žlučových kyselin do 11 mikro mol/l považované za normální. Recentně provedená metaanalýza více než pěti tisíc případů ICP prokázala, že riziko úmrtí plodu je zvýšeno u žen s hladinami žlučových kyselin více než 100 mikro mol/l (21). Z recentně publikovaných dat se zdá, že ženy, u kterých se ICP objeví, mají vyšší riziko pro vznik některých autoimunitních chorob, mohou vyvinout další onemocnění hepatobiliárního systému, hlavně cholelithiázu a mají zvýšené riziko pro hepatocelulární karcinom a nádory žlučových cest (22).

Vzhledem k absenci primárních kožních eflorescencí, a tedy i možnosti provedení

cílené biopsie, jsou hlavním diagnostickým ukazatelem onemocnění zvýšené hladiny žlučových kyselin v séru (není stanovena přesná diagnostická hranice), zatímco transaminázy jsou pouze mírně elevované či v normě. Pruritus se u většiny pacientek objevuje až po 30. týdnu gravidity, vzácně jsou popisovány případy jeho rozvoje již po 8. týdnu těhotenství (23).

ICP je ve většině případů pouze přechodným onemocněním, bez dlouhodobé morbidity. Jaterní změny se téměř vždy upraví k normálu. Kromě svědění, které obtěžuje všechny pacientky a může výrazně narušovat kvalitu života, byly popsány hlavně u těžších případů ICP zvýšené riziko gestačního diabetu a preeklampsie u pacientek. Nejvýznamnější komplikací je riziko předčasného porodu, které je zvýšeno 3–4× oproti fyziologickému průběhu gravidity (23). ICP může recidivovat v dalších graviditách, a to zpravidla s dřívějším nástupem onemocnění a těžším průběhem.

Na straně plodu je nejvyšším rizikem úmrtí plodu při vysokých hladinách žlučových kyselin, z dalších komplikací se u dětí matek s ICP častěji vyskytuje syndrom respirační tísně a mekoniový ileus (23).

Největší zkušenosti v terapii ICP existují s kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA). Je to jediný lék, který současně redukuje pruritus matky a zlepšuje fetální prognózu (24). Léčba je ve většině případů dobře tolerována, u některých žen se může objevit mírný průjem v průběhu terapie. Ostatní léky jako antihistaminika, S-adenosyl-L-methionin, cholestyramin nebo rifampicin pouze tlumí pruritus, nemají však vliv na prognózu plodu (25). V případě, že se ICP objeví, je vhodný interdisciplinární přístup a kromě gynekologické péče průběh onemocnění konzultovat s hepatologem a dermatologem. Vzhledem k obavám z komplikací ke konci těhotenství je doporučováno některými autory směřovat porod již kolem 36. týdne gravidity (26).

Impetigo herpetiformis

Impetigo herpetiformis je vzácnou jednotkou, která se může objevit v graviditě. Její název je však zavádějící, neboť v současnosti je považována za formu akutní generalizované pustulózní psoriázy (27). U pacientek se impetigo herpetiformis objevuje typicky ve třetí

tím trimestru a je charakterizováno výsevem pustul na erytémové spodině. Komplikací jsou zejména systémové symptomy, mezi které patří nauzea, zvracení, vysoké horečky či průjem. Následkem těchto symptomů může dojít k elektrolytové disbalanci, hypoalbuminémii s následným rozvojem placentární insuficience (28). Vzhledem k vzácnosti této jednotky neexistují jednoznačná doporučení pro léčbu, základem péče o pacientky je symptomatická léčba kombinovaná se systémovými imunosupresivy (kortikoidy, cyklosporin) (29).

Akné v graviditě

Vlivem hormonálních a imunologických změn může docházet v průběhu těhotenství ke vzniku akné nebo zhoršení již preexistujících projevů akné, zvláště v druhé polovině gravidity, kdy se zvyšují u žen hladiny androgenů. Kromě typických predilekčních lokalizací bývá u těhotných žen akné i v oblasti trupu. Léčbu akné v graviditě limitují omezené možnosti terapie, neboť většina účinných systémových léčiv (isotretinoin, doxycyklin) je kontraindikována. Obdobně z lokální terapie není vhodné využívat tretinoin či adapalen, tazaroten je také kontraindikován. V případě mírných zánětlivých projevů akné je doporučeno terapii zahajovat kombinací topického erytromycinu nebo klindamycinu. Obdobně u nezávažných projevů je v graviditě nejvhodnější začínat aplikací kyseliny azelaové (FDA kategorie B) či benzoyl peroxidu v monoterapii (FDA kategorie C) (30). U středně závažné a závažné formy akné není lokální terapie zpravidla dostatečná, v graviditě je možné pacientkám podávat erytromycin 500 mg 2× denně (obtížná dostupnost v ČR), případně azitromycin v dávce 250 mg 3× týdně (30). V případě fulminantního průběhu akné, který se v těhotenství může objevit, se využívají krátkodobě celkové kortikoidy (31).

Hyperpigmentace v graviditě

Hyperpigmentace jsou nejčastější kožní změnou v graviditě, objevují se téměř u 90 % žen, zvláště vyšších fototypů (32). Hyperpigmentace v graviditě vznikají na podkladě zvýšení aktivity melanocyty stimulujícího hormonu (MSH) a vyšší hladiny estrogenu, svoji roli v tomto ději má však také elevace hladiny progesteronu (33). U pacien-

tek lze v praxi pozorovat zpravidla difúzní hyperpigmentace v oblasti areol, bradavek, genitálu a okolí pupku. Typickým obrazem u většiny gravidních je tmavnutí linea alba až k symfýze (linea nigra). Melasma (chloasma) jsou ohraničené hyperpigmentace vznikající v solární lokalizaci (obličej, krk, předloktí) na podkladě genetické predispozice, zvýšené hormonální aktivity v graviditě a expozice UV záření. Po porodu hyperpigmentace zpravidla regredují, perzistence i po graviditě je vzácná. Vzhledem k tomu, že terapeutické možnosti hyperpigmentací jsou omezené, je základním opatřením prevence, tedy fotoprotekce. Kyselina azelaová lokálně je účinným preparátem na terapii hyperpigmentací, její využití v graviditě však není jednoznačně doporučováno, v současnosti je však považována za bezpečnou.

Strie

Strie se objevují zpravidla ve druhé polovině gravidity, kdy dochází k rychlému růstu v oblasti břicha pacientky. Iniciálně můžeme pozorovat fialové lineární proužky typicky na břiše, ale také v oblasti prsou, hýždí a stehén. Strie časem blednou až do obrazu lividních atrofických pruhů. Subjektivní obtíže nezpůsobují, zřídka mohou být svědivé. Na jejich vzniku se uplatňuje z velké části rozpínající se kůže břicha v kombinaci s celkovým přírůstkem na váze a dalšími hormonálními změnami, které ovlivňují stavbu pojivové tkáně. Ačkoliv se jedná o benigní stav bez subjektivních obtíží, představuje pro velkou část pacientek důležitý kosmetický problém. Po těhotenství dochází k jejich částečnému zmenšení, nicméně strie bývají i nadále viditelné. Samotná následná léčba bývá málokdy výrazně úspěšná, mezi nejčastěji používané metody se řadí aplikace topického tretinoinu či laserové ošetření, oba tyto způsoby terapie je však vhodné provádět až po skončení gravidity (34). Důležitá je proto prevence jejich vzniku aplikací olejových, kolagenních a dalších preparátů a to ideálně v celém průběhu gravidity.

Závěr

Těhotenské dermatózy jsou zcela benigními onemocněními a potenciálně nebezpečnými stavy, které mohou ovlivnit průběh

těhotenství i zdraví plodu a novorozence. Z toho důvodu je nutná správná a včasná diferenciální diagnostika těchto jednotek.

Pacientkám by vždy měla být poskytnuta dostatečně efektivní a současně bezpečná terapie v kooperaci dermatologa s ošetřujícím

gynekologem, neboť zvláště svědění u těchto onemocnění může výrazně snižovat kvalitu života v průběhu těhotenství.

LITERATURA

1. Ciechanowicz P, Sikora M, Taradaj K, et al. Skin changes during pregnancy. Is that an important issue for pregnant women? *Ginek polska*. 2018;89(8):450-453.
2. Ambros-Rudolph CM, Mullegger RR, Vaughan-Jones SA, et al. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:395-404.
3. Pemphigoid (herpes) gestationis. In: Black MM, et al. *Obstetric and gynecologic dermatology*. 3rd ed. London: Elsevier Limited; 2008. p. 37-47.
4. Shornick JK, Black MM. Secondary autoimmune diseases in herpes gestationis (pemphigoid gestationis). *J Am Acad Dermatol*. 1992;26(4):563-566.
5. Zillikens D. Pemphigoid gestationis: recent advances. *J Eur Acad Dermatol*. 2003;17:7.
6. Ortonne JP, Hsi BL, Verrando P, et al. Herpes gestationis factor reacts with the amniotic epithelial basement membrane. *Br J Dermatol*. 1987;117(2):147-154.
7. Semkova K, Black M, et al. Pemphigoid gestationis: current insights into pathogenesis and treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;145(2):138-144.
8. Genovese G, Derlino F, Cerri A, et al. A systematic review of treatment options and clinical outcomes in pemphigoid gestationis. *Front Med*. 2020;7:110-116.
9. Chi CC, Wang SH, Charles-Holmes R, et al. Pemphigoid gestationis: early onset and blister formation are associated with adverse pregnancy outcomes. *Br J Dermatol*. 2009;160(6):1222-1228.
10. Rudolph CM, Al-Fares S, Vaughan-Jones SA, et al. Polymorphic eruption of pregnancy: clinicopathology and potential trigger factors in 181 patients. *Br J Dermatol*. 2006;154(1):54-60.
11. Brandão P, Sousa-Faria B, Marinho C, et al. Polymorphic eruption of pregnancy: review of literature. *J Obstet Gynaecol*. 2017;37(2):137-140.
12. García-González E, Ahued-Ahued R, Arroyo E, et al. Immunology of the cutaneous disorders of pregnancy. *Int J Dermatol*. 1999;38(10):721-729.
13. Ambros-Rudolph CM. Dermatoses of pregnancy – clues to diagnosis, fetal risk and therapy. *Ann Dermatol*. 2011;23(3):265-275.
14. Abedin PB, Weaver J, Egginton E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Prevalence and ethnic distribution. *Ethn Health*. 1999;4(1-2):35-37.
15. Marshall HU, Wilkstrom Shemer E, Ludvigsson JF, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: A population-based cohort study. *Hepatology*. 2013;58(4):1385-1391.
16. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology*. 2006;43(4):723-728.
17. Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016;40(2):141-153.
18. Kenyon AP, Tribe RM, Nelson-Percy C, et al. Pruritus in pregnancy: A study of anatomical distribution and prevalence in relation to the development of obstetric cholestasis. *Obstet Med*. 2010;3(1):25-29.
19. DeLeon A, De Oliveira GS, Kalayil M, et al. The incidence of coagulopathy in pregnant patients with intrahepatic cholestasis: Should we delay or avoid neuraxial analgesia? *J Clin Anesth*. 2014;26(8):623-627.
20. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: A prospective population-based case-control study. *Hepatology*. 2014;59(4):1482-1491.
21. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet*. 2019;393(10174):899-909.
22. Wikstrom Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol*. 2015;63(2):456-461.
23. Smith DD, Rood KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2020;63(1):134-151.
24. Grand'Maison S, Durand M, Mahone M. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: A meta-analysis including non-randomized studies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(7):632-641.
25. Ovadia C, Williamson C, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: recent advances. *Clin Dermatol*. May-June 2016;34(3):327-334.
26. Lo JO, Shaffer BF, Allen AJ, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(18):2254-2258.
27. Chang SE, Kim HH, Choi JH, et al. Impetigo herpetiformis followed by generalized pustular psoriasis: more evidence of same disease entity. *Int J Dermatol*. 2003;42(9):754-755.
28. Košťálová M. Kožní choroby v těhotenství – II. Část. *Dermatol. praxi* 2009;3(1):23-28.
29. Namazi N, Dadkhahfar S. Impetigo herpetiformis: review of pathogenesis, complication, and treatment. *Derm Res Pract*. 2018;2018:5801280.
30. Chien AL, Qi J, Rainer B, et al. Treatment of acne in pregnancy. *J Am Board Fam Med*. 2016;29(2):254-262.
31. Romoren M, Lindbaek M, Nordeng H. Pregnancy outcome after gestational exposure to erythromycin-a population-based register study from Norway. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(6):1053-1062.
32. Muzaffar F, Haroon TS. Physiologic skin changes during pregnancy: a study of 140 cases. *Int J Dermatol*. 1998;37(6):429-431.
33. Kroumpouzos G. Dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:1-22.
34. Al-Himdsani S, Ud-Din S, Gilmore S, et al. Striae distensae: a comprehensive review and evidence-based evaluation of prophylaxis and treatment. *Br J Dermatol*. 2014;170(3):527-547.