

CASO CLÍNICO

PENFIGOIDE GESTACIONAL, REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y CASO CLÍNICO

Dra. Yamileth Castro Segura¹, Dra. Carolina Morera Torres², Dra. Mónica Chávez Lavagní³

RESUMEN

Durante el embarazo la piel sufre muchos cambios. Se pueden dividir en fisiológicos, pre- existentes y específicos. Las dermatosis del embarazo son enfermedades pruriginosas, aparecen principalmente en el III trimestre de embarazo. Existen varios trastornos el Penfigoide Gestacional (PG), es un tipo donde se encuentran, vesículas, ampollas, provocadas por contacto hormonal. Es la única dematosis en el embarazo que podría comprometer al recién nacido. Aquí presentamos un caso clínico, diagnóstico y tratamientos

ABSTRACT

During pregnancy, the skin suffer a lot of changes. You can divide this one as physiological, previous or out coming. Dermatitis of the pregnancy (Gestational Penfigoides) is an illness that causes a lot of itching, out come 3° trimester, with vesiculs, blisters; because the interaction with the hormones. It is the unique dermatosis that could affect also the fetus. Here we present a clinical case, diagnostic and treatment.

INTRODUCCIÓN

Durante el desarrollo del embarazo, es quizás la piel, el órgano que más visiblemente evidencia cambios. Podemos clasificar las alteraciones en la piel de la mujer embarazada como cambios fisiológicos de la piel, alteraciones de dermatosis preexistentes y las dermatosis específicas del embarazo.

Las dermatosis específicas del embarazo son un grupo heterogéneo de desórdenes pruriginosos que se presentan hacia el tercer trimestre del embarazo y/o postparto inmediato. Estas incluyen al penfigoide gestacional, la colestasis gestacional, la psoriasis pustulosa del embarazo, las pápulas, placas urticarianas pruriginosas del embarazo y las foliculitis pruriginosas del embarazo.^{1,2}

El penfigoide gestacional (PG) es una dermatosis urticariana, vesículo ampollosa, muy pruriginosa, de carácter autoinmune que involucra a la unión dermoepidérmica, provocada por el embarazo, raramente por estrógenos y progesterona

oral y excepcionalmente por tumores trofoblásticos como la mola hidatiforme o el coriocarcinoma de ovario.³ Es la única dermatosis gestacional en la cual puede existir compromiso cutáneo del recién nacido y se relaciona con parto prematuro y bajo peso al nacer.¹ Las manifestaciones clínicas del PG son, en ocasiones, muy aparatosas, frecuentemente coincidentes con el parto y provocan gran aprensión de parte del médico y la paciente. Conocer esta entidad nosológica permite realizar un buen diagnóstico y aplicar un tratamiento adecuado.

El presente caso clínico tiene como objetivo ilustrar la importancia de tener conocimiento sobre conceptos fundamentales para el diagnóstico y manejo del penfigoide gestacional.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 30 años de edad, conocida sana, vecina de Jacó, sin antecedentes médicos de importancia, primigesta, cursando 30 semanas de gestación, FUR confiable y sin historia de métodos hormonales de planificación previos a su embarazo. Consulta por una dermatosis de 8 días de evolución, diseminada paulatina e incidiosamente al abdomen, cara interna y anterior de los muslos, antebrazos palmas y plantas sin involucrar las mucosas; caracterizada por placas eritematosas tipo habón o urticarianas de diferentes tamaños, algunas confluentes y ampollas tensas de contenido claro con signo de Nikolsky negativo, asociada a fiebre de 39 C, pero con buen estado general y sin prurito. Fue manejada a su inicio como una infección de tejidos blandos tipo celulitis con antibióticos. Se realizaron estudios para descartar.



Foto 1. Lesiones en placa, como inicio El cuadro.

¹ Residente de 3er año Ginecología y Obstetricia HOMACE

² Residente de Dermatología HSJD

³ Médico Asistente del Servicio de Dermatología HSJD



Foto 2. Lesiones con las cuales ingreso al Centro hospitalario.



Foto 3. Lesión en abdomen, confluyente, urticariforme, cuando la vió el dermatólogo y ya con una dosis de esteroides oral y tópico

sepsis, valorar y asegurar el bienestar tanto materno como del producto. Ante la sospecha de una dermatosis específica del embarazo es requerida una valoración especializada por Dermatología y se inicia tratamiento empírico con esteroides orales, se toma biopsia de piel con inmunofluorescencia directa que confirma el diagnóstico de un Penfigoide Gestacional. Se ajusta la dosis de esteroides orales hasta la total remisión del cuadro y el embarazo evoluciona satisfactoriamente e incluso con manejo de forma ambulatoria y con disminución gradual de la dosis de esteroides orales requeridas. En la semana 35 del embarazo la paciente desarrolla una DM gestacional secundaria a los esteroides orales, sin embargo, ésta se controló con medidas dietéticas y a la semana 37 de gestación se decide interrumpir el embarazo obteniéndose un producto masculino, vivo, con un peso de 3276 g, talla 51 cm, circunferencia cefálica de 32 cm, con un APGAR 9/9, con una piel totalmente normal. A los 4 días de edad el niño inicia con una dermatosis diseminada con tendencia a la generalización, caracterizada por placas eritematosas de borde elevado tipo habón, algunas confluentes sobre todo en abdomen y torax anterior, pústulas más pequeñas que la cabeza de un alfiler y algunas



Foto 4. Lesiones en zona atípica, palma de las manos

pequeñas costras mielocéricas periorales, perinasales y en extremidades, ictericia, no presentaba fiebre, reflejo de succión normal, la fontanela no estaba hundida. Se consideró la posibilidad de un eritema tóxico versus un penfigoide neonatal versus sepsis neonatal. Se manejó como una sepsis neonatal pero sin llegar a constatarse y a los pocos días la dermatosis desapareció, se completaron los antibióticos y se egresó.

Como era de esperar la paciente presentó reactivación de la dermatosis en el post-parto inmediato por lo que se ajusta nuevamente la dosis de esteroides y se añade azatioprina como inmunomodulador que ha permitido hasta la fecha una reducción gradual de los esteroides, hasta dosis mínimas requeridas sin reactivación de la enfermedad. Se coloca un DIU como método anticonceptivo.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y DISCUSIÓN

El PG fue descrito por primera vez por Bunel en 1811 y en 1872, fue nombrado herpes gestacional por Milton.² Su nombre, inicialmente se debió a la apariencia similar entre las vesículas del herpes simple y las vesículas de dicha dermatosis. Por su evolución a ampollas similares al penfigoide buloso, Holmes y Black, en 1982 introdujeron el término de penfigoide gestacional.⁵

Durante varios años poco se sabía de la enfermedad, hasta que en 1973, con la llegada de la inmunofluorescencia, se demostraron depósitos de complemento en la membrana basal de la piel, siendo esto básico para su diagnóstico.

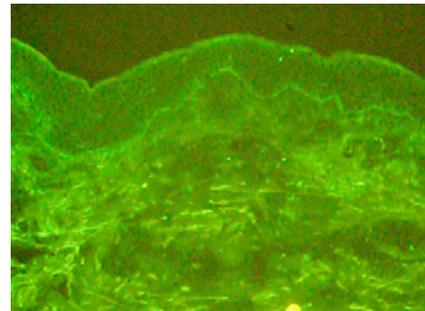


Foto 5. Inmunofluorescencia.

A nivel epidemiológico tiene una incidencia mundial estimada entre 1:1700 y 1: 50.000 embarazos, existiendo asociación en diferentes poblaciones con HLA-DR3 y DR4.^{6,7} En el 65-77 % de los casos se observa en mujeres multiparas de piel blanca. En un 60 % de los casos, la enfermedad se presenta durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Con menor frecuencia (20% de casos) se ha observado en los primeros 7 días posparto, por lo que se puede presentar en cualquier momento durante el embarazo y en el posparto inmediato.⁸

El prurito es generalmente intenso y constante y precede a las manifestaciones cutáneas en una a cuatro semanas.³ La topografía más usual de las lesiones (50 a 80%) es en

el abdomen a nivel periumbilical, con extensión rápida, centrífuga al resto del cuerpo.⁹ En ocasiones se observan lesiones en áreas topográficas inusuales que comprometen mucosa oral, vaginal, el rostro, las palmas de las manos y las plantas de los pies.¹⁰

La morfología inicial de las lesiones se caracteriza por la aparición de pápulas, habones, que pueden formar placas urticariformes, confluentes, con bordes policíclicos, bien delimitadas, las cuales pueden evolucionar a vesículas o ampollas, sobre las placas o sobre la piel sana.³ Las ampollas son turgentes y contienen un líquido transparente. Se han descrito pústulas amicrobianas. Las lesiones dejan una pigmentación macular cicatrizal residual.³

La enfermedad evoluciona con recurrencias hasta en un 75% de casos en el momento del parto con la aparición de ampollas en horas.¹ Las recurrencias pueden darse hasta semanas o meses durante el posparto, sobre todo asociadas al uso de anticonceptivos orales o a las menstruaciones en un 25 a 50 % de los casos. Es frecuente observar futuras recurrencias durante embarazos siguientes donde se describe una enfermedad más severa con aparición más temprana. En 5 a 8 % de los casos se observa que se salta embarazos.²

Alrededor del 10 % de los recién nacidos de madres con pénfigoide gestacional desarrolla una enfermedad leve y autolimitada a semanas o meses.^{1,2,3} Esto debido a la transferencia pasiva de anticuerpos maternos a través de la placenta. El riesgo de parto prematuro y de bajo peso al nacer se presume secundario a una insuficiencia placentaria crónica y se correlaciona con la severidad de la enfermedad, manifestándose clínicamente con la salida de ampollas y una enfermedad más temprana.³

En la patogenia se describe la presencia de autoanticuerpos circulantes tipo IgG 1, que se dirigen contra un antígeno compartido por la piel y la placenta. Este antígeno es principalmente el colágeno XVII (antes llamado BP180 o BPAG2). Es una proteína de transmembrana, componente del hemidesmosoma que media la adhesión de las células epiteliales a la membrana basal. Se encuentra en la membrana basal de la piel, el epitelio amniótico de la placenta y el cordón umbilical. Los anticuerpos se dirigen a una zona específica del colágeno XVII, la región no-colagenosa 16A (NC16A).¹⁰ Lo que inicia la producción de anticuerpos aún es un enigma y la teoría orienta a una desregulación inmunitaria entre la unidad fetoplacentaria y el organismo materno, en el contexto de una paciente con predisposición genética. El papel de los antígenos HLA placentarios es determinante.³ Estudios de inmunogenética mostraron incrementos de antígenos HLA DR3 y DR4, donde hasta un 50% de los pacientes tenían ambos elevados.¹¹

En el pénfigo gestacional se pueden observar, en la placenta, áreas de vellosidades fibróticas, con áreas de disminución de vellosidades terminales y microdesprendimientos. Esto podría explicar la restricción de crecimiento fetal intrauterino. Además, en placentas de madres con PG, se observó tinción contra C3 e IgG en la membrana basal placentaria.¹⁰

Se demostró que hay linfocitos T específicos que reconocen la región NC16A del colágeno XVII, pero se desconoce su papel en la patogenia. También se ha observado que en 10% de los pacientes, hay anticuerpos circulantes contra la proteína de la familia de las plaquinas (BP230), en la región no-colagenosa de la proteína. Su papel no se conoce aún, ya que las plaquinas son proteínas intracelulares.¹²

Una expresión aberrante de MHC tipo II en las células trofoblásticas y las células del estroma amniocorial es probablemente uno de los hechos principales en la patogenia del PG. La expresión placentaria anómala de MHC tipo II permite una respuesta alógena al presentar el colágeno XVII a las células inmunes maternas, en el contexto de moléculas de MHC paternas.¹²

Otro hallazgo común, en estas pacientes, es la presencia de anticuerpos anti HLA paternos en casi el 100% de los casos, donde son en general contra MHC tipo I y diferentes a los anti colágeno XVII circulantes.¹³

A nivel de estudios paraclínicos los resultados de rutina de laboratorio son normales, a excepción de la evidencia de eosinofilia en sangre periférica en el 50% de los casos, la cual se relaciona con enfermedad más severa.³

En la histopatología de las lesiones se observan vesículas subepidérmicas con infiltrados dérmicos de linfocitos y eosinófilos perivasculares. Los eosinófilos pueden encontrarse alineados en la unión dermoepidérmica y llenando las vesículas espongióticas.

La inmunofluorescencia directa de la piel con lesión, muestra depósitos lineales de C3, con IgG sólo en el 30% de los casos. Esto es el "estandar de oro" para el diagnóstico de pénfigoide gestacional. Puede durar positivo de 6 meses a 4 años después de la remisión clínica.

Si el recién nacido tiene pénfigoide también presentará en la piel depósitos lineales de C3 con o sin IgG.¹⁵

La inmunofluorescencia indirecta es positiva en un 70% de los casos y no reacciona con la región patogénica protéica. Existe un test ELISA (acrónimo del inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) contra el antígeno del PG, de 180 kDa, específicamente contra el dominio no-colagenoso número 16, del colágeno XVII. Dicho test se correlaciona con la actividad de la enfermedad, lo cual podría ser útil en el seguimiento del tratamiento.¹⁵

Un estudio comparó la inmunofluorescencia indirecta versus el test ELISA del antígeno del PG de 180 kDa, mostrando mayor sensibilidad en el ELISA, con 100% de especificidad para ambos.¹⁵

En el sitio epidermal en un saltsplit, se observa complemento C3 positivo e IgG.

Otros estudios diagnósticos son el Inmunoblot por anticuerpos IgG circulantes contra proteínas 180KDa y lo 230 KDa y un Perfil HLA por HLA - DR3, DR4 o ambos.¹⁵

Dentro de los diagnósticos diferenciales, se deben de considerar las dermatosis del embarazo sobre todo las pápulas y placas urticarianas pruriginosas (PUPP) del embarazo. También se debe de diferenciar de la dermatitis de contacto, las reacciones medicamentosas, urticarias agudas, penfigoide buloso, dermatitis herpetiforme y una dermatosis lineal por depósito o de IgA.¹

La meta primordial del manejo de esta enfermedad es controlar el prurito y la formación de ampollas, ya que la misma es de carácter auto limitado. El tratamiento dependerá de la intensidad de las manifestaciones clínicas. En los casos muy leves se pueden utilizar esteroides de alta potencia tópicos, en combinación con emolientes y antihistamínicos.^{2,3} El pilar del tratamiento son los esteroides sistémicos y la mayoría de las pacientes responden a la dosis de 0.5-1mg/kg/día de prednisolona, según la severidad de las manifestaciones clínicas. La dosis debe de ser titulada a partir de que se dejen de formar ampollas, en un promedio de 2 semanas de iniciado el tratamiento.³ El brote común a la hora del parto podría requerir un incremento temporal de la dosis. Los casos refractarios se ven beneficiados con la plasmaféresis durante el embarazo.³

La enfermedad persistente después del parto se maneja como pénfigo buloso, pero es infrecuente que esto suceda.

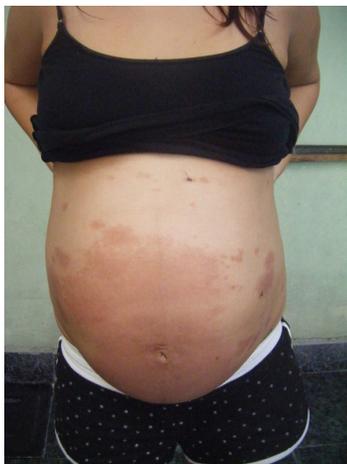


Foto 6. Abdomen posterior a tratamiento

CONCLUSIÓN

Conocer las dermatosis específicas del embarazo nos lleva a pensar en ellas cuando se presentan y así tomar las decisiones correctas.

El manejo siempre va a depender de la extensión y la gravedad del cuadro. Hacer un buen diagnóstico en el momento preciso

como en todas las enfermedades en la medicina conllevan casi siempre a un desenlace positivo.

Es muy importante y satisfactorio el hecho de que podamos trabajar como un grupo interdisciplinario a pesar de no estar en un mismo centro hospitalario, respetando, apoyando y sustentando todas las decisiones terapéuticas tomadas en bienestar de nuestros pacientes.

La decisión de interrumpir el embarazo es exclusiva del médico tratante y debe considerarse según las complicaciones que se presenten durante el proceso así como la viabilidad o no del producto.

El cuadro clínico que presentamos tuvo manifestaciones infrecuentes como la topografía palmoplantar, el predominio de placas urticarianas en vez de ampollas y la aparición más tardía de las mismas.

Con dicho diagnóstico es importante dar seguimiento estricto a futuros embarazos o futuras recurrencias que pueden asociarse a la menstruación o planificación con métodos hormonales, razón por la cual se escogió el DIU como método de planificación.

Es importante lograr un abordaje apropiado y oportuno para evitar cuadros cutáneos severos, brindándole la información y apoyo en todo momento a la madre dado lo dramático que puede resultar esta enfermedad así como su carácter transitorio y recurrente, incluyendo la posibilidad de manifestaciones cutáneas en el neonato, que en este caso no pudo ser descartado.

REFERENCIAS

1. Shornick JK. Penfigoide gestacional, capítulo 57. En: Wolff, Goldsmith, Katz, Gilchrist, Paller, Leffell. Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. 7a edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2003: 490-493.
2. Ambros-Rudolph CM, Shornick JK. Pregnancy Dermatoses. Chapter 27. In: Bolgnia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology. Third edition. UK/USA: Elsevier Saunders, 2012: 439-448.
3. Roger D, Boudrie JL, Vaillant L, Lorette G. Piel y Embarazo. En: Encyclopedie Médico-Chirurgicale. Dermatología. Elsevier Masson, 2010: tomo 3 98-858-A-10(2002).
4. Ambros-Rudolph C 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.
5. Holmes RC, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy: a reappraisal with special emphasis on a proposed simplified clinical classification. Clin Exp Dermatol 1982; 7: 65-73.
6. Roger D, Vaillant L, Fignon A, et al: Specific pruritic diseases of pregnancy. A prospective study of 3192 pregnant women. Arch Dermatol 1994; 130:734-739.
7. Kolodny RC: Herpes gestationis: a new assessment of incidence, diagnosis and fetal prognosis. Am J Obstet Gynecol 1969; 104:39-45.
8. Shornick JK et al: Herpes gestationis: Clinical and histologic

- features of twenty-eight cases. *J Am Acad Dermatol.* 1983; 8: 214.
9. Chi CC, Wang SH, Holmes RC, et al: Pemphigoid gestationis: early onset and blister formation are associated with adverse pregnancy outcomes. *Br J Dermatol* 2009; 160:1222-1228.1B.
10. Huilaja L, Hurskainen T, Autio-Harminen H, Hofmann SC, Sormunen R, Räsänen J, et al. Pemphigoid gestationis autoantigen, transmembrane collagen XVII, promotes de migration of cytotrophoblastic cells of placenta and is a structural component of fetal membranes. *Matrix Biology* 2008; 27:190-200.
11. Shornick JK, Jenkins RE, Briggs DC, et al: Anti-HLA antibodies in pemphigoid gestationis (herpes gestationis). *Br J Dermatol.* 1993; 129:257-259.
12. Semkova K, Black M. Pemphigoid Gestationis: Current insights into pathogenesis and treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 145:138-44.
13. Shornick JK, Jenkins RE, Briggs DC, Welsh KI, Kelly SE, Garvey MP, et al. Anti HLA antibodies in pemphigoid gestationis (herpes gestationis). *Br J Dermatol.* 1993; 129:257-9.
14. Cobo MF, Santi CG, Maruta CW, Aoki V. Pemphigoid Gestationis: Clinical and Laboratory evaluation. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64:1043-7.
15. Sitaru C, Powell J, Messer G, Brocker EB, Wojnarowska F, Zillikens D. Immunoblotting and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Diagnosis of Pemphigoid gestationis. *Obstet Gynecol.* 2004; 103:757-63.