

Penfigoide gestacional. A propósito de dos casos

Pemphigoid gestationis. Two new cases

Escutia Muñoz B, Rodríguez Serna M, Sánchez Carazo J.L, Fortea Baixauli J.M.

Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario. Valencia. España.

Resumen

El penfigoide gestacional es una infrecuente enfermedad ampollosa que aparece durante el embarazo o el puerperio, caracterizada por la existencia de prurito intenso y la presencia de lesiones ampollas sobre una base eritematosa. En el tratamiento de esta patología se incluyen los antihistamínicos y los corticoides, si bien algunos casos extremos no responden bien. Se comenta la controversia sobre la posibilidad de dar consejo a las pacientes que han sufrido un cuadro para futuros embarazos.

Palabras claves: Herpes gestationis. Penfigoide gestacional.

Summary

Pemphigoid gestationis is a uncommon blistering disease that appears during the pregnancy or the immediate postpartum period. Its main features are intensely pruritus and blistering lesions on an erythematous skin. Its treatment includes antihistaminics and corticosteroids, eventhough some cases do not react properly to them. We comment the controversy about the possibility of counseling the women that had presented a picture for future pregnancies.

Key words: Herpes gestationis. Pemphigoid gestationis

Recibido: 20-06-01

Aceptado: 10-07-01

Correspondencia: Dr. J.L. Sánchez Carazo

Servicio de Dermatología

Hospital General Universitario

Valencia. España

INTRODUCCION

El penfigoide gestacional, también llamado herpes gestationis, se trata de una enfermedad ampollosa de origen autoinmune que se desarrolla principalmente durante el embarazo o en el puerperio. Clínicamente comienza con la presencia de un prurito muy intenso, seguido de la aparición de lesiones urticariales localizadas fundamentalmente en abdomen que se convierten en una erupción ampollosa similar a la del penfigoide, hay una generalización del brote a cara, palmas, plantas y membranas mucosas. Tiende a presentarse durante el segundo o tercer trimestre del embarazo y ocasionalmente durante el postparto inmediato. La existencia de una inmufluorescencia positiva de piel perilesional de una ampolla, que demuestra depósitos de C₃ a lo largo de la membrana basal de la epidermis debe estar presente para el diagnóstico de penfigoide gestacional (1, 5).

Es una entidad rara. Su incidencia se estima en 1:50.000 mujeres en la raza caucasiana (6). Aunque es una enfermedad autolimitada, el manejo de estas pacientes no siempre es fácil y es necesario conocer las posibilidades terapéuticas en los casos rebeldes y las repercusiones que puede tener, tanto la enfermedad como su tratamiento, sobre el feto y la madre.

CASOS CLINICOS

Describimos dos casos de penfigoide gestacional vistos en nuestro servicio en los últimos cuatro años. Se caracterizaron por la severidad clínica en los dos casos y por la aparición en el puerperio en uno de ellos.

CASO 1

Mujer de 29 años secundigesta. El primer embarazo ocurrió hace cuatro años sin ninguna incidencia con parto vaginal, también sin incidencias, de un varón sano. Consultó por urgencias a dermatología remitida por su ginecólogo a la 2ª semana de gestación por la aparición de unas pápulas eritematosas y edematosas, con morfología en diana localizadas periumbilicales en un inicio, pero extendiéndose por todo el abdomen y zona proximal de miembros, donde se podía observar alguna ampolla (fig 1 y 2). Se realizaron dos biopsias cutáneas una de la lesión urticarial y otra de una vesícula, la primera mostró la existencia en dermis superficial de un infiltrado perivascular compuesto de linfocitos, histiocitos y numerosos eosinófilos, asociado a un edema de dermis papilar, en algu-



Figura 1

Lesiones eritematosas en abdomen



Figura 2

Lesiones ampollosas en dorso de mano sobre base eritematosa

nas áreas el infiltrado adoptaba una distribución lineal a lo largo de la unión dermo-epidérmica, en la biopsia tomada de una lesión ampollosa se evidenció la presencia de una vesícula subepidérmica con numerosos eosinófilos en su interior, la dermis adyacente estaba edematosa y presentaba un infiltrado predominantemente perivascular linfocitario con

abundante presencia de eosinófilos. Los hallazgos de ambas biopsias son compatibles con penfigoide gestacional, que se confirmó realizando una inmunofluorescencia directa con piel perilesional, en la que se observaron depósitos de C3 y, con menor intensidad, de IgG a lo largo de la membrana basal. Se inició tratamiento con dexclorferinamina y prednisolona 1 mg/kg/día, pero el cuadro empeoró, apareciendo progresivamente nuevas ampollas de forma generalizada, hipoalbuminuria y una eosinofilia del 38%. Al tratamiento se añadió nicotidamina 500 mg cada 12 horas y se aumentó la dosis de prednisolona a 2 mg/kg/día, con escasa efectividad. Dados los pobres resultados del tratamiento sistémico y el mal estado general de la paciente, se optó por realizar un recambio plasmático (plasmaféresis) mediante vía femoral. Se realizaron un total de 7 sesiones sin ninguna incidencia y con mejoría desde la primera sesión con desaparición de las lesiones a los 15 días. Se mantuvo con prednisolona 1 mg/kg/día hasta el parto. El parto fue espontáneo, vía vaginal y sin incidencias de una niña sana. Sin embargo, apareció un nuevo brote a los dos días siguientes al parto, por lo que se añadió azatioprina 150 mg/día durante 45 días con descenso progresivo de la prednisolona hasta la supresión total y la curación del proceso.

CASO 2

Mujer 27 años que acudió por urgencias de Dermatología por la aparición de una erupción de ampollas tensas sobre una base eritematosa, que se inició en la porción proximal de miembros, generalizándose posteriormente (fig. 3). La erupción se inició dos días después del parto de su primer embarazo, que fue espontáneo y sin incidencias tanto en el niño como en la madre. Se acompañaba de intenso prurito y edematización palpebral y de miembros inferiores. En la analítica se evidenció eosinofilia del 10% e hipoalbuminemia. Se realizó biopsia cutánea en la que se observaba una ampolla subepidérmica con infiltrado de eosinófilos en su interior compatible con penfigoide del embarazo, que se confirmó con inmunofluorescencia directa de piel lesional al evidenciarse depósitos de C3 a lo largo de la membrana basal. Se inició tratamiento con prednisolona 0,5 mg/kg/día, sin control del proceso, por lo que se aumentó a 1 mg/kg/día hasta la ausencia de aparición de lesiones nuevas. Se realizó tipaje HLA mediante técnica de linfocitotoxicidad hallándose HLA DR13, DR14, DR52, DQ1 y DQ6. Se retiraron progresivamente los corticoides, y a los tres meses la paciente estaba curada y sin tratamiento.



Figura 3

Lesiones eritemato-ampollosas en abdomen

COMENTARIOS

El penfigoide gestacional se trata de una enfermedad ampollosa de origen autoinmune que se desarrolla principalmente durante el embarazo o en el puerperio, no siendo necesario que aparezca en el primer embarazo.

También se conoce como Herpes Gestationis, pero este término no es aconsejable, ya que puede crear confusión con una enfermedad de origen infeccioso vírico (4). Aunque, como ya hemos dicho es una enfermedad del embarazo y/o el puerperio, se han descrito casos aislados asociados a tumor trofoblástico, mola hidatiforme y coriocarcinoma (7).

Es una entidad rara. Su incidencia se estima en 1:50.000 mujeres en la raza caucásica (6).

La enfermedad suele aparecer durante el segundo y el tercer mes del embarazo y se inicia con la aparición de pápulas y placas urticariformes muy pruriginosas que suelen afectar la región periumbilical y posteriormente extenderse al resto del abdomen, la raíz de los miembros y finalmente llega a afectar a las manos y a los pies. Es muy rara la afectación de la cara y las mucosas. En un 17% de los casos afecta ya en el primer trimestre, y en aproximadamente un 10%

de los casos se inicia la erupción tras el parto. Hasta en un 75% de los casos suele existir una exacerbación tras el parto, pero el cuadro suele resolverse a los 3 meses tras el parto.

La enfermedad tiende a recurrir en los embarazos siguientes, con el empleo de anticonceptivos orales y con la menstruación (1, 5, 8). Existen controversias sobre el desarrollo de cuadros más precoces y severos en embarazos de mujeres que previamente han desarrollado la enfermedad en un parto anterior, pero esta bien documentada la existencia de embarazos libres de enfermedad en pacientes con anteriores embarazos de penfigoide gestacional, esto ocurre en aproximadamente el 5% de los casos y es impredecible, clínica, epidemiológicamente o por hallazgos de laboratorio. (1)

La patogenia de la enfermedad es desconocida, pero actualmente ya está demostrado en diferentes estudios que existe una predisposición por parte de la madre para padecer esta patología. Existe una asociación entre la presencia de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad clase II HLA DR3 (61-80%) y DR4 (52-53%), especialmente cuando existen los dos juntos, y el desarrollo del penfigoide gestacional (9). En recientes estudios también se ha demostrado una asociación significativa entre la presencia del alelo C4 null, perteneciente al complejo mayor de histocompatibilidad clase III (10).

Por tanto, se piensa que la causa del penfigoide gestacional estaría relacionada con una expresión anómala de los antígenos de sistema mayor de compatibilidad clase II y III en la placenta, que iniciaría una respuesta alérgica sobre la membrana basal de la placenta, y que entonces habría una reacción cruzada con la piel, en concreto con el antígeno BP2 del penfigoide ampuloso de 180 kd. Estos autoanticuerpos tienen la capacidad de fijar el complemento, lo que explica los depósitos de C3 a lo largo de la membrana basal, que se observa mediante inmunofluorescencia directa de piel perilesional. Ocasionalmente también se puede observar la presencia de IgG.

En un 25% de los casos se detecta mediante inmunofluorescencia indirecta un autoanticuerpo IgG1 denominado Factor PC dirigido contra este antígeno de la membrana basal de la epidermis antes mencionado de 180 kd (1-4,11). La presencia de estos antígenos puede persistir largo tiempo después de cesar el cuadro clínico, incluso años, sin que este hecho haya supuesto manifestaciones clínicas (6).

Esta anomalía de los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad se ha intentado explicar por la existencia de una incompatibilidad de estos antígenos procedentes del padre. Esta teoría ha ocasionado que

se realice consejo sobre futuros embarazos por la posibilidad de que aparezca de nuevo la enfermedad en gestaciones siguientes si es con el mismo padre. Sin embargo, existe entre un 5-10% de casos de penfigoide gestacional que no se explican por una incompatibilidad del HLA o incompatibilidad paterna, por lo que se necesitan más estudios que expliquen la patogenia de esta enfermedad autoinmune. En este grupo entrarían los casos de madres que tras un embarazo con penfigoide gestacional, no aparece en el siguiente y no ha existido un cambio de paternidad (4, 5, 12).

El hecho que tras el parto, con la menstruación y con la toma de anticonceptivos pueda provocar una exacerbación de la clínica hace pensar que también exista un factor hormonal involucrado, relacionado con el aumento de estrógenos o con una depleción de progesterona (4, 5, 8,)

El diagnóstico diferencial se debe establecer fundamentalmente con la erupción papular pruriginosa en placas del embarazo (PUPPP) erupción que comienza en el abdomen generalmente sobre las estrías gravídicas en los periodos finales del embarazo pero no existen inmunoreactantes en piel solo existen placas y pápulas, pero no aparecen nunca vesículas.

El tratamiento de PG depende de la intensidad del cuadro y del tiempo de gestación. Los casos más leves pueden ser controlados con corticoides tópicos de mediana o alta potencia y un antihistamínico sistémico (4, 6). La FDA (Food and Drug Administration) tiene clasificados a la mayoría de los antihistamínicos H, como fármacos de clase C, ya que no se disponen de datos suficientes que demuestren su seguridad sobre el riesgo de malformaciones fetales. La FDA considera de clase B a los siguientes antihistamínicos; clorfeniramina, dexclorfeniramina, azatadina, ciclizina, ciproheptadina, dimenhidrinato, doxilamina, meclicina y tripelenamina. Los antihistamínicos de nueva generación deben ser evitados durante el embarazo. Si con los corticoides tópicos no se controla, son necesarios los corticoides sistémicos. La prednisona y la prednisolona son los corticoides de elección, ya que se ha demostrado en estudios in vitro que se inactivan en la placenta, que tan sólo un 10% del nivel alcanzado en sangre materna se encuentra en el feto. Son considerados por la FDA como fármacos de clase B (estudios en animales indican que no hay riesgo, pero no se disponen de estudios controlados en mujeres. Se concluye que se utilicen cuando sean necesarios). Sin embargo, la betametasona y la dexametasona son considerados fármacos de clase C (estudios en animales indican que hay riesgo y no hay estudios en mujeres. Se concluye que sólo deben utilizarse cuando el beneficio supere al riesgo), y la cor-



Figura 4

Hematoxilina-eosina (M/OX 10) Vesícula subepidérmica.

tisona y la hidrocortisona, fármacos de clase D (existe riesgo conocido para el feto, pero el beneficio de su utilización en la embarazada compensa el riesgo. Se concluye que sólo debe utilizarse cuando el beneficio supere al riesgo) (13).

La dosis de prednisolona habitual suele ser entre 20-30 mg/ día, pero en casos severos en ocasiones son necesarias dosis más altas de 40 mg/día con un control rápido del cuadro y con dosis de mantenimiento bajas. Al final del tercer trimestre la dosis de corticoide ya suele ser baja, pero a veces es necesario volverla a aumentar en el postparto, debido a un rebrote. En caso de no responder a corticoides, el resto de inmunosupresores que se pueden emplear deben valorarse con cautela, ya que la experiencia es escasa. Los inmunosupresores que se han empleado son la azatioprina, la dapsona, la sulfapiridina y la piridoxi-

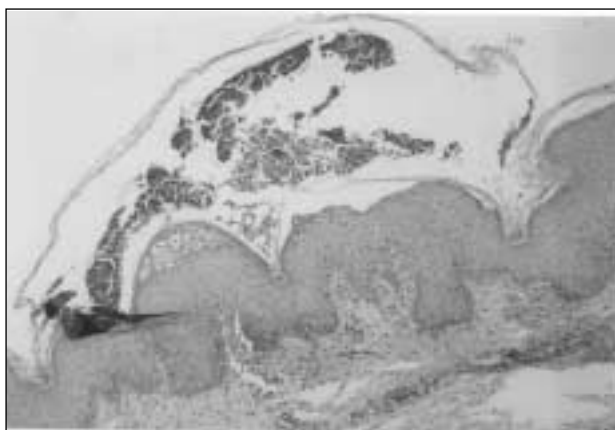


Figura 5

Hematoxilina-eosina (M/O x40), detalle de vesícula subepidérmica e infiltrado de linfocitos y eosinófilos a nivel perivascular)

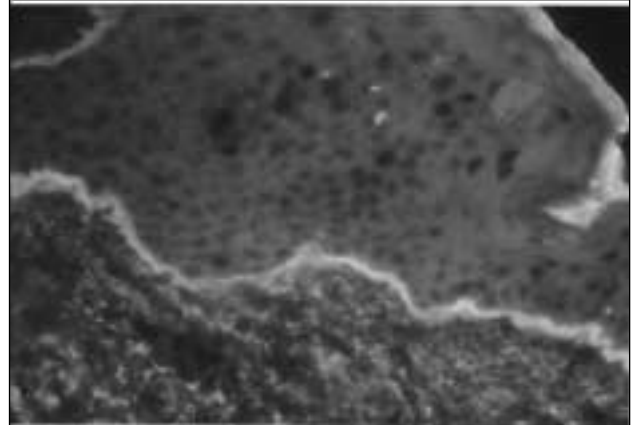


Figura 6

Inmunofluorescencia. Depósitos de C3 en banda en membrana basal

na (1, 4, 6). La plasmaféresis en estos casos es una alternativa a tener en cuenta. En Dermatología se ha empleado fundamentalmente en enfermedades autoinmunes tanto en las dermatosis ampollasas como el penfigo, penfigoide y penfigoide gestacional, como en collagenopatías como el lupus, la esclerodermia y la dermatomiositis (14, 15). La plasmaferesis se considera un procedimiento seguro y efectivo, pero debe emplearse sólo en los casos en los que exista un título elevado de autoanticuerpos y en casos de enfermedad activa severa. Sus efectos no son duraderos y debe siempre acompañarse de tratamiento con inmunosupresores, ya que la depleción brusca de autoanticuerpos por la plasmaferesis provoca un estímulo en la síntesis de nuevos autoanticuerpos. Sin embargo, aunque no son duraderos, permite una mejoría rápida de los síntomas y una dosis menor de fármaco inmunosupresor (14).

En los escasos casos tratados con plasmaféresis, hemos revisado tres, en dos de ellos la mejoría del prurito y aparición de ampollas fue transitorio recayendo a las 6 semanas de la terminación de la plasmaféresis (4), en el otro caso se controló totalmente el cuadro resolviéndose sin recidiva (6). En ninguno de los casos supuso un riesgo para la madre o el feto. En casos rebeldes también se ha empleado de forma anecdótica tratamiento hormonal con gosereline, un análogo de la hormona liberadora de LH (RHLH) que provoca una ooforectomía química reversible. La dosis empleada fue de 3-6 mg una vez al mes vía subcutánea. La mejoría se inició a los tres meses y con aparición de sofocos como único efecto adverso a corto plazo, pero desconocidos a largo plazo (8).

Con respecto a la morbilidad fetal, los estudios

realizados concluyen que existe una mayor tendencia en parto por cesárea, a parto prematuro y a bajo peso para la edad gestacional. Sin embargo no se ha visto una mayor mortalidad (16). La afectación cutánea del niño por el penfigoide gestacional se estima entre un 2 y un 10%, es autolimitado y no suele necesitar tratamiento (17).

En cuanto a la existencia de enfermedades autoinmunes coexistentes en las pacientes con penfigoide gestacional se ha visto que, dentro de su rareza, existe una mayor incidencia de enfermedad de Graves que en la población normal. Otras enfermedades que se han visto asociadas pero ya de forma más aislada son la alopecia areata el vitíligo y la anemia perniciosa (18). También se han descrito casos de penfigoide gestacional que posteriormente han evolucionado como un penfigoide ampolloso, lo que ha hecho pensar que tengan mecanismos patogénicos comunes (19, 20).

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras dermatosis del embarazo. Entre ellas el prurito gravidorum, la erupción papular pruriginosa urticariforme del embarazo (también llamada erupción polimorfa del embarazo). La histología de la lesión junto con la inmuofluorescencia directa son diagnósticas. En el caso de la erupción polimorfa del embarazo y el prurito gravidorum, la IFD es negativa (3).

Describimos dos casos de penfigoide gestacional con una clínica severa que no respondieron a los tratamientos habituales. En el primer caso, fue necesaria siete sesiones de plasmaféresis para la resolución del cuadro, sin observar recidiva posterior. La gestación no sufrió ninguna alteración y el niño nació sano y sin afectación de su peso. El segundo caso, además de ser generalizado y extenso, se inició en el puerperio y necesitó de dosis altas de prednisolona con interrupción de la lactancia materna para su control. En este segundo caso el estudio maternal HLA DR, mostró un tipaje diferente al HLA DR3 y DR4 que explicaran la predisposición materna a padecerlo, por lo que confirma también lo visto en diferentes estudios sobre la existencia de otros factores todavía desconocidos, involucrados en la patogenia de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. **Shornick J.K.:** Herpes Gestationis. *Dermatol Clin* 1993; 11:3. 527-533
2. **Kelly SE, Black MM.:** Pemphigoid gestationis: placental interactions. *Seminars Dermatol* 1989; 8: 12-17.
3. **Roger D, Vaillant L, Fignon A et al.:** Specific pruritic diseases of pregnancy: a prospective study of 3192 pregnant women. *Arch Dermatol* 1994; 130: 734-39
4. **Jenkins RE, Hern S, Black MM.:** Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 255-59.
5. **Holmes RC, Black MM, Jurecka W, Dann J, James DCO, Timlin D et al.:** Clues to the aetiology and pathogenesis of herpes gestationis. *Br J Dermatol* 1983;109:131-39.
6. **Shornick JK, Bangert JL, Freeman RG, Gilliam JN.:** Herpes gestationis: clinical and histologic features of twenty-eight cases. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 214-24.
7. **Do Valle Chiossi MP, Silva Costa R, Ferreira Roselino AM.:** Titration of herpes gestationis factor fixing to C3 in pemphigoid herpes gestationis associated with chorioepithelioma. *Arch Dermatol* 2000; 136: 129-130.
8. **Garvey MP, Handfield-Jones SE, Black MM.:** Pemphigoid gestationis: response to chemical oophorectomy with goserelin. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17:443-45.
9. **Shornick JK, Jenkins RE, Artlett CM, Briggs DC, Welsh KI, Kelly SE, Garvey MP, Black MM.:** Class II MHC typing in pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20: 123-26.
10. **Shornick JK, Artlett CM, Jenkins RE, Briggs DC, Welsh KI, Garvey MP et al.:** Complement polymorphism in herpes gestationis: association with C4 null allele. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:545-49
11. **Chen SH, Chopra K, Evans TY, Raimer SS, Levy ML, Tying SK.:** Herpes gestationis in a mother and child. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 847-49.
12. **Ibbotson SH, Lawrence CM.:** An uninvolved pregnancy in a patient after a previous episode of herpes gestationis. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1091-2.
13. **Jurecka, Gebhart.:** Drug prescribing during pregnancy. *Seminars Dermatol* 1989; 8:
14. **Van deWiel A, Hart C, Finkerman J.:** Plasma exchange in herpes gestationis. *Br Med J* 1980; 281: 1041-2.
15. **Pont V, Sánchez-Carazo JL, Oliver V.:** Plasmaféresis en dermatología. *Piel* 1999;
16. **Mascaró JM Jr, Lecha M, Mascaró JM.:** Fetal morbidity in herpes gestationis. *Arch Dermatol* 1995;131: 1209-10.
17. **Chen HS, Chopra K, Evans TY, Raimer SS, Levy ML, Tying SK.:** Herpes gestationis in a mother and a child. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:847-49.
18. **Shornick JK, Black MM.:** Secondary autoimmune diseases in herpes gestationis (pemphigoid gestationis). *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:563-66.
19. **Triffet MK, Lawrence EG, Leiferman KM.:** Severe subepidermal blistering disorder with features of bu-

Bullous pemphigoid and herpes gestationis. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 797-801.
20. Jenkins RE, Vaughan Jones SA, Black MM.:

Conversion of pemphigoid gestationis to bullous pemphigoid; two re~actory cases highlighting this association. Br Dermatol 1995; 135:595-98.