

# Penfigoide gestacional: a propósito de un caso clínico

Carolina Carvajal Zúñiga<sup>1</sup>, Alejandra Larre Borges<sup>2</sup>

## Resumen

El penfigoide gestacional (PG) es una dermatosis autoinmune de baja frecuencia que afecta a las embarazadas habitualmente durante el tercer trimestre. Está caracterizado por la presencia de autoanticuerpos contra estructuras de los hemidesmosomas, que están ubicados en la zona de membrana basal de la piel. Clínicamente se manifiesta como placas urticarianas-pruriginosas que posteriormente evolucionan a vesículas o ampollas, localizadas preferentemente en abdomen, tronco y miembros. El diagnóstico se confirma a través de la realización de una biopsia cutánea para estudio con Hematoxilina/Eosina e Inmunofluorescencia Directa, y de ser posible con la cuantificación de niveles séricos de anticuerpos contra el antígeno del penfigoide BP180. El tratamiento del PG leve son los corticoides tópicos, mientras que los corticoides sistémicos son el tratamiento de

elección en los casos severos o refractarios a la terapia tópica. Las pacientes con PG suelen presentar recurrencias en embarazos posteriores, habitualmente más severas y de inicio precoz. También pueden presentar empujes en las menstruaciones o frente a la toma de anticonceptivos orales. Presentamos el caso clínico de una paciente con diagnóstico de PG en su primera gestación y recurrencia del mismo en su segundo embarazo.

*Palabras claves:* Penfigoide gestacional, diagnóstico, tratamiento.

## Abstract

Pemphigoid Gestationis (PG) is a low-frequency autoimmune dermatosis that usually affects women during the third trimester of pregnancy. It is characterized by the presence of autoantibodies against structures of the hemidesmosomes, which are located in the basal membrane of the skin. Clinically it manifests as pruritic urticarial plaques that later evolve into vesicles or blisters, preferably located in the abdomen, trunk and limbs. The diagnosis is con-

1. Post Grado de la Cátedra de Dermatología, UDELAR  
2. Profesora Adjunta de la Cátedra de Dermatología, UDELAR.  
Departamento de Dermatología del Hospital Británico  
Correspondencia a: Dra. Alejandra Larre Borges.  
alarreborges@gmail.com

firmed by a skin biopsy for Hematoxylin / Eosin and Direct Immunofluorescence, and if possible with the quantification of serum levels of antibodies against BP180 pemphigoid antigen. Mild PG treatment is topical corticosteroids, whereas systemic corticosteroids are the treatment of choice in most severe or refractory to topical therapy cases. Patients with PG tend to have recurrences in later pregnancies, usually more severe and with an earlier onset. They may also relapse during menstruations or oral contraceptive intake.

We present the clinical case of a patient diagnosed with PG in her first pregnancy that had a recurrence in her second pregnancy.

**Key Word:** Pemphigoid gestationis, diagnosis, treatment.

## INTRODUCCIÓN

El penfigoide gestacional (PG) es una rara enfermedad ampollar autoinmune que ocurre durante el embarazo. Debido a su apariencia ampollar, antiguamente era denominado herpes gestacional; sin embargo no existe causalidad con la infección por virus herpes<sup>(1-3)</sup>. Usualmente se presenta en el segundo y tercer trimestre del embarazo, pero puede aparecer en el primer trimestre e incluso en el postparto<sup>(4,5)</sup>. Suele recurrir en embarazos posteriores con una presentación clínica más precoz y severa<sup>(5,6)</sup>. El promedio de edad es de entre 27 y 30 años<sup>(1,7)</sup>. Existen pocos estudios sobre la epidemiología del PG, se estima que tiene una incidencia de 1/40.000 a 1/50.000 embarazos<sup>(2,4)</sup>.

El PG pertenece a las enfermedades ampollares del grupo penfigoide, caracterizadas por presentar autoanticuerpos contra proteínas de los hemidesmosomas que están encargados de la adhesión entre los queratinocitos y la membrana basal, lo que genera una ampolla. La unión del antígeno con el anticuerpo genera la ruptura y una ampolla subepidérmica que dada su patogenia es tensa, al contrario de lo que sucede en el grupo penfigo donde la ampolla es intraepidérmica y, por lo tanto, se rompe fácilmente. En el caso del PG el antígeno es el dominio no-colágeno (NC16A) del antígeno 2 del penfigoide ampollar (BP-180 o colágeno XVII), desconociéndose el rol patogénico de anticuerpos contra la proteína BP230<sup>(1,8)</sup>. La fisiopatología

es aún desconocida, sin embargo existe la hipótesis que antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II presentes en la placenta podrían iniciar una reacción cruzada con la piel materna<sup>(9,10)</sup>. Además existe un aumento en la incidencia de antígeno leucocitario humano (HLA)-DR3 y HLA-DR4 en pacientes con PG<sup>(9)</sup>.

El diagnóstico del PG requiere de una tríada conformada por: la clínica, la biopsia cutánea compatible mediante el estudio con Hematoxilina/Eosina (H/E) y finalmente la positividad de la Inmunofluorescencia Directa (IFD). Esta tríada ayuda a distinguir al PG de otras dermatosis ampollares y no ampollares del embarazo<sup>(6)</sup>.

La presentación clínica es variable. El prurito es el síntoma principal y precede habitualmente a las lesiones cutáneas. Posteriormente asocia placas urticarianas o lesiones tipo eritema multiforme, que en la evolución progresan a vesículas y ampollas tensas con contenido seroso o serohemático<sup>(6)</sup>. El área periumbilical es generalmente el primer sitio comprometido, con diseminación centrífuga. Respeta habitualmente cara y mucosas<sup>(1,5,11)</sup>. En casos severos las lesiones se pueden diseminar y generalizar, incluso pueden ser dolorosas<sup>(7)</sup>. Los síntomas suelen disminuir unas semanas antes del parto, sin embargo existe una reactivación de la enfermedad en el 75% de las pacientes al momento del parto. Se cree que el curso intermitente y recidivante de la patología se debería a las fluctuaciones en los niveles de la progesterona y sus propiedades inmunosupresoras; con un aumento en el embarazo tardío seguido de la caída brusca durante el parto<sup>(4,11)</sup>.

El diagnóstico confirmatorio se realiza con una biopsia de la piel afectada y tinción con H/E, y otra perilesional, en la proximidad de la ampolla, para estudio de IFD. La tinción con H/E muestra una ampolla subepidérmica, espongirosis y edema de la dermis papilar; asociado a un infiltrado inflamatorio eosinofílico<sup>(6)</sup>. En cuanto a la IFD, el depósito lineal de complemento C3 a lo largo de la zona de la membrana basal de piel perilesional es diagnóstico<sup>(2)</sup>. Además en un 25-50% de los casos, se puede identificar un depósito lineal de IgG, aunque no es un criterio diagnóstico<sup>(2,12)</sup>. Recientemente se ha comprobado que la inmunotransferen-

cia (Western Blot) y el test de ELISA para el dominio NC16A de BP180, son también herramientas sensibles para el diagnóstico del PG<sup>(6)</sup>.

El diagnóstico diferencial principal es la erupción polimorfa del embarazo, también conocida como pápulas y placas urticarianas pruriginosas del embarazo o PUPE, que se presenta en mujeres primigestas cursando el tercer trimestre de embarazo. A diferencia del PG se manifiesta como pápulas y placas eritematosas, edematosas dentro de estrías; respeta generalmente la zona umbilical y el estudio de IFD es negativo<sup>(2,10)</sup>.

Debido a la baja incidencia del PG no existen estudios aleatorizados, por lo que las recomendaciones sobre el tratamiento están basadas en experiencias clínicas y estudios de respuesta a tratamiento de otras patologías<sup>(2)</sup>. Los síntomas suelen ser inhabilitantes, por lo que el tratamiento está dirigido al alivio sintomático y a evitar la formación de nuevas lesiones. El tratamiento debe considerar los riesgos y beneficios de la unidad materno-fetal<sup>(13)</sup>.

La piedra angular del tratamiento son los corticoides. Las pacientes con PG leve deben ser tratadas con corticoides tópicos de alta o muy alta potencia<sup>(2)</sup>. La asociación de corticoides tópicos y antihistamínicos es ampliamente utilizada para manejo del prurito, a pesar de la poca evidencia científica, con buena respuesta en la mayoría de las pacientes<sup>(8,11,14)</sup>. Los antihistamínicos de primera generación o sedativos, como la clorfeniramina, no presentan un riesgo teratogénico aumentado; y los antihistamínicos de segunda generación o no sedativos, como la ceterizina, levoceterizina y loratadina, también son recomendados para la utilización durante el embarazo<sup>(2)</sup>. El tratamiento con corticoides sistémicos se ha convertido en el tratamiento de primera línea en casos de PG severos debido a su perfil de seguridad aceptable y la buena respuesta. Cabe destacar que la mayoría de la prednisolona es inactivada por una enzima deshidrogenasa placentaria antes de llegar a la circulación fetal (11-hidroxiesteroide deshidrogenasa-2)<sup>(14-16)</sup>. La dosis inicial de prednisona es de 0,25-0,5 mg/kg/día, generalmente con buena respuesta. Si persiste la formación de ampollas, se debe incrementar la dosis progresivamente hasta que no aparezcan nuevas lesiones<sup>(13)</sup>. La corticoterapia en el primer trimestre

provoca un mayor riesgo de malformaciones, especialmente de hendiduras orofaciales; y en el último trimestre puede generar diabetes gestacional, eclampsia, retraso del crecimiento intrauterino, y parto prematuro<sup>(2)</sup>. La prednisona se secreta por la leche materna, pero dosis inferiores a 40 mg día son relativamente seguras y habitualmente no producen supresión adrenal en el lactante<sup>(16)</sup>. A pesar de que los efectos adversos de la corticoterapia sistémica son conocidos, es el tratamiento de elección costo beneficio considerando el riesgo materno fetal. Habitualmente se requieren bajas dosis y tiene un perfil de seguridad aceptable.

Otros tratamientos empleados en casos de PG severos o refractarios considerados con buen perfil de seguridad son: la inmunoglobulina intravenosa, la plasmaféresis, la ciclosporina, o la combinación de ellos; con buenos resultados<sup>(2,17,18)</sup>.

En cuanto al pronóstico, las lesiones suelen resolverse espontáneamente luego del parto, entre 12 a 16 semanas, sin cicatriz; y el tratamiento con prednisona oral puede ser habitualmente discontinuado de forma precoz<sup>(2)</sup>. En los embarazos siguientes las lesiones de piel son más severas y de inicio temprano; pero algunos pacientes presentan afectación alternante, saltándose embarazos<sup>(6,13,19)</sup>. Se ha observado que las pacientes multíparas cursan con PG más severos, de inicio precoz y que requieren tratamientos más prolongados en comparación con las primigestas<sup>(6)</sup>. Con frecuencia se observan recurrencias con menstruación y con la utilización de anticonceptivos orales<sup>(13)</sup>.

Los recién nacidos de madres con PG tienen mayor riesgo de complicaciones debido a la insuficiencia placentaria de bajo grado producida por los anticuerpos contra BP180<sup>(2)</sup>. Por lo tanto existe mayor riesgo de parto pretérmino y de un recién nacido pequeño para la edad gestacional<sup>(4,20)</sup>. Por esta razón, algunos autores, recomiendan seguimiento estrecho de la unidad materno-fetal con Doppler de arterias umbilicales 1-2 veces por semana y curva de crecimiento cada 2 semanas<sup>(13)</sup>. Además en un 10% de los recién nacidos se pueden observar lesiones cutáneas similares clínica e histológicamente a las de la madre<sup>(4)</sup>. Las lesiones se resuelven espontáneamente y no requieren tratamiento<sup>(13)</sup>. Resulta más importante evaluar el eje hipotálamo-

mo-hipófisis-suprarrenal por el riesgo de supresión debido a la exposición prolongada a corticoides para el tratamiento de la enfermedad materna; con indicación de prednisona a los recién nacidos afectados<sup>(4)</sup>.

Presentamos el caso de una paciente de 32 años que a las 20 semanas de gestación debuta con un PG, con buena respuesta a tratamiento con antihistamínicos y prednisona, y que presentó una recurrencia en un embarazo posterior.

## CASO CLÍNICO

Paciente primigesta de 32 años, cursando un embarazo de 24 semanas bien controlado, sin otros antecedentes patológicos a destacar. Consulta por un cuadro de un mes de evolución caracterizado por lesiones en miembros inferiores pruriginosas que posteriormente se diseminaron a abdomen, sin respuesta a corticoides tópicos.

Al examen físico presentaba una dermatosis de piel bilateral y con tendencia a la simetría, topografiada en tronco y miembros, localizada en región periumbilical, muslos y piernas caracterizada por pápulas eritematosas y escasas vesículas con aspecto herpetiforme, en piernas asocia placas eritematovioláceas algunas anulares (Figuras 1 y 2). Cabe destacar que la paciente presentaba prurito intermitente, un buen estado general, en apirexia y sin lesiones en mucosas. Se solicita paraclínica general y biopsia de vesícula para estudio con H/E y otra perilesional para IFD. No se encontraron alteraciones en la paraclínica general solicitada. En la H/E se observa una ampolla subepidérmica con infiltrado inflamatorio a predominio de eosinófilos (Figura 3), mientras que la IFD mostró un depósito lineal de C3 e IgG en la unión dermoepidérmica (Figura 4 y 5). Con el diagnóstico de penfigoide gestacional se inició prednisona 30 mg/día v.o. (0,5 mg/kg/día) repartido en dos tomas de 20 mg (hora 8) y 10 mg (hora 14); asociada a clorferinamina 4 mg día en la noche, dieta hiposódica y control de presión arterial. Al control a los 4 días la paciente presentaba una evolución favorable persistiendo lesiones abdominales. Sin embargo, al control a los 8 días del inicio de los corticoides sistémicos, la paciente presenta ampollas en miembros inferiores por lo que se aumenta dosis a 50 mg día (0,7 mg/kg/día) repartido en tomas de 30 mg y 20 mg con buena evolución. Durante el tratamiento la paciente cursa con leucocitosis a predominio



FIGURA 1.

**Se observan pápulas eritematosas y vesículas en abdomen.**



FIGURA 2.

**Se observan placas eritematovioláceas en cara anterior de piernas, algunas anulares.**

de neutrófilos en relación a la corticoterapia, evaluada por internista; sin otras complicaciones clínicas ni paraclínicas. Al mes de tratamiento sistémico, debido a ausencia de nuevas lesiones, se inicia descenso progresivo de esta medicación. A las 37+3 semanas se realiza cesárea por oligohidroamnios severo, con un recién nacido de 3.150 g, APGAR 9/10. En ese momento se aumenta nuevamente la dosis de prednisona a 50 mg día con descenso progresivo, con resolución del cuadro 15 días posteriores al parto. El re-

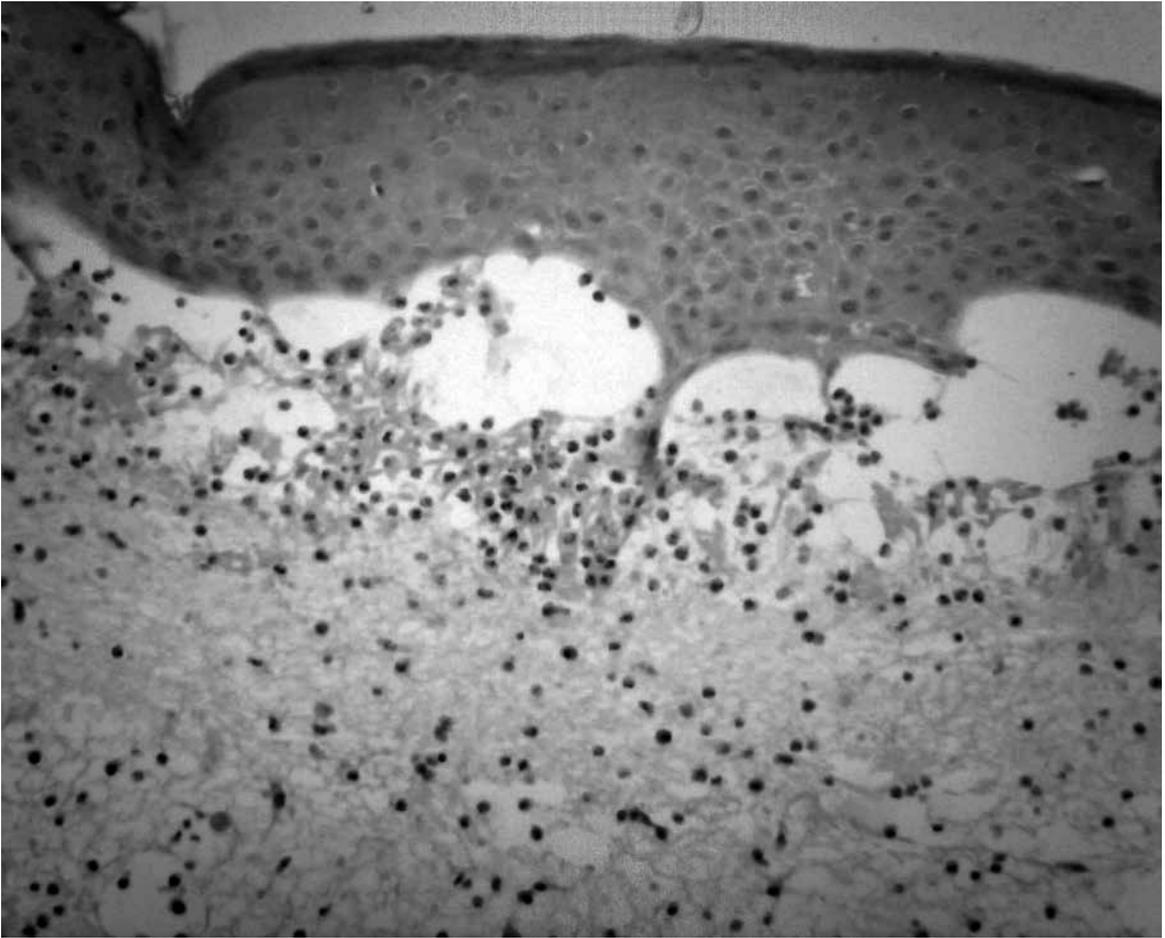


FIGURA 3.

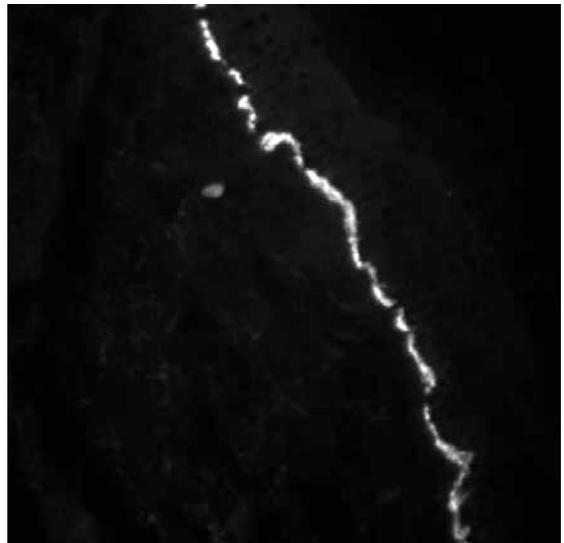
**Biopsia con tinción de H/E que muestra una ampolla subepidérmica asociado a un infiltrado inflamatorio con eosinófilos en la unión dermoepidérmica y la dermis papilar. 10X**

Gentileza Dr. Bruno y Dra. Guerra

FIGURA 4.

**IFD muestra un depósito lineal de C3 en unión dermoepidérmica.**

Gentileza Dra. Durán



ción nacido cursó con hipoglicemia, la que fue manejada con dosis descendentes de corticoides v.o. por 5 meses con buena evolución.

Dos años más tarde, al cursar la semana 18 de su segundo comienza con lesiones eritematosas pruriginosas en plantas, con buena respuesta a los corticoides tópicos. Sin embargo, a las 32 semanas de gestación presenta diseminación de su dermatosis a abdomen, por lo que se inicia prednisona 30 mg día (0,5 mg/kg/día) en dos tomas, con buena respues-

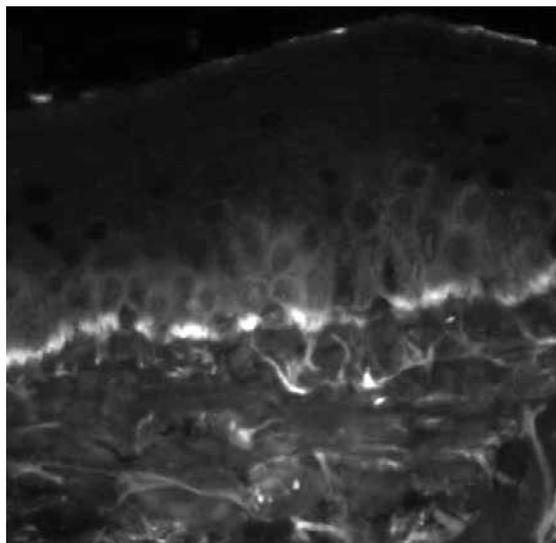


FIGURA 5.  
**IFD muestra un depósito lineal de IgG en la unión dermoepidérmica.**

Gentileza Dra. Durán

ta. La paciente utilizó prednisona en dosis descendentes hasta el término del embarazo. A las 37+6 semanas se realiza cesárea programada, con un recién nacido sano. La paciente evolucionó con escasas lesiones con buen control con corticoides tópicos de alta potencia.

## DISCUSIÓN

El PG es una enfermedad ampollar del embarazo que se presenta habitualmente entre el segundo y tercer trimestre como es el caso de nuestra paciente. Sin embargo, la presentación clínica fue atípica ya que el compromiso de la región periumbilical se manifestó durante la evolución y no en un inicio, sin evidenciarse tampoco al momento del examen del primer empuje las lesiones pseudourticarianas clásicas<sup>(19)</sup>.

La paciente evolucionó con una buena respuesta al tratamiento sistémico instaurado, con dosis moderadas de prednisona. Presentó neutrofilia durante la evolución, que es un efecto adverso de los corticoides sistémicos por aumento de la liberación desde la médula ósea y disminución de moléculas de adhesión tisular<sup>(21)</sup>. La buena respuesta al tratamiento instaurado

es esperable en este tipo de pacientes ya que los corticoides son el tratamiento de primera línea en PG severos o refractarios al tratamiento tópico como fue el caso de esta paciente<sup>(1,19)</sup>.

Es habitual que las pacientes con PG presenten recaídas en embarazos posteriores, con manifestaciones clínicas más precoces y severas<sup>(6,19)</sup>. En este caso, observamos un nuevo empuje en el segundo embarazo con inicio más precoz; sin embargo, no presentó lesiones más severas ni refractarias al tratamiento. Creemos que este empuje de menor intensidad fue debido al tratamiento precoz en el segundo embarazo, lo que resalta la importancia de los controles estrictos y la información a los pacientes para una intervención oportuna.

La paciente cursó con interrupción del primer embarazo a las 37 semanas por un oligohidroamnios severo. Los fármacos son agentes etiológicos causales de oligohidroamnios, y entre estos se describen los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas y los inhibidores enzima convertidora de angiotensina. Los corticoides sistémicos, si bien no son considerados causales de esta complicación, aumentan algunos fosfolípidos que reducen la síntesis de prostaglandinas y pueden ser un factor causal indirecto.

## CONCLUSIONES

El PG es una dermatosis específica del embarazo poco frecuente que ocurre como resultado de la interacción de múltiples factores. Su diagnóstico se realiza con una triada compuesta por la clínica, y el estudio de piel tanto para tinción con H/E como para estudio con IFD compatibles. El tratamiento de primera línea son los corticoides tópicos, para casos leves, y sistémicos para los casos severos. Debido al carácter recidivante de esta patología es importante advertir a las pacientes del riesgo de nuevos empujes en embarazos, menstruaciones y toma de anticonceptivos orales, y realizar un seguimiento estricto e intervenciones oportunas como en el caso de nuestra paciente.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Al-Saif F, Elisa A, Al-Homidy A, Al-Ageel A, Al-Mubarak M. Retrospective analysis of pemphigoid gestationis in 32 Saudi patients - Clinicopathological features and a literature review. *J Reprod Immunol*. 2016 Aug;116:42–5.
2. Huilaja L, Mäkikallio K, Tasanen K. Gestational pemphigoid. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Sep 2;9:136.
3. Katz SI, Hertz KC, Yaoita H. Herpes gestationis. Immunopathology and characterization of the HG factor. *J Clin Invest*. 1976 Jun 1;57(6):1434–41.
4. Semkova K, Black M. Pemphigoid gestationis: current insights into pathogenesis and treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Aug;145(2):138–44.
5. Singla A, Shree S, Mehta S. Pregnancy with Pemphigoid Gestationis: A Rare Entity. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2016 Jul;10(7):QD06-07.
6. Tani N, Kimura Y, Koga H, Kawakami T, Ohata C, Ishii N, et al. Clinical and immunological profiles of 25 patients with pemphigoid gestationis. *Br J Dermatol*. 2015 Jan;172(1):120–9.
7. Rassai S, Pazyar N, Alavi SM, Kazerouni A, Feily A. Pemphigoid gestationis: a retrospective study in southwest Iran. *Acta Med Iran*. 2013 Jul 13;51(6):408–10.
8. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet Lond Engl*. 2013 Jan 26;381(9863):320–32.
9. 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 Sep;129(3):257–9.
10. Stevenson ML, Marmon S, Tsou H, Boyd KP, Robinson MR, Meehan SA, et al. Pemphigoid gestationis. *Dermatol Online J*. 2013 Dec 16;19(12):20715.
11. Jenkins RE, Hern S, Black MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol*. 1999 Jul;24(4):255–9.
12. Shimanovich I, Bröcker EB, Zillikens D. Pemphigoid gestationis: new insights into the pathogenesis lead to novel diagnostic tools. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2002 Sep;109(9):970–6.
13. de la Cruz F C, Navarrete D C, Majerson G D, Romero G W, Vergara R A, González B S. Penfigoide gestacional "Herpes gestationis": Revisión a partir de un caso clínico. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2012;77(1):64–71.
14. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2011 Nov;9(11):927–47.
15. Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet Lond Engl*. 2007 Dec 22;370(9605):2127–37.
16. Jackson S, Gilchrist H, Nesbitt LT. Update on the dermatologic use of systemic glucocorticosteroids. *Dermatol Ther*. 2007 Aug;20(4):187–205.
17. Hern S, Harman K, Bhogal BS, Black MM. A severe persistent case of pemphigoid gestationis treated with intravenous immunoglobulins and cyclosporin. *Clin Exp Dermatol*. 1998 Jul;23(4):185–8.
18. Huilaja L, Mäkikallio K, Hannula-Jouppi K, Väkevä L, Höök-Nikanne J, Tasanen K. Cyclosporine treatment in severe gestational pemphigoid. *Acta Derm Venereol*. 2015 May;95(5):593–5.
19. Hallaji Z, Mortazavi H, Ashtari S, Nikoo A, Abdollahi M, Nasimi M. Pemphigoid gestationis: Clinical and histologic features of twenty-three patients. *Int J Womens Dermatol*. 2016 Dec 23;3(2):86–90.
20. Lipozenčić J, Ljubojević S, Bukvić-Mokos Z. Pemphigoid gestationis. *Clin Dermatol*. 2012 Feb;30(1):51–5.
21. Serra HA, Roganovich JM, Rizzo LFL. Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional. De lo molecular al uso clínico. *Med B Aires*. 2012 Apr;72(2):158–70.